



HAL
open science

Plantes carnivores : les principales espèces et leurs usages en thérapie : investigations sur l'intérêt thérapeutique de Carnivora®

Antoine Schlosser

► **To cite this version:**

Antoine Schlosser. Plantes carnivores : les principales espèces et leurs usages en thérapie : investigations sur l'intérêt thérapeutique de Carnivora®. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01733559

HAL Id: hal-01733559

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733559v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
le **29 novembre 2016** sur un sujet dédié à :

**PLANTES CARNIVORES : LES PRINCIPALES ESPECES ET
LEURS USAGES EN THERAPIE – INVESTIGATIONS SUR
L'INTERET THERAPEUTIQUE DE CARNIVORA[®]**

pour obtenir le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Antoine SCHLOSSER

né le 22 Septembre 1990 à Sarrebourg (57)

Membres du Jury

Président : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR	Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR	Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Juges : M. Joël COULON,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
M. Raymond BETZINGER,	Docteur en Médecine, Homéopathe
M. Jean-Philippe GOETZ,	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Responsable de la Commission d'agrément

des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ☾

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT ☒	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE ☒	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie

Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ☒	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ☒	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A notre président et directeur de thèse,

Madame Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine.

Nous vous exprimons notre plus grande gratitude pour avoir dirigé cette thèse.

La qualité de votre enseignement nous aura permis de progresser tout au long de nos études et de parvenir à cette finalité.

Nous vous remercions pour vos conseils avisés et votre patience, ainsi que pour le temps que vous avez consacré à la direction de ce travail.

Que cette thèse soit représentative de notre plus grand respect et de notre plus profonde considération.

A nos membres du jury,

Monsieur Joël COULON, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

Nous avons apprécié les cours et l'enseignement que vous avez prodigué à la Faculté de Pharmacie. Votre bienveillance et votre soutien indéfectible depuis notre première année nous auront permis d'avancer durant toutes nos années d'études.

Veillez trouver au sein de cette thèse, la marque de notre sympathie et de notre plus grande gratitude.

Monsieur Raymond BETZINGER, Docteur en Médecine, Homéopathe.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse ainsi que pour votre présence au sein de ce jury. Nous tenons également à vous exprimer notre gratitude pour avoir accepté si rapidement d'en faire partie, ainsi que pour les précieux éléments que vous avez apportés à cet ouvrage.

Nous espérons que ce travail saura vous contenter et répondra à vos attentes.

Monsieur Jean-Philippe GOETZ, Docteur en Pharmacie.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

Nous vous remercions également pour votre bienveillance et pour les conseils que vous nous prodiguez au quotidien, depuis notre entrée dans la vie active.

Veillez trouver au sein de ce travail, la marque de notre profonde sympathie.

A mes parents Claude et Martine,

C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Grâce à votre amour et à votre soutien inébranlable durant toutes ces années d'études, et bien plus loin encore. Merci à vous deux de m'épauler dans la vie, merci pour tous ces moments de bonheur que vous m'avez fait vivre depuis tout petit, merci d'être là tout simplement. C'est une fierté pour moi de vous dédier cette thèse. Je vous aime.

A mon frère jumeau Alexandre,

Eh oui, comme tu dis Alexandre, voilà ces sept années d'études à s'user les pieds finalement terminées. Que de révisions, d'examens et de moments de doutes passés ensemble à se soutenir contre vents et marées. Ensemble nous sommes restés plus fort, et ça n'a jamais changé en vingt-six années. Sans toi je n'y serais jamais parvenu, et maintenant que je t'emboîte le pas sur le chemin de la thèse, c'est une fierté pour moi de te la dédier. A toi, mon frère.

A mes grands parents Aloyse, Marinette, Paul et Antoinette,

Merci à vous tous pour votre amour et pour le soutien que vous m'avez apporté durant ces années d'études. Votre aide a été précieuse, et j'espère que vous serez fier de votre petit-fils. Pensée à ma grand-mère Mayette, qui nous observe de là où elle est.

A Marraine,

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi durant toutes ces années. Ton indéfectible soutien m'a été indispensable, je t'en remercie du fond du cœur. J'espère te rendre fier de moi.

A mon oncle André,

Tu es parti trop tôt... Cette thèse est réalisée en ta mémoire.

A ma belle-sœur Lucie,

Je crois ne pas me tromper en disant qu'on ne peut pas rêver meilleure belle-sœur au monde ! Merci pour ta présence, ta gentillesse, ton soutien...et également pour tes traductions qui m'ont sauvé la vie ! Merci pour tout.

A Florian,

Pour une amitié inébranlable qui dure depuis maintenant un sacré bout de temps, et à tout ces moments passés à faire les quatre cent coups durant notre enfance. Merci à toi Flo !

A Mimi et Marie,

Merci à vous deux d'avoir toujours été là, malgré les études qui nous ont fait prendre des directions différentes. Une amitié comme la nôtre traverse le temps quoiqu'il advienne. Merci pour tout ces bons moments passés ensemble depuis notre plus tendre enfance, et ce n'est pas prêt de s'arrêter !

A Nico, Anthony et Jérôme,

Pour tous les cours, les soirées au BDA devant une Warsteiner et tous les moments que nous avons passés ensemble avant les études. Nous avons tous pris des chemins différents mais les souvenirs restent. Merci à tous les trois !

A Sophie, Julie et Ludiwine,

Pour toutes les soirées que nous avons passées ensemble (dont une qu'il m'est soit impossible d'oublier, soit impossible de me rappeler) et tous ces souvenirs que nous partageons depuis le lycée.

A Lucas,

Pour ton amitié, ton humour incomparable et ta joie de vivre. La prochaine fois je te présenterai le dernier beau châssis en date : elle s'appelle Juliette et elle est italienne !

A Charles, Mickaël et Chloé,

On en aura passé des années sur les bancs des amphithéâtres ou bien en pré-soirées ! Que de souvenirs (ou parfois un peu moins...), mais on n'a pas fini d'embêter les voisins ! Quoiqu'il en soit je vous ouvre la voie, c'est à votre tour maintenant ;) . Merci à vous d'être là.

A Maxime, Thomas et Manu,

Merci pour tout les bons moments passés à la fac. Entre les week-end d'intégration, les speed B et les voyages humanitaires au Togo, on peut dire qu'on n'a pas chômé durant nos études !

A tous mes proches et amis qui m'ont permis d'en arriver là, je dédie cette thèse.

TABLE DES MATIERES

Table des figures	4
Table des tableaux	9
Introduction	10
I. Généralités	11
I.1. Qu'est-ce qu'une plante carnivore ?.....	11
I.2. Le phénomène « carnivore » chez les végétaux	12
I.2.1. Origine du carnivorisme.....	12
I.2.2. Découverte du carnivorisme	13
I.2.2.1. Légendes sur la carnivorité végétale.....	13
I.2.2.2. Du mythe à la réalité carnivore	13
I.2.2.3. La carnivorité végétale de nos jours	15
I.3. La question carnivore au sein de l'évolution.....	17
I.3.1. Théories évolutives et classification	17
I.3.2. Phénomène de convergence	21
I.4. Les plantes carnivores	22
I.4.1. Biodiversité	22
I.4.1.1. Des plantes à la fois très anciennes.....	22
I.4.1.2. ...Mais aussi très largement répandues à travers le monde.	23
I.4.2. Biotopes	24
I.4.2.1. Tourbières.....	24
I.4.2.2. Zones sableuses	26
I.4.2.3. Surfaces rocheuses	27
I.4.2.4. Milieux aquatiques.....	29
I.4.2.5. Forêts	29
I.4.3. Biologie et propriétés caractéristiques.....	30
I.4.3.1. Attraction.....	30
I.4.3.2. Capture et types de pièges.....	33
I.4.3.3. Digestion	38
II. Principales plantes carnivores	43
II.1. <i>Dionaea muscipula</i>	43
II.1.1. Histoire.....	43
II.1.1.1. Dénomination	43
II.1.1.2. Découverte	44

II.1.2.	Localisation géographique	44
II.1.3.	Caractéristiques.....	45
II.1.3.1.	Morphologie.....	45
II.1.3.2.	Attraction.....	47
II.1.3.3.	Mécanisme du piège	47
II.1.3.4.	Digestion	50
II.1.4.	Culture et développement.....	51
II.2.	<i>Drosera rotundifolia</i>	54
II.2.1.	Histoire.....	54
II.2.1.1.	Dénomination	54
II.2.1.2.	Découverte	54
II.2.2.	Localisation géographique	55
II.2.3.	Caractéristiques.....	55
II.2.3.1.	Morphologie.....	55
II.2.3.2.	Attraction.....	57
II.2.3.3.	Mécanisme du piège	57
II.2.3.4.	Digestion	59
II.2.3.5.	Similitudes <i>Drosera</i> /Dionée.....	59
II.2.4.	Culture et développement.....	60
II.3.	<i>Nepenthes alata</i> et le genre <i>Nepenthes</i>	62
II.3.1.	Histoire.....	62
II.3.1.1.	Dénomination	62
II.3.1.2.	Découverte	63
II.3.2.	Localisation géographique	64
II.3.3.	Caractéristiques.....	65
II.3.3.1.	Morphologie.....	65
II.3.3.2.	Attraction.....	68
II.3.3.3.	Mécanisme du piège	69
II.3.3.4.	Digestion	70
II.3.4.	Culture et développement.....	71
III.	Usages thérapeutiques des plantes carnivores	73
III.1.	Utilisation à l'officine et emplois traditionnels	73
III.1.1.	Les plantes carnivores et l'homéopathie.....	73
III.1.1.1.	Principes de l'homéopathie.....	73
III.1.1.2.	<i>Drosera rotundifolia</i>	74

III.1.1.3.	<i>Nepenthes distillatoria</i> et <i>Sarracenia purpurea</i>	76
III.1.2.	Emplois ancestraux et traditionnels des plantes carnivores.....	77
III.1.2.1.	Les utilisations thérapeutiques de <i>Drosera rotundifolia</i>	77
III.1.2.2.	Emplois divers des plantes carnivores.....	78
III.2.	Utilisation comme bioréacteurs dans la synthèse de protéines recombinantes.....	78
III.2.1.	La synthèse de protéines recombinantes.....	79
III.2.1.1.	Principe thérapeutique.....	79
III.2.1.2.	Les médicaments recombinants.....	79
III.2.1.3.	Techniques employées.....	80
III.2.2.	<i>Plant Advanced Technologies</i> : les avancées dans le domaine.....	84
III.2.2.1.	Un laboratoire nancéien novateur.....	84
III.2.2.2.	Pourquoi les plantes carnivores ?.....	85
III.2.2.3.	Technique et procédure.....	86
III.2.2.4.	Innovations et retombées expérimentales.....	92
III.3.	Utilisation en thérapie dans les pathologies cancéreuses.....	95
III.3.1.	Une découverte allemande.....	95
III.3.1.1.	L'ambition du docteur Keller.....	95
III.3.1.2.	Une nécessité thérapeutique urgente.....	96
III.3.1.3.	Les débuts expérimentaux de l'étude sur <i>Dionaea muscipula</i>	98
III.3.1.4.	La désillusion du docteur Keller.....	111
III.3.2.	Carnivora® : L'essor d'une spécialité américaine.....	116
III.3.2.1.	Une seconde vie pour l'extrait de <i>Dionaea muscipula</i>	116
III.3.2.2.	Description de l'extrait.....	121
III.3.2.3.	Principaux métabolites secondaires et propriétés.....	126
III.3.2.4.	Autres produits commercialisés.....	133
III.3.2.5.	Indications, pharmacologie et protocoles de l'extrait.....	136
III.3.2.6.	Discussion.....	143
Conclusion		148
Bibliographie		150
Annexes		170

TABLE DES FIGURES

- Figure 1 : Gravure représentant le « Boramet de Scythie ou de Tartarie » (d'après Duret, 1605).....13
- Figure 2 : Représentation graphique du « *Ya-Te-Veo* » (d'après Buel, 1887)15
- Figure 3 : Classification ancienne des différents types de *Drosera* (d'après Bonnier et de Layens, 1894)16
- Figure 4 : Arbre phylogénétique de référence établi par l'APG III (d'après Stevens, 2012)20
- Figure 5 : Représentation des différents continents lors du Cénomaniens, le premier étage du crétacé supérieur (source Chatelier, 2000).....22
- Figure 6 : Représentation graphique et feuille fossilisée d'*Archaemphora longicervica* (source Garcia-Granados, 2015).....23
- Figure 7 : Carte du globe représentative de la diversité des plantes carnivores dans le monde (d'après Barthlott et al., 2008)24
- Figure 8 : Représentation schématique des principales strates constituant une tourbière (source Aujardin, 2006).....25
- Figure 9 : Photographie de la tourbière du Machais en Hautes-Vosges (source Laurent, 2010)26
- Figure 10 : Photographie d'inflorescence de *Philcoxia minensis* sortant du sable (d'après Almenara et al., 2012).....27
- Figure 11 : Le mont « *Uluru* » ou « *Ayers rock* », un des *inselbergs* les plus connus au cœur du *bush* australien (source Guide-australie, 2007).....28
- Figure 12 : Le mont Roraima, un des *tepuys* les plus impressionnants situé à la frontière du Brésil et du Venezuela (source *Somewhere*, 2015).....28
- Figure 13 : Amas d'*Aldrovanda* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)29

- Figure 14 : L'orchidée *paphiopedilum* ou « Sabot de Vénus », et *Nepenthes alata* présentent sensiblement le même coloris d'attraction optique (source Sacilotto, 2016 et Botanic, 2016).....31
- Figure 15 : Urne de *Nepenthes* vue à la lumière UV (source Bezy, 2016).....31
- Figure 16 : La mâchoire dentée de *Dionaea muscipula* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy).....34
- Figure 17 : Tiges, feuilles ramifiées, et outres d'*Utricularia vulgaris* (sources Delarue, 2013 et Devos et al., 2001)34
- Figure 18 : *Sarracenia oreophila* et ses taches de couleur claire (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)36
- Figure 19 : Gravure d'un piège à nasse de *Genlisea* (d'après Baffray et al., 1985)...37
- Figure 20 : Feuille de *Drosera capensis* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy).....38
- Figure 21 : Schéma d'une cellule de glande digestive d'une plante carnivore (d'après Lüttge, 1985).....40
- Figure 22 : Côté droit du Fronton Est du Parthénon, représentant la déesse Hestia, la titanide Dioné et sa fille Aphrodite. (Photographie personnelle prise au *British Museum*, Londres).....43
- Figure 23 : Géolocalisation du milieu naturel de *Dionaea muscipula* (source Clerice, 2007)45
- Figure 24 : Fleurs de *Dionaea muscipula* situées en haut des hampes florales, à distance des pièges, réduits au sol (Photographie personnelle).....46
- Figure 25 : Mâchoires ouvertes de *Dionaea muscipula* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy).....46
- Figure 26 : Poil sensible de Dionée vu au fort grossissement (d'après Rice, 2008) ..48
- Figure 27 : Schéma des différents transferts électriques et chimiques impliqués dans la fermeture du piège de la Dionée (source Rosello, 2002).....49

- Figure 28 : Phase rapide de la fermeture du piège de la Dionée (d'après Barthlott et al., 2008).....49
- Figure 29 : Figure représentant les différentes étapes de la fermeture du piège de la Dionée : A. Phase de repos, B. Phase rapide, C. Phase lente (d'après Legendre, 2001)50
- Figure 30 : Ci-après, gravure de *Dionaea muscipula* (d'après Brongniart et al., 1847)52
- Figure 31 : Géolocalisation de *Drosera rotundifolia* à travers le globe (d'après Baffray et al., 1989).....55
- Figure 32 : Représentation des trois principales espèces de *Drosera* existant à l'état sauvage (d'après Baffray et al., 1989)56
- Figure 33 : Schéma d'un « tentacule » de *Drosera* (d'après Legendre, 2001).....58
- Figure 34 : Photographie d'une mouche capturée par une feuille de *Drosera rotundifolia* (d'après Garrone et al., 2011).....58
- Figure 35 : Ci-après, gravure de *Drosera rotundifolia* (d'après Chaumeton et al., 1833)60
- Figure 36 : *Nepenthes alata* et ses « ailes » denticulées (d'après Duchene, 2016)...63
- Figure 37 : Géolocalisation des plantes du genre *Nepenthes* sur la surface du globe (d'après Baffray et al., 1989).....65
- Figure 38 : Liane de *Nepenthes* (Photographie personnelles prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy).....66
- Figure 39 : Différences évolutives entre les mêmes pièces constitutives d'une feuille de Lierre (*Hereda helix*) et d'une feuille de *Nepenthes* (*Nepenthes mixta*) (Photographies personnelles, seconde photographie prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)67
- Figure 40 : Photographies de différents variants physiologiques de *Nepenthes alata*. (d'après Mann, 2001).....68

- Figure 41 : Schéma de l'intérieur d'une urne de *Nepenthes* : 1. Zone attractive, 2. Zone glissante, 3. Zone digestive (d'après Boulay, 1997)69
- Figure 42 : Ci-après, gravure d'une espèce végétale de *Nepenthes* (d'après Haeckel, 1904)71
- Figure 43 : Flacon de Drosétux® (d'après Boiron, 2010)76
- Figure 44 : Procédé de production des protéines recombinantes.....80
- Figure 45 : Schéma de la « carte physique » du plasmide pTDE4 (d'après Biteau, 2009)87
- Figure 46 : Schéma explicatif de la conjugaison triparentale : *E. coli* recombiné = *E. coli* MC1061, *E. coli* helper = *E. coli* HB101 (d'après Biteau, 2009)88
- Figure 47 : Comparaison de deux PCR : A gauche la PCR effectuée avec les amorces du gène de *Drosera rotundifolia*, à droite celle effectuée avec les amorces du gène d'intérêt IFN gamma (d'après Biteau, 2009)89
- Figure 48 : Technique de production des protéines recombinante PAT *Friday*® adaptée aux *Nepenthes* (d'après Bourgaud et al., 2016)92
- Figure 49 : E-mail reçu de la société américaine *Carnivora Research International* le 12/01/2016 (Capture personnelle).....98
- Figure 50 : Formule moléculaire de la Doxorubicine (source Heron, 2010)99
- Figure 51 : Formule moléculaire du Cisplatine (source Heron, 2010) 100
- Figure 52 : Représentation moléculaire du 5-Fluorouracile (source Heron, 2010)... 100
- Figure 53 : E-mail reçu de la part de la BfArM le 31/03/2016 (Capture personnelle) 115
- Figure 54 : Etiquetage et inscriptions sur la forme gouttes de la spécialité Carnivora® (Photographie personnelle)..... 118
- Figure 55 : *The West 14th Prescription Center* à Chelsea, New York (Photographie personnelle)..... 119

- Figure 56 : Prise de contact au sein d'une pharmacie américaine et interview concernant la spécialité Carnivora® (Photographie personnelle prise au *Rockefeller Center*, New York) 120
- Figure 57 : E-mail reçu de la part de l'ANSM le 22/02/2016 (Capture personnelle). 121
- Figure 58 : Les deux formes de l'extrait de *Dionaea muscipula* existantes à ce jour (Photographie personnelle)..... 122
- Figure 59 : Forme capsules de Carnivora® (Photographie personnelle) 123
- Figure 60 : Forme gouttes de Carnivora® (Photographie personnelle) 123
- Figure 61 : Structure moléculaire du naphthalène-1,4-dione (source Pubchem, 2016) 126
- Figure 62 : Structure moléculaire de la plumbagine (source Pubchem, 2016)..... 127
- Figure 63 : Mécanisme de l'activation de la protéine cellulaire NF-κB et conséquence au niveau de la carcinogenèse (d'après Carvalheira et Osorio-Costa, 2013) 128
- Figure 64 : Phases du cycle cellulaire (source Furelaud, 2004) 130
- Figure 65 : Structure moléculaire du noyau « Flavone » (source Pubchem, 2016).. 132
- Figure 66 : Structure moléculaire du 3, 3', 4', 5, 7, -pentahydroxy-2-phénylchromone ou « quercétine » (source Pubchem, 2016) 132
- Figure 67 : Flacons compte-gouttes de « *Lymph drainage* » et DMSO (Photographies personnelles) 134

TABLE DES TABLEAUX

- Tableau I : Etude de l'effet de Carnivora® sur deux types de souches cellulaires cancéreuses résistantes et sensibles, à des concentrations et des périodes d'exposition différentes (d'après Ilarionova et al., 2000).....102
- Tableau II : Etude de l'effet de Carnivora® sur des souches cellulaires cancéreuses humaines et murines, à des concentrations et des périodes d'exposition différentes (d'après Ilarionova et al., 1998).....105
- Tableau III : Etude de l'effet de Carnivora® sur différentes souches cellulaires de leucémie lymphoïde murines, à des concentrations et des périodes d'exposition différentes, et évaluation du temps de survie des sujets (d'après Ilarionova et al., 1998)107

INTRODUCTION

Les plantes carnivores sont des végétaux insolites qui ont depuis toujours fait l'objet de bon nombre d'interrogations et d'observations, aussi bien de la part des plus éminents scientifiques que des herboristes amateurs. L'intérêt qu'elles suscitent est nourri par leur étrange faculté à se procurer les substances nutritives qui leur font défaut dans leur milieu naturel par la capture et la digestion d'organismes vivants de petite taille. Cet état de « carnivorisme » végétal a longtemps été ignoré voir même décrié, alors que l'on dénombre à ce jour pas moins de 700 espèces végétales réparties en 14 genres, scientifiquement définies au sens strict comme carnivores.

Du fait de leur particularité, ces végétaux étaient souvent employés en thérapie par nos ancêtres, et ce sous forme de décoction de plante dans le traitement de nombreux maux de l'être humain. L'Europe aura ainsi été, jusqu'au XX^{ème} siècle, le lieu et le théâtre de l'essor de nombreuses thérapies végétales, y compris celle impliquant les plantes carnivores. Cependant, il n'existe de nos jours que très peu de traitements utilisant les vertus de ces végétaux : en France, les derniers vestiges de cet emploi thérapeutique se trouvent essentiellement à l'officine sous forme homéopathique.

Pourtant, face à de nombreux traitements qui échouent lors de la prise en charge des patients, ce type d'alternative thérapeutique prend tout son sens, en particulier lorsqu'il s'agit de pathologies lourdes. Dans un tel contexte, il est donc primordial d'accentuer les recherches dans des thérapies nouvelles ; celle employant les plantes carnivores en fait partie.

C'est l'un des principaux axes que nous allons développer au sein de cette thèse, à travers une investigation sur le complément alimentaire américain Carnivora[®] utilisé dans les thérapies anticancéreuses.

Nous commencerons donc par développer l'histoire de ces végétaux, l'établissement concret du « phénomène » carnivore au sein du règne Végétal, ainsi que la description biologique des plantes et leur fonctionnement. Nous poursuivrons par l'étude approfondie des trois principales espèces les plus représentées : à savoir *Dionaea muscipula*, *Drosera rotundifolia*, ainsi que *Nepenthes alata* et son groupe végétal. Enfin nous étudierons le rôle de ces principales espèces dans l'établissement de méthodes thérapeutiques à la fois connues, avec l'emploi homéopathique à l'officine, mais également novatrices avec le développement de techniques de production de protéines recombinantes et avec l'utilisation du complément alimentaire Carnivora[®] dont l'intérêt médical est détaillé dans cette thèse.

I. Généralités

I.1. Qu'est-ce qu'une plante carnivore ?

Les plantes carnivores sont des végétaux qui nourrissent depuis toujours notre imaginaire le plus fantasque. Des livres pour enfants aux salles obscures, ces plantes « mangeuses d'hommes » ont depuis tous temps intrigué l'homme, et ont fait naître dans son esprit fertile autant de mythes que d'ouvrages scientifiques plus ou moins cohérents.

Charles Darwin, en grand amoureux de la faune et de la flore, fut l'un des premiers à décrire précisément ce type de plante en 1875 dans son manuscrit *Insectivorous plants*. Cet ouvrage a cependant largement porté polémique lors de sa publication ; le terme employé pour désigner ces plantes a suscité l'incompréhension car de nature, ce sont des éléments statiques, passifs et qui subissent leur environnement. Leur attribuer une attitude « animale » en y associant le suffixe « -vore », qui signifie dans la littérature « qui se nourrit de », a suffi à remuer les foules, notamment dans les hautes sphères religieuses (Lavayssière, 1999) (Popowski, 2014).

Ce n'est qu'en 1984 qu'une définition tangible des plantes carnivores est proposée. Dans son article paru dans *The American Naturalist*, le professeur Thomas J. Givnish et son équipe décrivent la plante carnivore comme étant «[...]Une plante qui possède un ensemble de caractères et de processus physiologiques qui lui permettent d'attirer, de piéger, de digérer des proies et de récupérer les éléments nutritifs de ces proies, le tout ayant un effet sur sa capacité photosynthétique, voire sa reproduction. » (Givnish et al., 1984)

Ainsi, une plante est dite « carnivore » si et seulement si elle présente ces trois propriétés d'attirance, de capture et de digestion des proies. C'est essentiellement ce dernier critère qui caractérise les plantes carnivores et qui est indissociable des deux autres, car il n'est pas rare d'observer certains végétaux capables d'attirer et de « capturer » des proies sans pour autant les digérer : c'est le cas du Pétunia, de l'Aubergine et de la Sauge, aussi appelées « plantes-pièges », qui permettent d'empêcher l'attaque de certains insectes ravageurs (Ferre, 2011) (CEDEVIT, 2012).

Par ailleurs, afin de désigner ce type de plante, certains scientifiques préfèrent le terme « insectivore » à celui de « carnivore » étant donné leur petite taille et les dimensions toutes aussi réduites de leurs pièges.

Cependant, certaines de ces plantes qui se développent en milieu aquatique parviennent à capturer d'autres proies telles que des invertébrés, des protozoaires ou encore, et ce de manière exceptionnelle, des organismes plus développés tels que des grenouilles ou des lézards. Ceci signifie donc que leur régime alimentaire dépend essentiellement de leur taille. De ce fait l'appellation « plantes carnivores » est adaptée à ce genre végétal et permet de regrouper l'ensemble des plantes présentant des caractéristiques à la fois de capture et de digestion d'organismes vivants (Brittnacher, 2016).

I.2. Le phénomène « carnivore » chez les végétaux

I.2.1. Origine du carnivorisme

Pour qu'une plante puisse grandir et se développer convenablement, elle a besoin de trois éléments fondamentaux : de l'eau, de la lumière et des sels minéraux.

Chez tout végétal physiologiquement « normal » (arbres, arbustes, plantes à fleurs...) les éléments nutritifs, à savoir les sels minéraux, sont absorbés à travers le sol par les racines et distribués au végétal en lui-même. Mais il arrive parfois que ce processus ne fonctionne pas suffisamment.

Si ces éléments nutritifs sont disponibles pour les plupart des végétaux qui existent actuellement dans notre flore (ceux qui en sont privés finissent par mourir), certaines plantes, privées de sels minéraux dès leur origine, ont pourtant réussi à se développer : c'est le cas des plantes carnivores.

En effet, ce sont des plantes qui se développent sur des milieux très pauvres en éléments nutritifs tels que les tourbières, les marais, les surfaces rocheuses... Ne pouvant se nourrir comme les autres plantes, elles ont ainsi dû développer d'autres techniques d'assimilation d'éléments nutritifs pour compléter leur alimentation et pouvoir survivre.

Bien que pauvres en nutriments, ces milieux ont l'avantage d'être humides et de regorger d'insectes. Grâce au développement de diverses techniques de capture et de digestion des animaux, les plantes carnivores parviennent à en récupérer l'azote, le potassium, le calcium, le phosphore, le magnésium et le fer qui leur font cruellement défaut au niveau de leur milieu environnemental. (Infocarnivores, 2001) (Blondeau, 2011)

I.2.2. Découverte du carnivorisme

I.2.2.1. Légendes sur la carnivorité végétale

Bien qu'ayant été le premier à avoir décrit les plantes carnivores avec précision, Charles Darwin n'a cependant pas été le premier à les avoir observées, loin de là.

Au XVII^{ème} siècle déjà, de nombreux récits de voyages étaient étayés par la description de créatures fantastiques et extraordinaires qui alimentaient l'imaginaire des populations de l'époque sur les curiosités du monde « sauvage ».

En 1605, le juge Claude Duret a d'ailleurs recueilli de nombreux récits de voyageurs dans son livre *Histoire admirable des plantes et herbes esmerveillables et miraculeuses en nature...* Il y décrit par exemple des « Boramets de Scythie ou de Tartarie », sorte d'animaux poussant de la même manière que des plantes (figure 1). Ces créatures fantastiques disposaient même d'une description précise et étaient considérées comme des « Plant'-Animaux » : « [...] « Zoophytes ou Plant'-Animaux », c'est-à-dire (des) plantes et animaux tout ensemble, vivants & fenfitifs, voire broutans et mangeans comme les animaux à quatre pieds [...] femblable en forme à vn aigneau, du milieu du nombril duquel il procede comme vne corde, par laquelle ainfi qu'vne citrouille, cest animal eft conioint au folage de la terre...» (Duret, 1605).



Figure 1 : Gravure représentant le « Boramet de Scythie ou de Tartarie» (d'après Duret, 1605)

I.2.2.2. Du mythe à la réalité carnivore

Après tous ces mythes et autres légendes sur les plantes carnivores, il ne fut pas aisé de prouver la véracité du carnivorisme végétal. En raison de contraintes politiques et religieuses, les pensées de l'époque étaient presque immuables ; le catholicisme était omniprésent dans les mœurs, et proposer une telle hypothèse était vite catalogué comme hérétique.

Ce n'est qu'en 1759 que les choses commencèrent à changer, lorsque le gouverneur de la Caroline du Nord Arthur Dobbs découvrit une étonnante plante munie de pièges de forme similaire à des mâchoires. Dans une lettre qu'il envoya au botaniste anglais Peter Collington le 2 avril de la même année, il la décrivit comme « [...] une sorte d'attrape-mouches sensible qui se referme sur tout ce qui le touche. » (FlytrapCare, 2015). Ce n'est qu'à la lecture de cette lettre qu'une réelle attention de la part des scientifiques et botanistes fut portée sur ce type de plantes : l'intuition d'une possible carnivorité végétale commença à émerger.

Il fallut dix ans après l'émission de cette lettre pour que la découverte d'Arthur Dobbs parvienne aux oreilles du célèbre naturaliste suédois, père de la nomenclature binomiale¹, Carl von Linné. Ceci grâce à l'article publié par le naturaliste irlandais John Ellis le 1^{er} septembre 1768 dans le journal britannique *Saint James Chronicle* ; après avoir observé cette plante, il est le premier à évoquer officiellement l'existence d'un mode de nutrition « animal » chez un végétal, et donne un nom à cette dernière, celui de *Dionaea muscipula*. (Baffray et al., 1985) (*Dionaea-muscipula*, 2005)

Cependant Carl von Linné est un chrétien convaincu. Selon lui la foi n'est pas un obstacle à la science, elle sert justement de caution à la recherche scientifique. Il établit ainsi son système de classification des espèces comme la hiérarchie permettant de donner davantage de précision à la théologie de la Création (Gusdorf, 2011).

De ce fait, et jugeant cela à l'encontre de l'ordre de la nature tel que Dieu l'aurait créé, Carl von Linné s'insurge face à l'affirmation de John Ellis et la réfute. Il déclare que le cas de *Dionaea muscipula* est plutôt considéré comme un « *Miraculum Naturae* » (*Dionaea-muscipula*, 2005), un phénomène accidentel, sans davantage d'intérêt.

En accord avec les Lumières, c'est le philosophe athée Denis Diderot qui s'oppose à Linné en 1775 et qui se risque, malgré les menaces qui pèsent sur lui, à caractériser pour la première fois le phénomène de « carnivore » tel que nous le connaissons aujourd'hui, et ce dans une série de notes : « Plante de la Caroline, appelée *Muscipula Dionaea*, a ses feuilles étendues à terre, par paires et à charnières ; ses feuilles sont couvertes de papilles. Si une mouche se pose sur la feuille, cette feuille, et sa compagne, se ferme comme l'huître, sent et garde sa proie, la suce et ne la rejette que quand elle est épuisée de sucs. Voilà une plante presque carnivore. » (Diderot, 1775).

Cette conclusion de la part de Diderot marquera malgré tout les esprits, mais il faudra attendre un siècle pour que Charles Darwin décrive avec précision, en 1865, le processus de

¹ La nomenclature binomiale désigne un mode de désignation scientifique des espèces animales et végétales imaginé par Linné au XVII^e siècle qui consistait à faire suivre le nom de genre par le qualificatif du nom de l'espèce.

digestion et d'assimilation des nutriments de la Dionée pour que le phénomène de « carnivorisme végétal » soit accepté (Hachet, 2003).

I.2.2.3. La carnivorité végétale de nos jours

Même si la particularité carnivore chez certains végétaux est considérée comme scientifiquement valable depuis le XIX^{ème} siècle, et qu'elle ne concerne que des plantes de taille modérée, il n'est pas rare de retrouver, des siècles après, de nouveaux mythes sur des végétaux carnivores et de taille supérieure à celle de l'homme.

C'est le cas par exemple pour le « *Ya-Te-Veo* », traduit de l'espagnol « Je te vois », un arbre d'Amérique du Sud décrit par l'écrivain J. W. Buel dans son livre *Sea and Land* en 1887 (figure 2). Après avoir décrit la Dionée, il y détaille l'existence de cet arbre carnivore qui se nourrit d'insectes mais également d'organismes de plus grande taille dont les êtres humains. Il en fait une description plutôt macabre : « Le voyageur malchanceux, ignorant la créature monstrueuse qui se trouve sur son chemin, et curieux d'examiner cette étrange plante, ou de s'asseoir sur sa tige accueillante, s'approche sans le moindre soupçon de ce qui va lui arriver. Au moment où ses pieds touchent le cercle d'horribles épines, celles-ci s'élèvent, comme de gigantesques serpents, et s'enlacent autour de lui jusqu'à ce qu'il soit poussé contre le tronc où elles le transpercent rapidement, ce qui complète ainsi le massacre. Le corps est broyé jusqu'à ce que chaque goutte de sang en ait été extraite et absorbée par la plante suceuse de sang, après quoi le cadavre desséché est rejeté et le piège remis en place. » (Buel, 1887).

Cette plante terrifiante a fait l'objet de nombreux autres récits et aurait également été repérée sur l'île de Madagascar. Cependant aucune étude ni observation fiable n'aurait été réalisée à ce jour. Son existence n'a ainsi jamais pu être prouvée.



Figure 2 : Représentation graphique du « *Ya-Te-Veo* » (d'après Buel, 1887)

Par ailleurs, l'étude de Charles Darwin sur les plantes carnivores n'a pas réussi à convaincre la totalité de la sphère scientifique.

Le médecin français Raphaël Dubois fait d'ailleurs partie des plus sceptiques et déclare « [...] qu'il n'y a pas plus de plantes carnivores qu'il ne saurait y avoir d'arbres anthropophages. » (Dubois, 1920) et va jusqu'à critiquer les observations de Charles Darwin : « [...] la lecture du fameux livre de Darwin : *Insectivorous plants*, révèle chez le célèbre naturaliste philosophe une insuffisance regrettable de critique expérimentale. » (Dubois, 1920).

Cette négation de l'existence d'un phénomène carnivore chez les végétaux est également véhiculée par le botaniste français Gaston Bonnier au travers des différentes « flores » qu'il a publiées. On voit d'ailleurs dans son ouvrage *Tableaux synoptiques des plantes vasculaires de la Flore et de la France*, que *Drosera rotundifolia* est décrite selon la forme de ses feuilles, de sa tige et de ses fleurs mais pas selon celle de ses pièges ni de sa particularité carnivore (figure 3) (Bonnier et de Layens, 1894).

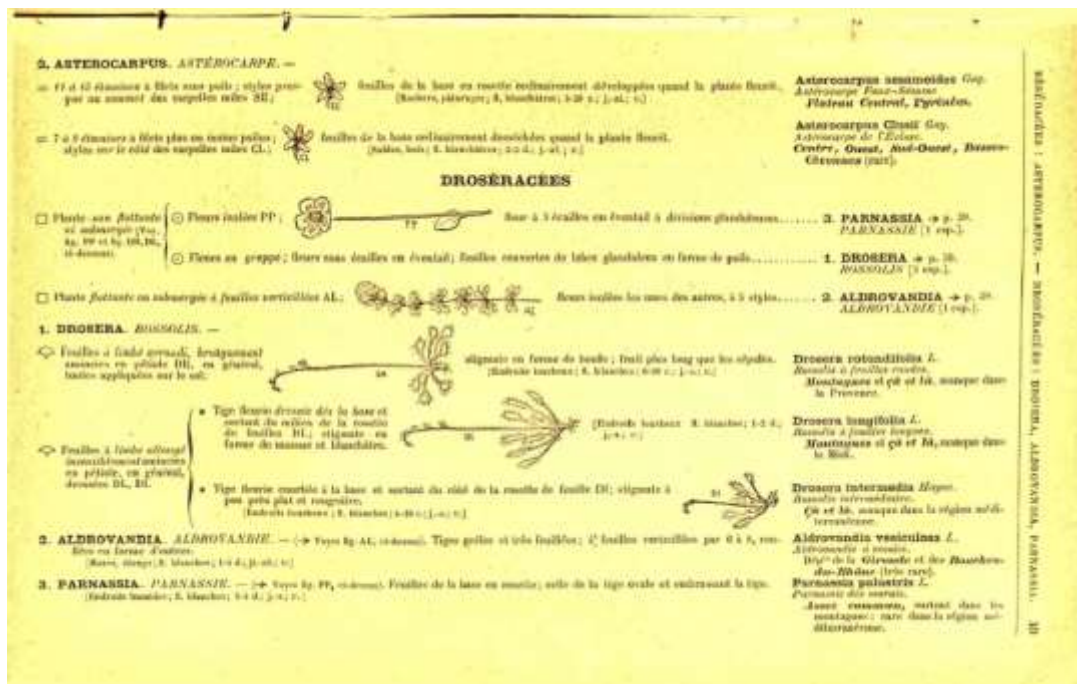


Figure 3 : Classification ancienne des différents types de *Drosera* (d'après Bonnier et de Layens, 1894)

Le phénomène de carnivorité végétale n'est donc, à ce jour, pas totalement accepté. De nombreux ouvrages ont ainsi réfuté cette particularité de la nature sans pour autant apporter de réponses. Malgré des avancées qui furent difficiles à mettre en place et qui ont nécessité des années de dur labeur, il semblerait que les travaux actuels n'aient fait que régresser la « question » carnivore chez les végétaux.

I.3. La question carnivore au sein de l'évolution

I.3.1. Théories évolutives et classification

Etablir la phylogénie des plantes carnivores n'a pas été chose facile, plusieurs hypothèses ont d'ailleurs été proposées.

En 1875, Charles Darwin émet son avis sur la question et déclare qu'il existe trois familles différentes de plantes carnivores : les Droséracées, les Lentibulariacées, et les Népenthacées, toutes regroupées dans le sous-groupe des Angiospermes ou plantes à fleurs. Dans son ouvrage *Insectivorous plants*, il déclare que les genres composant la famille des Droséracées ont très certainement hérité ce « pouvoir² » d'un ancêtre commun, mais conclut en comparant les différentes familles de plantes carnivores existantes, que ces dernières sont bien trop éloignées au sein de la phylogénie pour que cela soit possible. Ces diverses plantes ont donc acquis cette même faculté de manière indépendante (Darwin, 1875).

Charles Darwin émet ainsi l'hypothèse avant-gardiste que les plantes carnivores formeraient non pas un groupe monophylétique comme on pourrait le soupçonner à la vue du comportement carnivore identique de toutes ces plantes, mais bien un groupe polyphylétique. Selon Darwin et sa théorie de l'évolution, la capacité de ces plantes à digérer la matière organique résulterait de la sélection naturelle : des plantes issues de différents groupes phylogénétiques auraient été forcées de s'adapter pour survivre et auraient ainsi développé de nouvelles « capacités ».

En opposition à cette théorie, le botaniste Léon Croizat, père de la panbiogéographie³, émet l'hypothèse que les plantes carnivores ne sont pas issues de la sélection naturelle, mais qu'elles sont liées à un ancêtre carnivore commun. En 1960, il décrit cet ancêtre comme « [...] (défini) en fonction d'une moyenne morphogénétique et phylogénétique, qualifié pour s'adapter à tout par tendance entre les différentes familles de plantes carnivores [...] sur une large trajectoire d'évolution, beaucoup plus facilement que défini comme un objet particulier de la nature à un moment donné dans le passé. » (Croizat, 1960).

Léon Croizat se base sur ses observations scientifiques de la Dionée : Il établit que si nous pouvons être les témoins directs du changement de certaines parties végétales (un stipule

² Le pouvoir de digestion d'autres organismes vivants.

³ Méthode permettant d'analyser et d'expliquer le phénomène de séparation des espèces suite à la formation d'une barrière (géologique, environnementale etc), en utilisant des données sur les fossiles, leur répartition géographique et temporelle, ainsi que la fréquence de leur découverte.

devient une feuille, etc), c'est-à-dire que ceci soit directement observable à l'œil nu, ces changements auraient tout aussi bien pu être observés il y a 200 millions d'années (Croizat, 1960). Léon Croizat déclare ainsi qu'il existe bel et bien un ancêtre carnivore, mais qu'il se situe avant la catégorie des Angiospermes et qu'il est donc plus ancien. Les plantes carnivores n'auraient donc pas acquis leur capacité digestive du fait de leur adaptation à leur environnement, mais plutôt il y a des millions d'années, de l'héritage d'un ancêtre carnivore commun à toutes ces plantes.

Cependant au moment de sa publication, cette théorie a été jugée scientifiquement irrecevable étant donné l'absence de structure phylogénétique suffisamment fiable et explicite permettant de la démontrer.

Par ailleurs, une autre théorie évolutionniste voit le jour en 1897 sous l'égide du zoologiste suisse-allemand Gustave Eimer : celle de l'Orthogenèse. Cette « loi » établit que « la transformation d'une espèce peut se dérouler selon une direction immuable, sans rapport avec l'utilité, et qui ne peut donc donner prise à la sélection. » (Deville, 1996). Selon cette théorie, les plantes carnivores ainsi que tout autre élément organique et vivant, ont été amenés depuis leur apparition à évoluer dans ce sens, de manière inéluctable sans qu'aucun élément ne puisse interférer dans ce processus naturel. Le botaniste Franz W. Neger, lors de ses observations sur les orchidées décrit notamment ce phénomène : « [...] Comme si dans certaines tendances évolutives, l'évolution procédait dans une direction choisie, suite à une inclinaison aveugle, sans tenir compte des besoins ni de la possibilité ou non d'y avoir recours par d'autres moyens. » (Neger, 1913).

Cette théorie, même si elle ne s'oppose pas totalement au darwinisme, établit ainsi que les variations biologiques à l'origine du carnivorisme des plantes carnivores notamment, sont dues à certains facteurs internes aux organismes plutôt qu'à la sélection naturelle elle-même.

Afin d'y voir plus clair au travers de toutes ces théories évolutives, il suffit de regarder l'arbre phylogénétique actuel des plantes carnivores pour se rendre compte que la théorie de Darwin est la plus plausible (figure 4).

A ce jour la classification phylogénétique proposée par l'*Angiosperm Phylogeny Group* en 2009 (APG III) est la référence en la matière et la plus précise : elle se base à la fois sur les caractères morphologiques, chimiques et anatomiques de chaque plante, mais également sur des analyses de leurs séquences d'ADN (Stevens, 2012).

Au regard de la classification phylogénétique, on peut observer que les plantes carnivores ne sont pas regroupées dans un seul et même taxon⁴ mais qu'elles apparaissent dans des groupes très différents présentant également des plantes non-carnivores. On dénombre ainsi quatre groupes ou ordres, contenant des plantes carnivores au sens strict : Les Oxalidales, les Caryophyllales, les Ericales et les Lamiales.

Il n'existe donc pas de « groupe carnivore » ; la théorie de l'ancêtre commun est de ce fait rejetée.

Cependant des zones obscures restent à élucider afin de classer correctement les plantes carnivores. Plusieurs scénarios ont été élaborés et il a été suggéré que le carnivorisme était à la fois dû à la sélection naturelle, tel que Charles Darwin l'a énoncé dans sa théorie de l'évolution, mais également à des facteurs issus de la théorie orthogénétique (Grehan et Ainsworth, 1985).

⁴ Taxon : Unité quelconque (genre, famille, espèce, sous-espèce, etc...) des classifications hiérarchiques des êtres vivants. Synonyme de « groupe » dans la classification phylogénétique. (INSEE)

LEGENDE :

- Plantes carnivores
- Plantes pré-carnivores



Figure 4 : Arbre phylogénétique de référence établi par l'APG III (d'après Stevens, 2012)

I.3.2. Phénomène de convergence

L'apparition du comportement carnivore chez des végétaux parfois très différents et issus de lignées distinctement différentes, suscite donc l'interrogation.

Mais ce phénomène n'est pas nouveau, il a déjà été observé à maintes reprises au cours de l'Evolution, notamment dans le règne Animal. C'est par exemple le cas chez les mammifères pour les chauves-souris et les dauphins.

Bien qu'appartenant à des lignées diamétralement opposées (les chauves-souris étant des mammifères de l'ordre des chiroptères et les dauphins des mammifères de l'ordre des cétacés), ces deux espèces ont développé des attributs étonnants permettant de pallier une déficience particulière : la vue. Elles possèdent toutes deux un sonar permettant une meilleure écholocalisation sans devoir faire appel à la vision oculaire : les chauves-souris ont ainsi la possibilité de se diriger et de chasser de nuit grâce aux ultrasons, tandis que les dauphins peuvent détecter des proies à distance et communiquer avec leurs semblables (Ignasse, 2013).

Ce phénomène est appelé « phénomène de convergence évolutive » ou homoplasie. Le paléontologue américain Henry Fairfield Osborn l'explique chez les vertébrés comme suit : « L'adaptation motrice des vertébrés [...] représente la résolution d'une série de problèmes mécaniques : adaptation à la gravité, aptitude à surmonter la résistance de l'eau et de l'air dans le développement de la vitesse. » (Fairfield Osborn, 1921). Ce phénomène se traduit donc par l'élaboration de plusieurs stratégies évolutives destinées à pallier certaines déficiences dans le seul but d'assurer la survie de l'espèce.

L'environnement et, de ce fait, la concurrence avec les autres espèces/prédateurs d'un même milieu, serait ainsi le seul facteur imposant une adaptation de la part des organismes vivants pour survivre.

Dans leur livre *La reconstruction phylogénétique, concepts et méthodes*, Pierre Darlu et Pascal Tassy définissent plutôt ce phénomène comme un « concept de ressemblance » qui serait dû aux phénomènes de convergence ou de parallélisme. Les similitudes observées entre diverses espèces seraient ainsi apparues indépendamment (Darlu et Tassy, 1993).

Contrairement au parallélisme, la convergence caractérise la survenue de caractères identiques chez des espèces éloignées ; c'est justement le cas pour le développement du sonar chez les chauves-souris et les dauphins, deux espèces que tout oppose au sein du règne Animal, et qui est apparu en réponse aux conditions de survies imposées par leurs environnements respectifs.

Même si ce phénomène est davantage observé et décrit par les scientifiques dans le règne Animal, il est aussi détectable dans le règne Végétal comme par exemple l'apparition de la carnivorie chez les plantes carnivores. Ce phénomène est identique à celui observé dans les autres règnes de l'Evolution : certains végétaux ont dû eux aussi s'adapter à des contraintes physiques et chimiques imposées par leur environnement, contrairement à d'autres plantes pouvant aller jusqu'à appartenir à la même famille que ces végétaux particuliers, et qui n'ont pas eu besoin de développer un tel système de survie.

I.4. Les plantes carnivores

I.4.1. Biodiversité

I.4.1.1. Des plantes à la fois très anciennes...

Il existe plus de 700 espèces de plantes carnivores à travers le monde réparties au sein de plusieurs ordres phylogénétiques, comme décrit précédemment.

Ce genre de plantes existe depuis de nombreux siècles : grâce à des avancées scientifiques comme la palynologie qui correspond à l'étude des spores et grains de pollens fossiles, il a pu être déterminé que ces plantes existaient déjà au Crétacé supérieur, à la fin de l'ère secondaire (figure 5). Le fossile de plante carnivore le plus ancien serait âgé de 75 à 85 millions d'années et a d'ailleurs été retrouvé dans ce qui s'avérait être le crétacé européen. Il s'agit d'une plante issue de l'ordre des Caryophyllales appartenant au genre *Aldrovanda*, voisin de celui de la Dionée (*Dionaea-muscipula*, 2005).



Figure 5 : Représentation des différents continents lors du Cénomaniens, le premier étage du crétacé supérieur (source Chatelier, 2000)

Il a également été découvert qu'il existait déjà des plantes carnivores lors du Crétacé inférieur, mais dont aucune espèce ne subsisterait encore de nos jours. Aujourd'hui éteinte, l'espèce la plus ancienne de plante carnivore préhistorique a été découverte dans le Nord-Est de la Chine et est âgée de 124 millions d'années. Appelée *Archaeamphora longicervia* (figure 6) elle présente de nombreuses similitudes morphologiques avec les plantes carnivores de la famille des Sarraceniaceés (ordre des Ericales) et en serait donc probablement l'ancêtre (Hongqi, 2005). Les plantes carnivores seraient donc aussi anciennes que les derniers dinosaures.

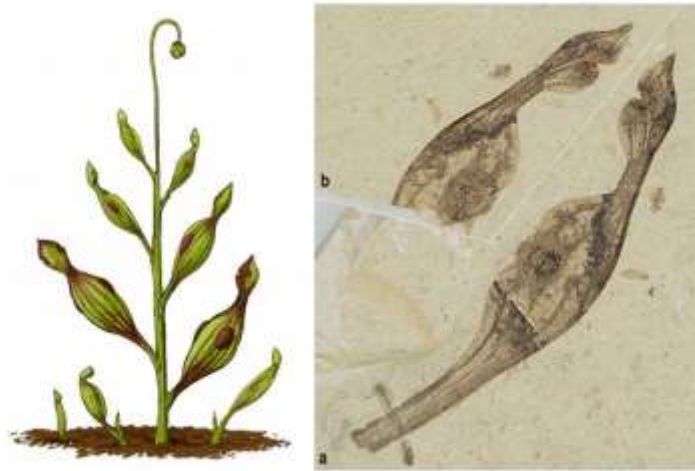


Figure 6 : Représentation graphique et feuille fossilisée d'*Archaeamphora longicervia* (source Garcia-Granados, 2015)

I.4.1.2. ...Mais aussi très largement répandues à travers le monde.

Les plantes carnivores sont présentes sur la totalité de la surface du globe. Il existe cependant des zones géographiques où elles se retrouvent en plus grand nombre et sont plus développées qu'à d'autres endroits.

Ceci dépend du biotope, mais également de l'espèce considérée. On remarque en effet une disparité au sein des plantes carnivores : des familles telles que les Droséracées et les Lentibulariacées sont les plus répandues, tandis que des familles comme les Céphalotacées et les Drosophyllacées sont parmi les moins fréquemment rencontrées sur le globe.

En observant la carte de répartition globale des plantes carnivores (figure 7), on peut remarquer que ce type de plante se retrouve certes dans le monde entier, mais qu'il est bien plus fréquemment observé dans les régions tropicales et sub-tropicales du globe, avec notamment un pic de fréquence en Malaisie ainsi que sur le littoral de l'Australie (plus précisément le littoral du Sud-Ouest) (Barthlott et al., 2008).

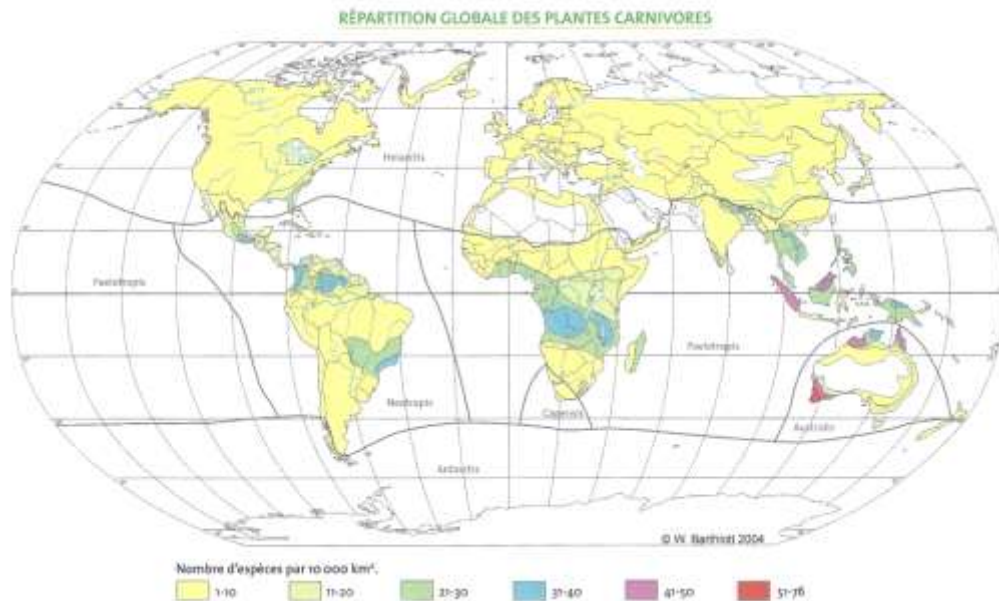


Figure 7 : Carte du globe représentative de la diversité des plantes carnivores dans le monde (d'après Barthlott et al., 2008)

I.4.2. Biotopes

Tel que précédemment mentionné dans le paragraphe « Origine du carnivorisme », la carnivorité des plantes carnivores leur a permis de se développer dans des milieux bien particuliers. De nombreux biotopes différents les uns des autres existent à travers le monde, mais ils se caractérisent tous par un environnement ouvert, humide à détrempe constitué d'eaux stagnantes ou courantes, et caractérisé par une pauvreté en nutriments (Barthlott et al., 2008). Ces milieux sont par ailleurs généralement très ensoleillés et dépourvus de véritable concurrence végétale.

Les plantes carnivores peuvent ainsi se développer sous forme terrestre, aquatique ou bien épiphytique⁵ au sein de cinq biotopes différents : les tourbières, les zones sableuses, les surfaces rocheuses, les milieux aquatiques et les forêts.

I.4.2.1. Tourbières

Par définition, une tourbière est « une zone humide, colonisée par la végétation, dont les conditions écologiques particulières ont permis la formation d'un sol constitué d'un dépôt de tourbe. » (Pôle-relais tourbières, 2013). Cette dernière étant un sol organique constitué de

⁵ Mode de développement propre à certains végétaux se servant d'autres plantes comme support pour se développer sans pour autant les parasiter.

débris végétaux (sphaigne, laîche...) dans un milieu riche en eau, essentiellement issu de l'assèchement des lacs.

Une tourbière est composée de différentes couches de débris végétaux s'accumulant au fil des années et des siècles. Pour reprendre l'exemple des tourbières à sphaignes, milieu de prédilection pour les plantes carnivores, celles-ci se composent de plusieurs strates. On en dénombre cinq en moyenne (figure 8).

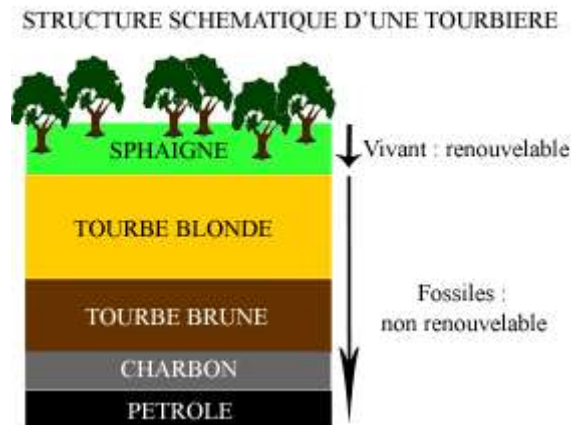


Figure 8 : Représentation schématique des principales strates constituant une tourbière (source Aujardin, 2006)

La sphaigne, végétal primitif de la famille des Bryophytes, se développe et prolifère en quantité importante dans les terrains humides. Elle a la particularité de croître par son sommet et de se détruire par la base, ce qui au fil des années constitue la tourbe. Un autre point qui fait de cette plante un outil primordial pour le développement d'autres végétaux est sa capacité à libérer des composés acides. Ces éléments ont une propriété de conservation des végétaux décomposés, ce qui les empêche de pourrir et permet également à la végétation avoisinante d'être protégée de la prolifération de bactéries et de micromycètes qui pourraient lui être néfaste (CNRTL, 2012) (Plantes-carnivores, 2003).

Possédant des propriétés de réhydratation étonnantes (elle agit comme une éponge en absorbant jusqu'à vingt fois son poids en eau) (Plantes-carnivores, 2003), la sphaigne est également utilisée pour constituer les murs végétaux. Ainsi, grâce à toutes ces propriétés (acidification du milieu, hydratation permanente, protection de l'apparition d'agents parasites) les tourbières à sphaigne sont des milieux de prédilection pour le développement des plantes carnivores.

Ce sont également des milieux pauvres en minéraux caractérisés par un faible taux d'oxygénation et un pH soit acide soit basique. Cette différence dépend du type de tourbière (haute, basse, intermédiaire, et de transition) : une tourbière dite haute est alimentée uniquement par les eaux de pluie et présente un pH acide, tandis qu'une tourbière basse est

alimentée à la fois par les précipitations et les eaux souterraines et présente un pH alcalin. Cette dernière étant trop riche en nutriments, elle ne présente que peu d'intérêt pour le développement des plantes carnivores (Barthlott et al., 2008).

On retrouve des tourbières de tous types, essentiellement en Europe, où poussent certaines Droséracées dont *Drosera rotundifolia* ainsi que certaines Lamiacées des genres *Pinguicula* et *Utricularia*. Mais ce type de milieu s'observe également en Amérique du Nord où on retrouve des tourbières à Sarracéniacées, en Australie où poussent certaines espèces de Céphalotacées, ainsi qu'en Malaisie où se développent la plupart des Népenthacées (Barthlott et al., 2008).

Ci-dessous la Tourbière du Machais, située dans les Hautes-Vosges dans la commune de La Bresse (figure 9). C'est une tourbière haute où poussent essentiellement des Droséracées sous forme de « tapis rouges » (Laurent, 2010).



Figure 9 : Photographie de la tourbière du Machais en Hautes-Vosges (source Laurent, 2010)

I.4.2.2. Zones sableuses

Biotopes arides, pauvres en nutriments et donc inhospitaliers pour la majorité des végétaux, les steppes, dunes, savanes, mais également les sols sableux de certaines forêts pauvres en humus qu'on retrouve dans les zones tempérées, constituent des milieux propices au développement des plantes carnivores. Les plantes carnivores ne se développent cependant pas au sein des déserts proprement dits.

Les milieux riches en sable blanc tout particulièrement, forment un environnement idéal pour les plantes carnivores. Ce biotope, essentiellement observé dans les zones tropicales au pied des collines, comme on en retrouve au Brésil, à Madagascar, ou en Afrique tropicale, est composé de sable de quartz très acide, ce qui fait de ce milieu un environnement très

pauvre en nutriments. Les plantes carnivores qu'on y retrouve appartiennent surtout aux familles des Lentibulariacées et des Droséracées.

On observe également quelques Droséracées, notamment *Dionaea muscipula*, dans les forêts et landes à sols sableux des régions du Sud-Ouest de l'Australie, de l'Amérique du Nord, ou bien encore au Sud de l'Espagne et du Portugal. (Barthlott et al., 2008)

La majorité des plantes vivant au sein de ce biotope, comme toutes les plantes carnivores, capturent des insectes par des pièges situés sur leurs parties externes. Il existe cependant quelques curiosités de la nature qui présentent la particularité de chasser dans le sable. Il s'agit de certaines espèces du genre *Philcoxia*, genre qui n'était jusqu'à présent pas habitué à présenter de comportement carnivore (figure 10). Découvertes en 2010, ces espèces possèdent des feuilles enfouies dans le sol qui secrètent une substance visqueuse, ce qui leur permet de capturer des petits nématodes et de les digérer (Almenara et al., 2012).



Figure 10 : Photographie d'inflorescence de *Philcoxia minensis* sortant du sable (d'après Almenara et al., 2012)

1.4.2.3. Surfaces rocheuses

Outre les surfaces rocheuses habituelles qu'on retrouve en Europe et qui abritent certaines espèces de Lamiacées, les milieux rocailloux qui sont sous-entendus ici en tant que biotopes « particuliers » des plantes carnivores correspondent essentiellement aux *inselbergs* et aux *tepuys*.

Un *inselberg* est « Une colline proéminente et escarpée de roche solide, s'élevant de manière abrupte d'une plaine de faible relief. » (Witthow, 2005). Parmi les plus connues de ces structures géologiques, on peut nommer l'« *Ayers Rock* » en Australie (figure 11) et le « Pain de sucre » de Rio. Les *inselbergs* se caractérisent donc par une haute pente raide et rocaillouse soumise à des températures extrêmes dues à de fortes rafales de vents et à une importante luminosité. A cause de telles conditions, peu d'espèces végétales peuvent y subsister : les plantes carnivores font parties des rares végétaux qu'on y trouve.

Ces surfaces rocheuses se retrouvent en Amérique du Sud, plus particulièrement au Brésil, en Afrique mais aussi en Australie. En raison de l'environnement hostile que les *inselbergs*

instaurent et de la pauvreté en nutriments qui en découle, les plantes carnivores qu'on y retrouve sont essentiellement de taille réduite. Les *inselbergs* sont par ailleurs un environnement de prédilection pour certaines Népenthacées. (Barthlott et al., 2008)



Figure 11 : Le mont « *Uluru* » ou « *Ayers rock* », un des *inselbergs* les plus connus au cœur du *bush* australien (source Guide-australie, 2007)

Un *tepuy* est un « Haut plateau de quartzite au sommet duquel les écosystèmes ont été isolés depuis plusieurs millions d'années » (Larousse, 2013).

Il se caractérise habituellement par un plateau surélevé constitué d'une végétation dense, mais bordé de falaises rocailleuses. Ces surfaces rocheuses abritent un écosystème riche en espèces rares et en voie de disparition qui n'a pas pu être affecté par l'homme.

Tout comme pour les *inselbergs*, ce sont des environnements hostiles et extrêmement pauvres en substances nutritives pour les végétaux. Cependant on y retrouve bien plus de plantes carnivores qu'au niveau des *inselbergs*, notamment des espèces du genre *Heliophora* qui font des *tepuys* leur milieu de référence. On retrouve surtout ces structures rocailleuses en Amérique du Sud, au Venezuela (figure 12), ou encore en Asie du Sud-Est, au Vietnam. (Barthlott et al., 2008).



Figure 12 : Le mont Roraima, un des *tepuys* les plus impressionnants situé à la frontière du Brésil et du Venezuela (source Somewhere, 2015)

I.4.2.4. Milieux aquatiques

Les plantes carnivores ne se développent pas uniquement à l'extérieur de l'eau. En effet, certains végétaux aquatiques ont su développer les caractéristiques d'une activité carnivore similaire à celles de leurs voisins terrestres.

Ce sont principalement les milieux aquatiques pauvres en nutriments qui font de parfaits biotopes pour les plantes carnivores. Il s'agit notamment des eaux stagnantes de certains lacs, fleuves ou autres étangs.

En effet, les eaux stagnantes se caractérisent par une très faible oxygénation, une température élevée ainsi qu'un pH bas. Ceci a pour effet d'acidifier le milieu et de le rendre pauvre en richesses nutritives. Il est ainsi hostile pour beaucoup de végétaux qui ne peuvent pas s'y développer. (Barthlott et al., 2008)

Ces milieux s'observent partout dans le monde, surtout en Europe, et les deux seuls genres de plantes carnivores qu'on y retrouve sont *Aldrovanda* de l'ordre des Caryophyllales (figure 13), et plus fréquemment le genre *Utricularia* de l'ordre des Lamiales. Ces dernières sont des plantes carnivores flottantes qui naviguent au fil de l'eau et dont les inflorescences restent en surface tandis que les pièges sont immergés. (Infoscarnivores, 2004)



Figure 13 : Amas d'*Aldrovanda* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)

I.4.2.5. Forêts

Les forêts qui foisonnent de plantes carnivores correspondent essentiellement aux forêts tropicales. Dans ces forêts les conditions sont extrêmes et ne sont pas propices à tous les végétaux : la végétation dense, le peu de lumière dû aux immenses arbres qui constituent la canopée, ainsi que l'important taux d'humidité constituent tout autant d'obstacles au bon développement de beaucoup de plantes qui n'arrivent alors pas à concurrencer celles qui s'y sont déjà établies depuis des milliers d'années.

La seule manière de faire face à la concurrence dans un tel milieu est de prendre de la hauteur. C'est pourquoi, contrairement aux autres biotopes précédemment cités, les plantes carnivores qu'on retrouve dans ce type de forêt sont des végétaux épiphytes et de grande taille : Elles vont se servir des végétaux déjà installés pour se grandir et faire leur place dans cet univers hostile.

Dans ces forêts qu'on retrouve partout dans les régions tropicales du globe, on observe essentiellement des plantes carnivores de la famille des Népenthacées et des Lentibulariacées avec notamment les genres *Pinguicula* et *Utricularia*. (Barthlott et al., 2008)

I.4.3. Biologie et propriétés caractéristiques

Même si les plantes carnivores sont des curiosités de la flore mondiale, leur biologie n'est pas si différente de celle de leurs voisins : Ce sont des plantes qui comme la plupart des végétaux, synthétisent des matières organiques par le processus de photosynthèse⁶ et se reproduisent par la pollinisation de leurs fleurs. La différence qui fait leur particularité est leur capacité à se développer sur des sols pauvres, et ce grâce à la métamorphose progressive de leurs feuilles en d'ingénieux mécanismes de capture ; ceci étant le résultat d'une longue période d'évolution. Les propriétés qui les caractérisent sont donc : l'attraction, la capture et la digestion (cette dernière propriété étant liée à l'assimilation).

I.4.3.1. Attraction

Afin de capturer les insectes qui constitueront leur repas, les plantes carnivores doivent redoubler d'ingéniosité. Pour ce faire, il existe différentes techniques d'attractions des proies qui peuvent être combinées.

I.4.3.1.1. Attracteurs optiques

Tout végétal insectivore ou non, se doit d'attirer « le regard » de l'insecte afin d'assurer la pérennité de son espèce. C'est le cas par exemple pour les Orchidées qui, pour assurer leur pollinisation, arborent des couleurs vives, jaune, rouge, bleu, qui peuvent être tachetées, rayées, tigrées et qui leur permettent de se démarquer de la flore alentour. Les insectes alors attirés, se frottent involontairement aux étamines et sont ainsi prêts à polliniser d'autres fleurs (Raynal-Roques et Roguenant, 2012).

⁶ Processus permettant aux végétaux de synthétiser de la matière organique à partir de la lumière du soleil et ainsi d'assimiler des nutriments carbonés et de produire des sucres attractifs.

Les plantes carnivores agissent de la même façon (figure 14). On peut remarquer par exemple que les *Nepenthes* arborent elles aussi des couleurs très vives qui peuvent être tachetées ou bien rayées. Habituellement rougeâtres, ces couleurs sont plus prononcées sur les bords glissants du piège, ce qui s'avère être un élément attractif fatal pour les insectes qui y entrent en contact.

De même la Dionée arbore une couleur rouge vive en plein cœur de ces mâchoires, tout comme la *Drosera* et les *Drosophyllums* qui possèdent des tentacules rouges parsemés de gouttelettes mucilagineuses luisantes et collantes. (Raynal-Roques et Roguenant, 2012)



Figure 14 : L'orchidée *paphiopedilum* ou « Sabot de Vénus », et *Nepenthes alata* présentent sensiblement le même coloris d'attraction optique (source Sacilotto, 2016 et Botanic, 2016)

Afin de mieux comprendre la manière dont ces plantes parviennent à capter l'attention de leurs proies, il faut s'intéresser à ce que « voient » les insectes. Ces derniers ne distinguent pas les mêmes couleurs que l'homme ; la plupart ne perçoivent que le jaune et le bleu alors que les ultraviolets, invisibles à l'œil humain, sont distinctement perçus. Les plantes carnivores ont développées des « marques UV » qui leur permettent de se démarquer de la végétation avoisinnante par contraste, et de diriger les insectes vers leurs pièges. Certaines zones de ces plantes réfléchiront les UV et apparaîtront donc lumineuses pour les insectes, tandis que d'autres les absorberont et apparaîtront donc en sombre (figure 15).



Figure 15 : Urne de *Nepenthes* vue à la lumière UV (source Bezy, 2016)

Ce phénomène est établi pour la majorité des plantes carnivores, mais des différences de réflexion et d'absorption des UV ont été décelées entre divers genres de plantes. Cette différence de contraste dépendrait du type de plante, de la taille et de la forme des pièges. Les plantes carnivores ont donc appris, sur une longue période d'évolution à connaître leurs proies pour mieux les capturer (Glossner, 1992).

I.4.3.1.2. Attrapeurs chimiques

En combinaison des attrapeurs optiques il existe des attrapeurs dits « chimiques ». Les plantes carnivores ont la capacité de sécréter le nectar, un jus sucré très odorant qui attire les insectes, et pas uniquement au niveau de leurs fleurs comme les autres angiospermes. On remarque par exemple que les *Nepenthes* présentent une multitude de glandes nectarifères sur les bordures de leur urne. Ceci a pour effet de leurrer et d'attirer directement au niveau de leur piège, les insectes qui croient alors avoir affaire à une fleur.

On retrouve ce même procédé chez les genres *Heliamphora* et *Sarracenia* qui présentent une importante quantité de glandes nectarifères au niveau des parois internes constituant la partie apicale de l'urne. Cela s'observe également chez la Dionée qui possède des glandes sécrétant le nectar situées entre ses deux mâchoires.

Combinés ainsi, les attrapeurs optiques qui permettent d'attirer les insectes à proximité et les attrapeurs chimiques qui sont plutôt destinés à attirer les insectes sur de longues distances, permettent aux plantes carnivores de maximiser leurs chances de capturer leurs proies et en font ainsi de redoutables prédateurs végétaux. (Barthlott et al., 2008)

I.4.3.1.3. Paradoxe de la relation carnivore/proie

Il est important de noter que, de la même manière que les autres angiospermes, les plantes carnivores ont malgré tout besoin des insectes pour assurer la survie de leurs espèces. En effet, en fonction du cycle de la plante et à une période donnée, celle-ci va concentrer son énergie dans l'éclosion de ses fleurs, et ce au détriment de ses pièges qui seront alors réduits en taille et en nombre. Ainsi les fleurs seront tenues à une certaine distance de ces derniers pour que les insectes parviennent à récolter le pollen sans se faire dévorer (Blondeau, 2011).

Une fois la période de pollinisation passée, le cycle recommence ; les substances nutritives se concentrent au niveau des feuilles piègeuses qui grandissent, tandis que les inflorescences régressent.

I.4.3.2. Capture et types de pièges

Les plantes carnivores sont des végétaux capables de capturer leurs proies et de les digérer. Mais il ne faut pas s'y méprendre, même carnivore, un végétal ne possède pas de musculature : il lui est impossible d'attraper des proies à distance comme un animal, c'est pour cela qu'il doit en premier lieu attirer l'insecte. Ceci fait, dès l'instant où la proie entre en contact avec le piège, celui-ci se referme par une série d'impulsions électriques responsables d'un stimulus réflexe : la proie est alors condamnée.

Cependant, ces mouvements réflexes ne sont pas présents chez toutes les plantes carnivores, certaines se contentent de laisser leurs proies se piéger elles-mêmes. On distingue ainsi deux types de pièges prédominants chez les plantes carnivores : les pièges actifs et les pièges passifs.

I.4.3.2.1. Pièges actifs

I.4.3.2.1.1. Pièges à mâchoires

Comme son nom l'indique, ce type de piège est constitué de deux parties reliées par une charnière qui se referme l'une contre l'autre comme une « bouche » ou un piège à loups. Par ailleurs, les mâchoires du piège sont constituées de petites « dents » sur toute leur longueur qui, contrairement à ce que l'on pourrait penser ne sont pas là pour dévorer les proies comme le font les carnassiers, mais plutôt pour les emprisonner dans une sorte de cage. La digestion s'opère ensuite par de nombreuses glandes situées au creux du piège et qui sécrètent un liquide digestif (Plantes-carnivores, 2002).

Il s'agit ici du piège actif par excellence car c'est un des mécanismes de capture les plus rapides du règne végétal.

Ce piège est cependant plutôt rare ; on ne le trouve que chez deux espèces de plantes carnivores : chez *Dionaea muscipula* (figure 16) et *Aldrovanda vesiculosa* qui est une plante aquatique (Barthlott et al., 2008).



Figure 16 : La mâchoire dentée de *Dionaea muscipula* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)

I.4.3.2.1.2. Pièges à succion

Les pièges à succion consistent en la capture des proies par absorption. Une « force » d'aspiration va être amorcée au contact d'un corps étranger.

On ne retrouve ce type de piège que chez le genre *Utricularia* de la famille des Lamiales, qui est un genre en majorité constitué de plantes carnivores aquatiques se développant dans les eaux stagnantes. Les feuilles ramifiées des utriculaires, en particulier de l'espèce *Utricularia vulgaris*, sont parsemées de petites outres ou « utricules » subaquatiques qui sont elles-mêmes composées d'un petit clapet, sorte de porte à sens unique entourée de longs poils sensitifs (figure 17) (Rubinstein, 2004).



Figure 17 : Tiges, feuilles ramifiées, et outres d'*Utricularia vulgaris* (sources Delarue, 2013 et Devos et al., 2001)

Lorsqu'un petit crustacé ou toute autre proie aquatique de petite taille s'approche de trop près d'une de ces outres et entre en contact avec les poils sensitifs, cela déclenche une série de mécanismes aussi rapides que fatals.

Au repos la plante emmagasine de l'énergie dans ses outres qui sont donc sous pression. Il suffit alors d'un simple effleurement des poils pour qu'une réaction physique, et non un stimulus comme pour les pièges à mâchoires, soit déclenchée : l'énergie élastique

emmagasinée est soudainement libérée, ce qui entraîne un changement de forme de l'outre responsable de la création d'un « trou d'air ». Le clapet s'ouvre et sans avoir le temps de comprendre ce qui lui arrive, la proie est aspirée. Commence alors une longue et lente période de digestion par des glandes digestives (CNRS, 2011).

Ces pièges diaboliquement efficaces sont les plus rapides du monde végétal : 1/500^{ème} de secondes contre 1/30^{ème} pour les pièges à mâchoires. Ce qui fait de l'utriculaire, une curiosité de taille dans le monde végétal. (PCT, 2008) (Barthlott et al., 2008)

I.4.3.2.2. Pièges passifs

I.4.3.2.2.1. Pièges à urne et à cornet

Les pièges à urne et à cornet constituent des pièges dépourvus de mouvements réflexes. Ils résultent de la transformation ancestrale d'une feuille sous forme d'une sorte de gousse creuse similaire à une bouche béante.

Le principe de ces pièges rime avec patience : les plantes carnivores vont attendre patiemment la venue d'une proie en laissant leur piège grand ouvert. Grâce aux diverses techniques d'attraction, les insectes vont entrer en contact direct avec la zone de danger.

Deux cas de figure peuvent alors se présenter :

- La plante est constituée d'une urne qui présente un bord glissant. Celui-ci étant trop lisse pour s'y agripper, les insectes qui s'y posent dérapent et tombent dans le liquide digestif situé au fond du « puits ».

Cette substance étant particulièrement visqueuse, plus les proies se débattent plus le liquide forme des fils élastiques qui les embourbent davantage. De plus la face intérieure de l'urne est tapissée de poils dirigés vers le bas qui empêchent les insectes de remonter. Les prisonniers épuisés finissent ainsi par mourir noyés.

On retrouve ces pièges chez les Népenthacées et les Céphalotacées. (Infoscarnivores, 2005)

- La plante est constituée d'un cornet effilé dépourvu de liquide digestif visqueux stagnant à sa base.

Les insectes attirés vont venir glisser sur la surface lisse ou bien même descendre de leur propre fait dans le piège. Dès leur entrée ils sont condamnés. Certaines variétés de ces plantes ont leurs parois parsemées de petites taches de couleur plus claire dépourvues de chlorophylle (figure 18), qui bernent l'insecte croyant apercevoir des « fenêtres » : celui-ci pense atteindre la sortie mais finit par se fatiguer en heurtant la

paroi. De plus, comme pour les pièges à urne, la surface est tapissée de poils recourbés vers le bas empêchant tout retour possible. Les insectes finissent par s'encastrent dans l'extrémité basse du cornet où ils s'entassent. Des glandes situées à proximité sécrètent alors un liquide digestif qui digère les prisonniers. (Blondeau, 2011)

On retrouve ce type de pièges chez les Sarracéniacées (*Heliophora*, *Sarracenia*...).



Figure 18 : *Sarracenia oreophila* et ses taches de couleur claire (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)

Contrairement à ce que l'on peut penser, les clapets situés au-dessus de ces pièges ne sont pas là pour refermer le piège et empêcher les insectes de s'échapper. Ils sont tout au plus à demi fermés pour donner l'impression aux proies qu'elles sont emprisonnées. Ces couvercles sont plutôt présents pour protéger le liquide digestif de l'eau de pluie qui risquerait de le dissoudre et d'altérer son fonctionnement (Blondeau, 2011).

I.4.3.2.2. Pièges à nasse

Comme leur nom l'indique, ces pièges se comportent comme des nasses qui sont des sortes de cages en entonnoir utilisées par les pêcheurs pour capturer les poissons.

On ne retrouve ce type de piège que chez les espèces du genre *Genlisea* qui est une plante tropicale aquatique.

Cette plante est constituée de « fourches » souterraines perforées et torsadées, chacune surmontée d'un renflement creux (figure 19). Les proies, généralement du plancton ou d'autres petits animaux aquatiques, pénètrent par les minces perforations d'une des deux griffes de la fourche et sont entraînées par un courant osmotique vers le centre de la plante. Tout au long de leur parcours, les proies rencontrent une multitude de poils recourbés qui les

empêchent de nager en arrière ainsi qu'une grande quantité de glandes digestives. Réduites en bouillie par ces dernières, les proies finissent leur course dans le renflement digestif où elles sont assimilées par la plante (Laurent, 2000) (Baffray et al., 1985).



Figure 19 : Gravure d'un piège à nasse de *Genlisea* (d'après Baffray et al., 1985)

I.4.3.2.2.3. Pièges adhésifs

Les pièges adhésifs fonctionnent comme du papier tue-mouches. Les feuilles de ces plantes sont parsemées de gouttelettes luisantes de mucilage situées soit à l'extrémité de longs poils soit à la surface même de la feuille.

Les insectes aventureux, attirés par l'odeur du nectar et par les reflets de la lumière dans les gouttes qui perlent le long de la plante, s'y retrouvent littéralement collés dès qu'ils entrent en contact.

Les proies ainsi immobilisées finissent par mourir, épuisées et étouffées dans le liquide gluant, avant d'être digérées par de nombreuses glandes digestives situées à proximité des glandes à mucilage. (Blondeau, 2011)

On retrouve ces pièges dépourvus de mouvements chez les plantes carnivores des genres *Byblis* et *Drosophyllum*.

I.4.3.2.3. Pièges semi-actifs

Outre les pièges actifs dotés de mouvements et les pièges passifs qui en sont dépourvus, on retrouve des pièges appelés semi-actifs, c'est-à-dire qu'ils sont capables de se mouvoir, mais leur déplacement est beaucoup trop lent pour qu'ils puissent faire partie du groupe des pièges actifs : le piège met en moyenne quelques minutes à se fermer et quelques semaines à recouvrir sa forme initiale.

Les pièges semi-actifs ne comportent que des pièges adhésifs qu'on retrouve notamment chez des plantes des genres *Pinguicula* et *Drosera*.

Les feuilles de ces plantes sont similaires à celles dotées de pièges adhésifs passifs : elles sont composées de nombreuses gouttes mucilagineuses qui engluent les insectes qui les touchent (figure 20), ainsi que de plusieurs glandes digestives.

Après qu'une proie se soit approchée de la feuille et qu'elle s'y soit engluée, la feuille se replie sur elle-même comme une sorte de tentacule. Ceci a pour but de maintenir la proie dans sa position et d'accélérer le processus de digestion. (Devos et al., 2001)



Figure 20 : Feuille de *Drosera capensis* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)

I.4.3.3. Digestion

Après les phases d'attraction et de capture, vient celle de la digestion et de l'assimilation de substances nutritives organiques.

Dès que l'insecte est pris au piège, la plante va entamer la digestion de l'insecte par détection des substances azotées qui le composent et qui activent ainsi la sécrétion enzymatique.

I.4.3.3.1. Enzymes et sécrétions digestives

Les plantes carnivores sont pour la plupart constituées de glandes digestives qui vont sécréter un liquide chargé d'enzymes digestives qui diffèrent selon les espèces. On peut y retrouver :

- Des amylases, permettant de diviser les sucres en unités de plus petite taille.
- Des protéases qui brisent les liaisons internes des protéines.

- Des estérases qui scindent les liaisons entre esters et alcool ou entre phénol et acide.
- Des phosphatases qui hydrolysent le groupement phosphate des molécules.
- Des ribonucléases qui dégradent l'ARN en morceaux de plus petite taille.
- Des lipases qui hydrolysent les graisses et transforment les triglycérides en acides gras.
- Des peroxydases qui dégradent le peroxyde d'hydrogène.

L'action de ces enzymes dépend de nombreux facteurs. Elles agissent de manière plus ou moins rapide en fonction de la taille de l'insecte (bien qu'étant donné la petitesse des plantes, la taille des proies y soit adaptée), du type de plante et de piège, ainsi qu'en fonction des catégories d'enzymes qui sont impliquées (Geslin, 2008).

Toutes ces enzymes digestives vont contribuer, en association ou non, à la désintégration de l'insecte capturé par la plante. Elles sont susceptibles de dégrader toute la composition moléculaire de la « chair » d'une proie mais pas sa carapace (ailes et téguments) qui est composée de chitine, une molécule source de la rigidité de l'exosquelette des insectes.

Lors de l'ouverture du piège après digestion, il ne reste que la partie chitineuse de l'insecte telle une coque vide. Le reste de son organisme a littéralement fondu sous l'action des enzymes et a été absorbé par la plante. (Hachet, 2003)

I.4.3.3.2. Digestion et mécanisme

Le mécanisme de digestion enzymatique diffère selon les genres de plantes carnivores. C'est principalement leur type de piège qui conditionne la technique de sécrétions des enzymes. On retrouve trois types de sécrétion digestive :

- La sécrétion en continu : c'est le cas pour les *Nepenthes*. Ces plantes possèdent un piège passif qui se caractérise par la production ininterrompue d'une « soupe » digestive dans laquelle les insectes se noient et sont digérés.
- La sécrétion cyclique : c'est le cas pour les genres *Aldrovanda* et *Dionaea*. Elles possèdent un piège qui ne va sécréter d'enzymes que lorsqu'une proie entre en contact avec la plante et que le piège se referme sur elle.
- La sécrétion ponctuelle : c'est le cas pour la majorité des plantes possédant un piège adhésif. La sécrétion enzymatique ne se fait que par les glandes situées à proximité de la proie qui est prise au piège. (Prat et Rubinstein, 2005)

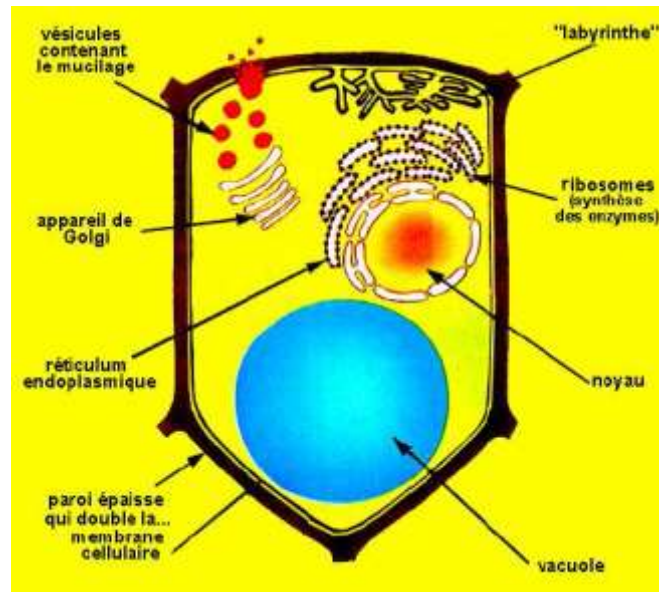


Figure 21 : Schéma d'une cellule de glande digestive d'une plante carnivore (d'après Lüttge, 1985)

Les cellules digestives des plantes carnivores présentent de multiples actions (figure 21) : en plus de la sécrétion enzymatique, ce sont elles-mêmes qui vont sécréter le mucilage à partir de l'appareil de Golgi. Le mucilage sécrété est donc transporté par les vésicules de Golgi jusqu'à la membrane plasmique qui présente une porosité importante, et avec laquelle elles vont fusionner. Le mucilage est ainsi émis au niveau extracellulaire jusqu'aux tissus afin d'attirer et de capturer les proies.

Parallèlement à cette sécrétion « de capture » va être émise la sécrétion digestive : Les enzymes digestives nommées précédemment vont être sécrétées par le réticulum endoplasmique. Cet appareil cellulaire est directement lié au labyrinthe qui augmente la perméabilité cellulaire et favorise donc la libération des enzymes digestives vers le milieu extracellulaire pour assurer la digestion.

Une fois la digestion faite, l'assimilation des valeurs nutritives des proies se met en marche et s'opère en sens inverse par ce même labyrinthe. (Lüttge, 1985)

I.4.3.3.3. Proies et valeurs nutritives

Il existe un large panel de proies que les plantes carnivores peuvent capturer. Dans la catégorie des arthropodes on peut retrouver : des araignées, des papillons, des coléoptères, toutes sortes d'hyménoptères (guêpe, abeille, fourmis) et de diptères (moustique, mouche), des termites, des crustacés (daphnies), ainsi que tout autre insecte de petite taille. Peu importe la proie, toute source d'énergie est bonne à prendre pour la plante carnivore. (Barthlott et al., 2008)

Ces plantes sont des végétaux à la fois autotrophes, c'est-à-dire capables de produire des éléments organiques à partir de minéraux selon le processus de la photosynthèse, et à la fois hétérotrophe comme les prédateurs du règne Animal. Par cette dernière fonction ils pallient les éventuelles carences que leurs milieux leur imposent en prélevant chez les insectes divers éléments minéraux qui leur font défaut. (QA international, 2016)

Ces éléments sont essentiellement des acides aminés, quelques oligo-éléments et la plupart des minéraux qui constituent un organisme vivant, avec en priorité l'azote qui est un élément faisant cruellement défaut dans les milieux des plantes carnivores.

Les insectes présentent une valeur nutritive non négligeable pour ces plantes. On remarque qu'ils sont constitués en moyenne de « 10,5% d'azote, 3,2% de potassium, 2,3% de calcium, 0,6% de phosphore, 0,09% de magnésium et de 0,02% de fer » (Crossley et al., 1969).

I.4.3.3.4. Assimilation et coût du carnivorisme

Tous ces éléments seront assimilés par la plante lors de la digestion de la proie et constitueront une source d'énergie importante pour de multiples fonctionnalités de la plante.

Les substances nutritives issues des organismes capturés seront absorbées par les mêmes glandes qui sécrètent les enzymes digestives. Ces substances s'écouleront en fonction du besoin, au sein des vaisseaux de xylème⁷ de la plante jusqu'à atteindre les racines, les tiges et les feuilles.

Ces éléments vont ainsi apporter à la plante carnivore suffisamment d'énergie pour effectuer des fonctions telles que la reproduction (bourgeonnement, floraison), la croissance, la multiplication végétale et la photosynthèse.

Cette dernière fonctionnalité est une des plus importantes et c'est pour cela que l'azote, presque absent des milieux où se développent les plantes carnivores, mais présent en quantité conséquente dans les organismes vivants, y est fondamental (Heslop-Harrison, 1978) (Barthlott et al., 2008).

En effet, l'azote permet la fixation du CO₂, source carbonée, ce qui en plus de la lumière et de l'eau permet l'élaboration d'une photosynthèse de qualité.

Par ailleurs ces substances nutritives issues des organismes capturés sont également nécessaires dans l'élaboration du phénomène carnivore chez les végétaux : la carnivorité végétale a un coût. Les éléments nutritifs absorbés participeront ainsi, en plus des fonctions fondamentales, à l'élaboration des pièges, de la sécrétion enzymatique et des substances

⁷ Tissu constitué de vaisseaux permettant la circulation de la sève brute composée d'eau et de minéraux puisés depuis les racines, et ce jusqu'aux diverses parties végétales aériennes.

attractives, mais aussi aux « mouvements » de capture de certaines plantes, ce qui demande d'ailleurs beaucoup d'énergie (Danton, 2003). Afin que la rentabilité de ce mécanisme global propre au carnivorisme végétal ne soit pas nulle, les plantes acquièrent une vitalité plus importante et peuvent assurer l'émission d'un nombre élevé de graines suite à la capture d'une proie. Il a d'ailleurs été remarqué que certaines plantes peuvent moduler ces éléments en fonction du milieu dans lequel elles se développent (Barthlott et al., 2008).

I.4.3.3.5. Plantes protocarnivores

A la différence des plantes carnivores « vraies », c'est-à-dire susceptibles d'attirer, de capturer et de digérer leurs proies, certaines plantes sont incapables de réaliser cette dernière fonction mais présentent des propriétés attractives et de capture. Elles sont alors nommées « protocarnivores » ou « précarnivores » en rapport avec leur possible évolution vers une totale carnivorité dans quelques millions d'années.

Ces plantes ainsi dépourvues de capacité digestive et assimilatrice du fait de l'absence de sécrétion enzymatique, nécessitent la présence d'organismes complémentaires pour parvenir à digérer leurs proies (Raynal-Roques et Roguenant, 2012).

On peut ainsi retrouver au sein de ces plantes deux types d'organismes :

- Des bactéries productrices d'enzymes (pouvant provenir des proies ou bien de l'intérieur de la plante) telles qu'on en retrouve chez les genres *Brochinia*, *Heliophora* et *Darlingtonia*.
- Divers organismes commensaux plus complexes se nourrissant des proies capturées par les plantes et dont les déjections riches en éléments nutritifs issus des insectes sont assimilables par la plante : c'est le cas par exemple de l'araignée-crabe chez la *Nepenthes rafflesiana* et de la punaise chez les plantes du genre *Roridula*. (Raynal-Roques et Roguenant, 2012)

II. Principales plantes carnivores

II.1. *Dionaea muscipula*

II.1.1. Histoire

II.1.1.1. Dénomination

C'est le naturaliste londonien John Ellis qui a donné le tout premier le nom de *Dionaea muscipula* à cette plante carnivore, dans une lettre adressée au naturaliste suédois Carl von Linné au XVIIIème siècle, et ce en raison de son extrême beauté.

Le mot latin « *Dionaea* » tire son origine de la mythologie grecque et fait référence à la Titanide Dioné, fille d'Ouranos et de Gaïa, et mère d'Aphrodite, déesse de l'amour et de la beauté (figure 22). On comprend mieux pourquoi Ellis, subjugué par la beauté de cette plante, a fait référence à cette déesse pour la nommer : « *Dionaea* » signifie littéralement « Né de Dioné ».

Darwin lui-même a été envoûté par sa beauté, et la désigne comme la plante la plus merveilleuse du monde (Apollodore, 2001).

Cette plante possède par ailleurs de nombreuses autres appellations telles que « *Venus flytrap* » ou « Attrape-mouche de Vénus ». Là encore ce sobriquet fait (indirectement) référence à Aphrodite qui est l'équivalent grec de Vénus, déesse de l'amour et de la beauté dans la mythologie romaine.



Figure 22 : Côté droit du Fronton Est du Parthénon, représentant la déesse Hestia, la titanide Dioné et sa fille Aphrodite.
(Photographie personnelle prise au *British Museum*, Londres)

Concernant le nom de l'espèce, le terme « *muscipula* » vient du latin et signifie littéralement « souricière » ou « ratière » (De Suckau, 1865), en rapport avec la propriété de piégeage de cette plante ; après avoir attiré un individu, la mâchoire de la plante se referme comme un piège à souris sur sa proie qui finit par y mourir.

Ainsi *Dionaea muscipula* signifie étymologiquement « Souricière d'Aphrodite », une plante magnifique qui tue en usant de ses charmes (*Dionaea-muscipula*, 2005).

II.1.1.2. Découverte

La plante *Dionaea muscipula* est la toute première plante à avoir été définie comme « carnivore » au XVIIIème siècle par le naturaliste John Ellis, de par ses propriétés extraordinaires d'assimilation des éléments nutritifs.

Après sa découverte, la Dionée a subi de nombreux changements de classification, pour finalement être classée en 1998 dans l'ordre des Caryophyllales et dans la famille des Droséracées par l'*Angiosperm Phylogeny Group II*. La Dionée fait partie d'un genre monospécifique, c'est-à-dire qu'elle est la seule représentante de son espèce. On peut donc penser qu'une famille spécifique à cette plante, telle que les *Dionaeaceae*, aurait pu être proposée pour classer la Dionée (Schnell, 2009) ; mais la génétique en a décidé autrement, puisqu'il s'est avéré que la Dionée présentait de fortes similitudes de séquences d'ADN avec une autre catégorie de plantes carnivores largement répandue dans le monde, et faisant indubitablement partie de la famille des Droséracées : le genre *Aldrovanda*. (Stevens, 2012) (*Dionaea-muscipula*, 2005)

II.1.2. Localisation géographique

La Dionée est une plante carnivore endémique des Etats-Unis du Sud-Est. On la retrouve à l'état sauvage dans les savanes herbeuses des états de Caroline du Nord et du Sud, au niveau des tourbières à sphaigne (figure 23). Cette plante ne se développe que dans un périmètre limité d'environ 200 km du littoral de ce territoire jusqu'à l'intérieur des terres. De plus, la Dionée ne se développe que sur un sol sableux, acide, pauvre en nutriments, mais qui se doit d'être humide, et donc à proximité des cours d'eau. Le climat subtropical assure par ailleurs des précipitations périodiques tout au long de l'année. (Hachet, 2003)

La Dionée pousse au milieu de nombreux autres arbustes qui la protègent des éventuels incendies dus au climat, mais rien ne la protège de la déforestation et de la destruction progressive de son milieu naturel causée par l'urbanisation.

Tous ces éléments font de la Dionée une plante protégée qui fut inscrite au sein de l'annexe II de la Convention sur le commerce International des Espèces Sauvages menacées d'extinction (CITES) en 1973 (qui précise qu'il s'agit là d'une espèce potentiellement menacée dont l'importation et l'exportation nécessitent un permis) (Lavayssière, 1995). De plus en plus rare à travers le monde, il s'agit d'une plante qui ne pousse que lorsque plusieurs conditions environnementales sont réunies, et qu'il est difficile d'implanter dans d'autres régions du globe. (Rice, 2008) (Barthlott et al., 2008)



Figure 23 : Géolocalisation du milieu naturel de *Dionaea muscipula* (source Clerice, 2007)

II.1.3. Caractéristiques

II.1.3.1. Morphologie

Dionaea muscipula est une petite plante vivace qui possède des feuilles évoluant en rosette depuis un point central. Le diamètre de cette plante est de 10 à 20 cm, pour une taille pouvant aller jusqu'à 30 cm de haut lorsque la hampe florale est éclose durant la période de floraison : les fleurs sont blanches et les graines sont noires (figure 24).

Cette période est estimée aux alentours des mois de Mai à Juin et correspond à la période de reproduction. Période durant laquelle les pièges diminuent d'envergure afin de permettre la pollinisation par les insectes, comme expliqué précédemment.

La Dionée a une période de repos en hiver durant laquelle les feuilles diminuent en taille et en nombre. Le reste de l'année, lorsque les conditions sont optimales, chaque plant peut donner six à huit « têtes » de 2 à 3 cm, composant des feuilles de 5 à 15 cm de long chacune. (Aubry, 1984) (Barthlott et al., 2008) (Blondeau, 2011)



Figure 24 : Fleurs de *Dionaea muscipula* situées en haut des hampes florales, à distance des pièges, réduits au sol (Photographie personnelle)

De nombreux débats et contestations ont été émis au fil des années, concernant le nombre et l'appellation des pièces végétales qui composent les feuilles de la Dionée. Il est communément admis à ce jour que les feuilles sont composées de deux parties chacune :

- Un limbe élaboré qui au cours de l'évolution, s'est divisé en deux lobes dentés reliés par une nervure centrale et qui constitue la « mâchoire » correspondant au piège de la plante carnivore (figure 25). Le limbe participe ainsi à la capture et à la nutrition de la plante.
- Un pétiole en forme de cœur, élargi de haut en bas et qui relie le limbe au centre de la rosette ; le « bulbe » d'où naissent les racines. Le pétiole participe à la photosynthèse (Barthlott et al., 2008) (Rosello, 2009).



Figure 25 : Mâchoires ouvertes de *Dionaea muscipula* (Photographie personnelle prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)

II.1.3.2. Attraction

L'évolution d'une forme feuille à une forme mâchoire du limbe n'est pas suffisante pour espérer capturer une proie. La Dionée a donc développé des facultés d'attraction photochimiques supplémentaires pour attirer sa nourriture.

Elle a ainsi développé deux mécanismes d'attraction distincts qui agissent de concert pour faciliter la capture :

- Des attracteurs visuels : la Dionée a développé une variation de couleurs au niveau des deux lobes de son limbe pour attirer les insectes. La différence de couleur entre le liseré vert qui absorbe les UV, formant les « lèvres » de la mâchoire, et la teinte rouge du centre du piège qui les réfléchit, forme une variation de contraste qui attire les insectes : le liseré vert apparaît sombre et plus contrasté que l'intérieur du piège. (Barthlott et al., 2008)
- Des attracteurs chimiques et olfactifs : toujours au niveau des bordures du piège, ce qui constitue les « lèvres » de la mâchoire, la Dionée présente des petites glandes nectarifères sécrétant un doux nectar sucré qui attire les insectes.

Contrairement à une idée reçue, les « dents » situées aux extrémités de chaque lobe, ne sont pas mobiles. Ces sortes de griffes ne sont là que pour s'imbriquer avec celles du lobe opposé lors de la fermeture de la mâchoire sur une proie. Cela permet d'assurer une imperméabilité du piège empêchant ainsi toute évasion potentielle. (Barthlott, et al., 2008) (Rice, 2008)

II.1.3.3. Mécanisme du piège

Le piège est de type actif. Mais il ne l'est que s'il est initialement ouvert. Lors de la croissance des feuilles de *Dionaea muscipula*, les mâchoires se développent en étant d'abord fermées puis finissent par s'ouvrir complètement sous leur forme adulte. La « bouche » reste alors béante jusqu'à ce qu'un insecte prenne le risque de s'y poser.

Le mécanisme du piège paraît simple : sur les faces internes des deux lobes se trouvent trois poils sensibles par face (figure 26). Si un insecte vient s'aventurer dans le piège, il entre alors en contact avec les poils sensibles. Ce sont ces derniers qui, lorsqu'ils sont stimulés, vont entraîner une impulsion électrique provoquant la fermeture du piège sur sa proie.

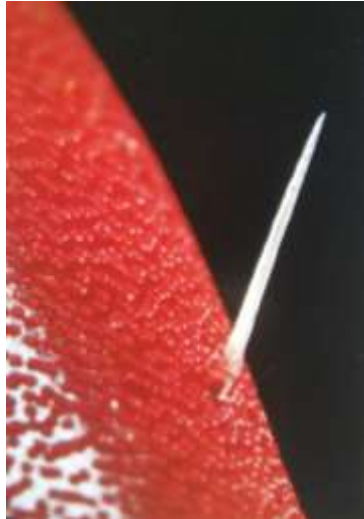


Figure 26 : Poil sensible de Dionée vu au fort grossissement (d'après Rice, 2008)

Cependant en y regardant de plus près, il s'agit là d' une mécanique complexe et parfaitement huilée, faisant de la Dionée un piège végétal intelligent.

Dès lors qu'un individu se pose sur le limbe ouvert, la fermeture du piège se déroule en deux temps :

- Premier temps : une phase rapide. Cette étape se déroule après qu'un insecte volant ou rampant soit entré en contact avec les poils sensibles. A ce moment, il y a un transfert chimique d'ions depuis le poil stimulé jusqu'aux cellules sensorielles de l'articulation médiane de la mâchoire. Ceci provoque l'émission d'un potentiel d'action électrique qui va stimuler les cellules motrices du limbe et permettre la fermeture du piège. (Findlay, 2001)

Cette fermeture est directement liée aux vacuoles des cellules végétales qui permettent de stocker et de libérer l'eau. Lorsque le piège est ouvert, les vacuoles cellulaires sont de taille réduite. Au moment de l'émission du potentiel d'action électrique le long des cellules de la face interne du piège, celui-ci va agir sur la pompe à proton et acidifier le milieu extracellulaire (figure 27). Ceci va avoir pour conséquence une entrée d'eau dans les cellules de la face externe du piège : les vacuoles se remplissent et les cellules s'allongent, c'est le phénomène de turgescence. Les cellules deviennent ainsi plus rigides et croissent rapidement, ce qui permet d'induire une courbure des lobes vers l'intérieur (Rosello, 2002).

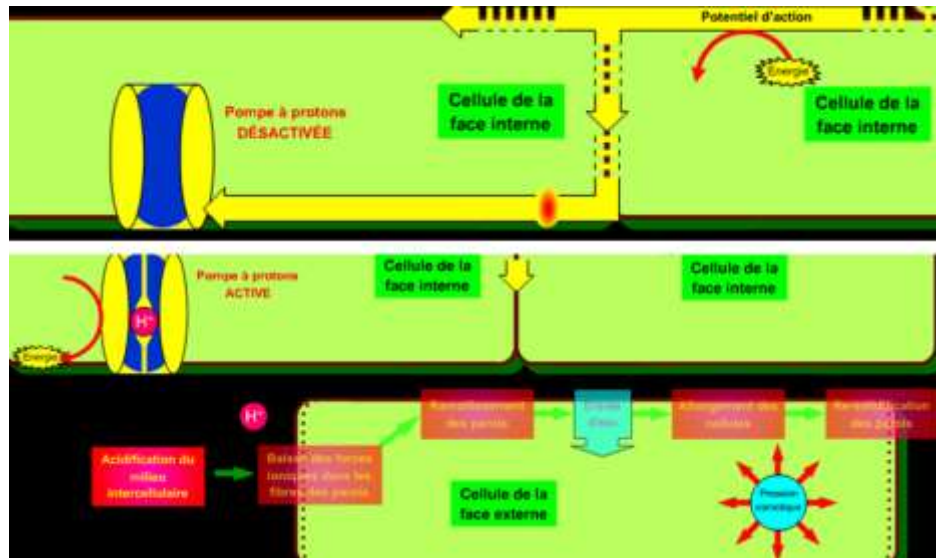


Figure 27 : Schéma des différents transferts électriques et chimiques impliqués dans la fermeture du piège de la Dionée (source Rosello, 2002)

Cependant ce mouvement du piège ne se fait que dans certaines conditions. Il est nécessaire d'y avoir au moins deux stimulations (et donc l'émission de deux potentiels d'action) au niveau d'un ou de plusieurs poils sensibles à environ 30 secondes d'intervalle maximum pour que le piège entame la phase rapide. Ceci est un premier verrou de sécurité : cela permet au piège de s'assurer que la proie est de taille suffisamment conséquente pour assurer une nutrition suffisante, mais également de s'assurer que le processus de fermeture ne se déclenche pas inutilement (pour une goutte de pluie par exemple). Un piège ne se referme que deux à trois fois au cours de son existence.

Cette phase rapide s'effectue en 1/30^{ème} de secondes environ. A la fin de cette étape les « dents » sont imbriquées mais le piège n'est pas hermétique (figure 28). Ceci est un second verrou de sécurité qui permet à d'éventuelles proies trop petites de pouvoir encore s'échapper du piège, toujours dans un objectif d'économie pour la plante qui n'aurait alors pas à effectuer inutilement une digestion complète. La seconde phase peut sinon être entamée. (Bartlott et al., 2008)



Figure 28 : Phase rapide de la fermeture du piège de la Dionée (d'après Barthlott et al., 2008)

- Second temps : une phase lente. Cette étape va se dérouler en quelques heures suite à la phase rapide. Elle ne se déroule que si la plante détecte des composants organiques azotés au sein de son piège, signe que la proie en question est un consommable vivant idéal. S'il y a détection de tels composés, les parois internes du piège vont émettre des enzymes pour entamer la digestion. A ce moment, la plante « sait » que la digestion complète est en train de se faire et qu'elle peut donc fermer de manière hermétique son piège. Le limbe va se déformer de telle sorte que les deux lobes soient accolés à la proie et la plante va sécréter un mucilage adhésif au niveau de la base des « dents » qui deviennent parallèles, afin de fermer hermétiquement le piège (figure 29). (Legendre, 2001)

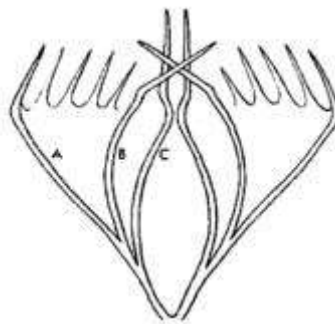


Figure 29 : Figure représentant les différentes étapes de la fermeture du piège de la Dionée : A. Phase de repos, B. Phase rapide, C. Phase lente (d'après Legendre, 2001)

II.1.3.4. Digestion

La détection d'un organisme azoté et donc biochimiquement assimilable par la plante, se fait par deux mécanismes agissant de concert :

- Un stimulus physique déclenché par le contact entre le corps étranger et les poils sensitifs de la plante.
- Un stimulus chimique déclenché par la présence ou non d'acide urique au sein de l'organisme capturé. C'est cet élément (caractéristique d'un organisme vivant et présent au sein de ses déjections) en plus de l'azote, qui conditionne le déclenchement ou non de la digestion complète par la plante et le maintien de la fermeture du piège. (Hachet, 2003)

La digestion s'effectue par la multitude de glandes digestives situées au niveau des deux lobes de chaque mâchoire. Lorsque le piège est hermétiquement clos, ces glandes vont sécréter un liquide enzymatique qui va digérer la proie, et ce jusqu'à remplir intégralement le piège.

Ce liquide est principalement constitué de trois types d'enzymes : des ribonucléases, des protéases et des estérases. Ces enzymes vont dissoudre lentement les tissus mous de la proie. En effet, la digestion met en moyenne deux à trois semaines et le liquide digestif n'est pas constitué de chitinase, enzyme nécessaire à la dissolution de la carapace des insectes qui est composée de chitine. (Barthlott et al., 2008)

Mais la principale curiosité de la digestion de la Dionée est qu'elle est directement liée à l'assimilation des substances nutritives. C'est-à-dire qu'une fois la sécrétion du liquide enzymatique établie, les tissus mous sont progressivement dissous en ions, en acides aminés et en oligoéléments qui vont être absorbés par les mêmes glandes digestives qui sécrètent le suc enzymatique. Ces éléments vont alors circuler au travers de la plante par les faisceaux de xylème et traverser la tige jusqu'au bulbe. Les éléments nutritifs azotés issus des organismes capturés sont directement réutilisés par la plante à ce niveau, pour la croissance, le métabolisme et le fonctionnement cellulaire en général de la plante.

Lorsque la totalité des éléments nutritifs de l'organisme capturé est absorbée, la stimulation chimique issue de la détection des éléments désagrégés est stoppée et le piège finit par s'ouvrir. Au sein de la bouche béante on retrouve alors l'exosquelette desséché de la proie capturée. L'enveloppe chitineuse sera éliminée naturellement par la pluie ou le vent (Hachet, 2003).

II.1.4. Culture et développement

Dionaea muscipula est une plante que l'on retrouve naturellement en Caroline du Nord et du Sud. Contrairement aux idées reçues, cette plante n'affectionne donc pas particulièrement les températures tropicales.

Durant la période estivale, la Dionée est en pleine période de croissance et supporte la chaleur et la lumière du soleil, puisqu'elle est capable de supporter des températures allant jusqu'à 38°C. Tandis qu'en période hivernale, où elle entre en phase de repos, cette plante peut supporter des températures allant jusqu'à -12°C (température extrême pouvant régner dans son milieu naturel). (*Dionaea-muscipula*, 2005) (Labat, 2002)

Pour un bon développement la Dionée nécessite trois types de ressources naturelles :

- Une luminosité abondante : la Dionée nécessite d'être exposée à la lumière du soleil de manière constante dans la journée. Comme toutes les autres plantes, cela va lui permettre de réaliser la photosynthèse, mais également de favoriser son bon développement et d'améliorer ses capacités d'attraction et de capture des proies (il

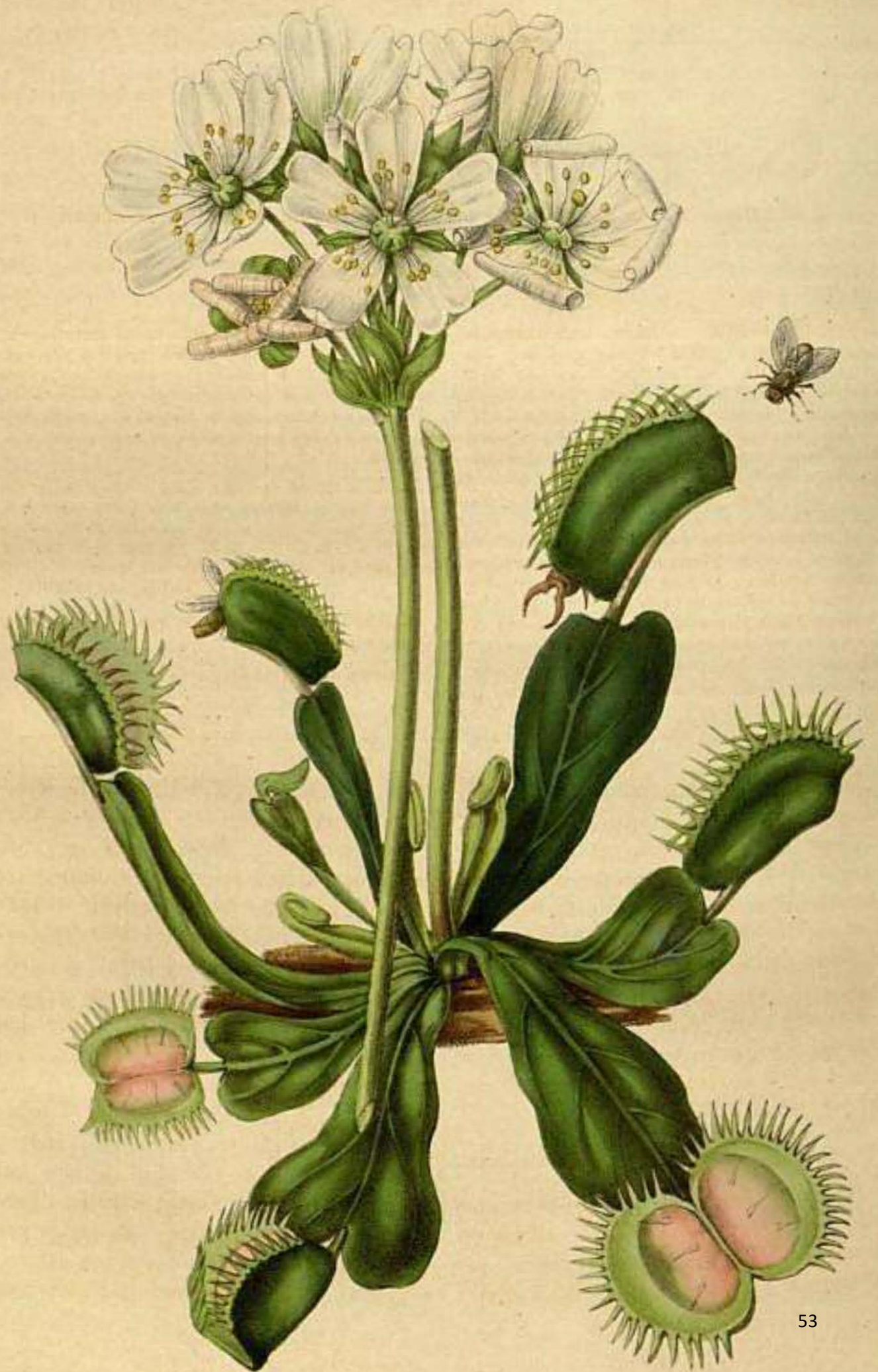
n'est d'ailleurs pas nécessaire de nourrir la Dionée ni les plantes carnivores en général ; les quelques proies qu'elles capturent leur suffisent amplement). Une luminosité abondante est donc une denrée primordiale pour la Dionée. (Labat, 2002)

- Une eau pauvre en sels minéraux : la Dionée pousse sur un sol pauvre en nutriments et en minéraux. Si une eau minérale est apportée, les sels minéraux risquent de s'accumuler dans le substrat et de provoquer une détérioration de celui-ci ; cela pouvant aller jusqu'à l'empoisonnement de la plante. Ainsi les eaux assurant un développement optimal de la Dionée sont l'eau de pluie et les eaux déminéralisées ou distillées. La Dionée est une plante vivant en milieu subtropical humide. Cette humidité protégeant la plante du dessèchement et de la prolifération des parasites, il est donc nécessaire qu'elle soit arrosée et qu'elle présente un substrat humide en permanence. (Labat, 2002) (Barthlott et al., 2008)

- Un substrat adéquat : le milieu naturel de la Dionée est composé d'un substrat minéral, pauvre en nutriment et qui présente un pH acide. Cette acidité est essentiellement due à la présence de tourbe blonde dans le milieu naturel de la Dionée. Cette tourbe est issue de la décomposition de la sphaigne qui acidifie donc le substrat. Contrairement aux autres tourbes (brune et noire), celle-ci est d'avantage propice au développement des plantes carnivores, car elle est pauvre en débris végétaux ainsi qu'en minéraux. Le niveau de pH induit par la tourbe est une valeur primordiale pour le bon développement de la Dionée, car elle fait partie de la catégorie des plantes dites « acidophiles »⁸. (Labat, 2002)

Figure 30 : Ci-après, gravure de *Dionaea muscipula* (d'après Brongniart et al., 1847)

⁸ Plante nécessitant un substrat acide pour se développer.



II.2. *Drosera rotundifolia*

II.2.1. Histoire

II.2.1.1. Dénomination

Le genre *Drosera* de la famille des Droséracées, ne comprend pas moins de 170 espèces. La plus connue et la plus répandue au niveau du globe, ainsi que sur le territoire français est l'espèce *rotundifolia*.

Au niveau de l'étymologie du nom, le terme « *Drosera* » vient du grec « *droseros* » et signifie « couvert de rosée » tandis que « *rotundifolia* » vient du latin et signifie « qui a les feuilles rondes » (Larousse, 2010). Cette plante est également communément appelée « rossolis », mot tiré du latin « *ros solis* » qui signifie littéralement « rosée du soleil » (Dicolatin, 2016).

Carl von Linné a donc baptisé cette plante selon son aspect et sa structure. Les gouttes de mucilage perlant et luisant au soleil qui recouvrent de larges mais petites feuilles rondes, rappellent sans mal les gouttes de rosée que l'on peut observer sur les hautes herbes au petit matin.

C'est donc avec beaucoup de poésie que le célèbre botaniste suédois décrit ici une des plantes les plus meurtrières et les plus répandues du genre carnivore chez les végétaux.

II.2.1.2. Découverte

A l'instar de la Dionée, cette espèce a également été décrite par Charles Darwin en 1875 dès le premier chapitre de son ouvrage *Insectivorous plants*, ce qui a permis de dévoiler au grand jour les propriétés carnivores de ces végétaux.

Il s'agit d'une plante ancienne, connue de l'homme depuis des siècles et représentée dans des ouvrages botaniques à partir de 1554. Cependant, il faudra attendre le début du XVIIIème siècle, en 1735, pour que le naturaliste Carl von Linné lui donne le nom de *Drosera rotundifolia* en raison de la forme singulière de ses feuilles. (Baffray et al., 1989)

Cette plante fait partie de la famille des Droséracées et appartient au genre *Drosera*. Ce genre est composé de trois sous-genres. *Drosera rotundifolia* compose le sous-genre *Drosera* qui correspond aux espèces carnivores herbacées dépourvues de tubercule. (Barthlott et al, 2008)

II.2.2. Localisation géographique

Comme stipulé précédemment, il s'agit là d'une des plantes carnivores les plus répandues à travers le monde. On la retrouve aussi bien en Amérique du Nord, qu'en Europe, en Asie et en Australie (figure 31). La majorité des espèces du genre *Drosera* suivent cette répartition géographique et se retrouvent sous de nombreux climats et latitudes différentes. On les retrouve aussi bien au niveau des tourbières des plaines que des montagnes où elles peuvent se développer jusqu'à 2000 mètres d'altitude. Mais cette aire de répartition présente quelques zones où *Drosera rotundifolia* ne pousse pas, il s'agit des déserts arides et des forêts ombrophiles⁹. Ce qui correspond respectivement et en partie à l'Afrique du Nord, l'Asie centrale et l'Amérique du Sud (Blondeau, 2011) (Baffray et al., 1989).

Même si cette plante est très largement répandue dans le monde, il s'agit d'un des sept genres de plantes carnivores menacées (au même titre que *Dionaea*, *Nepenthes*, *Pinguicula*, *Sarracenia*, *Triphyophyllum* et *Utricularia*) mais dont le commerce est possible en France sous présentation d'une simple facture ou d'un justificatif d'acquisition (loi du 10 juillet 1976 sur la protection des espèces sauvages). (Labat, 2002)

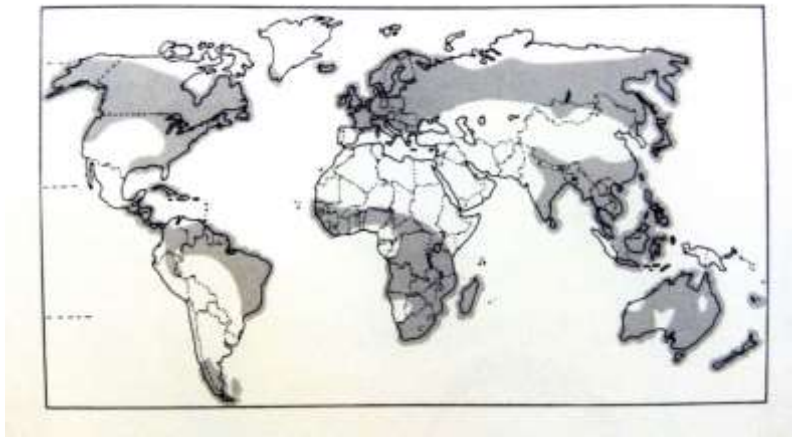


Figure 31 : Géolocalisation de *Drosera rotundifolia* à travers le globe (d'après Baffray et al., 1989)

II.2.3. Caractéristiques

II.2.3.1. Morphologie

En France on retrouve trois espèces protégées de *Drosera* : *Drosera anglica*, la rossolis dite « à feuilles longues », *Drosera intermedia*, la rossolis dite « intermédiaire » et *Drosera rotundifolia*, la rossolis dite « à feuilles rondes » (figure 32). Les deux premières possèdent

⁹ Se dit des forêts subissant de fortes précipitations, propices au bon développement des végétaux.

toutes deux des feuilles plus ou moins allongées, tandis que *Drosera rotundifolia* se différencie par des feuilles courtes et arrondies.



Figure 32 : Représentation des trois principales espèces de *Drosera* existant à l'état sauvage (d'après Baffray et al., 1989)

Drosera rotundifolia est une petite plante vivace qui mesure 5 à 20 cm d'envergure. Elle possède des feuilles basses, d'environ 8 centimètres de long et disposées en rosette autour d'une tige courte qui constitue l'axe central de la plante. Chaque feuille est composée d'un pétiole fin, aplati et long, et d'un limbe arrondi pourvu d'une multitude de longs « tentacules » filiformes qui exsudent une gouttelette enzymatique collante à leur extrémité. Ces tentacules sont disposés sur la face supérieure du limbe. Les feuilles sont de couleur verte et assurent la photosynthèse permettant la synthèse de sucres, tandis que les tentacules de couleur rouge permettent à la plante d'assurer le processus de carnivorerie et donc l'apport de matières azotées. (Barthlott et al., 2008)

Cette plante possède un certain nombre de racines dont le rôle est davantage celui de fixateur de la plante au sol plutôt que celui de nourricier, car il n'existe pas de substances nutritives au sein des tourbières. Ce sont les feuilles « carnivores » qui vont se charger de la nutrition.

Tout comme *Dionaea muscipula*, cette plante a besoin des insectes pour se nourrir, mais également pour assurer la pérennité de son espèce à travers l'acte de pollinisation. Ainsi les feuilles carnivores ne se développent qu'au ras du sol pour permettre à la hampe florale de se développer jusqu'à 20 centimètres au-dessus de la rosette, et ce durant la période de floraison qui se déroule de Juin à Août. Les fleurs sont blanches et composées de cinq étamines permettant la pollinisation par les insectes. (Coste, 1998)

II.2.3.2. Attraction

L'espèce *Drosera rotundifolia* correspond à un piège adhésif semi-actif. Elle use de deux types de « charmes » optiques pour attirer ses proies :

- Les gouttelettes de mucilage brillent et luisent lorsque les rayons du soleil éclairent la plante carnivore. Ceci a pour conséquence de mettre la plante en évidence par rapport à la végétation voisine et donc d'attirer les insectes qui croient alors se diriger vers des gouttes de nectar, substance que cette plante carnivore ne sécrète pas.
- La différence de couleur entre le vert du limbe et le rouge des tentacules : cette variation de couleur apparaît, tout comme pour *Dionaea muscipula*, comme une variation de contraste pour les insectes, de par la présence de marques UV. Ces derniers distinguent une feuille sombre tachetée de points lumineux. Ces taches correspondent aux tentacules qui réfléchissent les ultraviolets alors que le limbe les absorbe. (Barthlott et al., 2008) (Rice, 2008)

II.2.3.3. Mécanisme du piège

Comme stipulé précédemment, il s'agit d'un piège semi-actif. Cela signifie que le mécanisme de capture est moins vif que celui d'un piège actif, mais qu'il existe malgré tout un mouvement mécanique qui est plus lent à réaliser.

Une fois qu'un insecte est attiré par la plante, il va venir se poser sur les gouttelettes de mucilage en pensant avoir affaire à une substance sucrée nectarifère et nutritive. Grave erreur, car ce premier contact avec la plante va sceller le destin de la proie. En effet, les insectes vont se retrouver englués par les gouttes de mucilage collantes comme sur un papier tue-mouche.

Le mécanisme de capture en lui-même se déroule selon deux étapes successives :

- Une phase rapide caractérisée par un processus d'excitation mécanique : le contact de la proie avec une des glandes mucilagineuses provoque un stimulus électrique qui se propage jusqu'à la racine du tentacule (figure 33). Cette stimulation déclenche la libération d'une série de potentiels d'actions qui vont circuler tout le long de la fibre tentaculaire. Dès que le stimulus est suffisamment important (fort ou répété) pour que la cascade des potentiels d'action atteigne un certain seuil, ces derniers vont induire la courbure du tentacule sur la proie vers le centre du limbe. Cette phase de capture peut durer jusqu'à trente minutes et peut n'être déclenchée qu'au bout d'une ou deux heures.

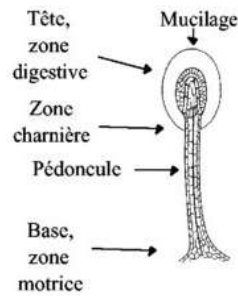


Figure 33 : Schéma d'un « tentacule » de *Drosera* (d'après Legendre, 2001)

- Une phase lente caractérisée par un processus d'excitation chimique : suite à l'élaboration de plusieurs potentiels d'action qui ont induit le repliement des tentacules stimulés sur la proie, s'ensuit une stimulation générée par plusieurs molécules chimiques qui vont induire le repliement des tentacules non stimulés mécaniquement. Cette stimulation, en plus d'agir au niveau des tentacules, va agir sur la surface foliaire et permettre ainsi le repliement du rebord du limbe sur la proie. Cette phase de capture est considérée comme lente, car elle peut durer jusqu'à 20 à 24h en moyenne. (Barthlott et al., 2008)

Les mouvements de cette plante sont plutôt lents, car cela permet au végétal de s'assurer que la proie est bien immobilisée avant d'entamer la phase de digestion. Ainsi il n'y a aucun risque de perte de substance nutritive.

Ces stimulations mécaniques et chimiques permettant le repliement du piège semblent impliquer tout comme pour la Dionée, des mouvements d'ions ainsi qu'un phénomène de turgescence cellulaire. Cependant, contrairement à *Dionaea muscipula*, cela reste encore à prouver de manière concrète. (Legendre, 2001)

L'insecte est ainsi piégé par le mécanisme carnivore de la plante qui se referme progressivement sur lui, mais également par son propre instinct de survie qui le pousse à se débattre pour s'enfuir. Ceci n'a pour effet que d'aggraver la situation, car plus la proie se débat, plus elle s'embourbe dans une sorte de boue mucilagineuse collante qui se répand sur elle, obstruant ses pores respiratoires. La proie ainsi immobilisée étouffe lentement, avant d'être progressivement digérée par la plante (figure 34). (Prat et Rubinstein, 2005)



Figure 34 : Photographie d'une mouche capturée par une feuille de *Drosera rotundifolia* (d'après Garrone et al., 2011)

II.2.3.4. Digestion

La digestion d'une proie a lieu dès le début de la phase lente du processus de capture. Elle s'opère par l'intermédiaire des glandes mucilagineuses, situées au niveau de la tête des tentacules et des glandes sessiles de la surface foliaire du limbe. Toutes ces glandes vont agir de concert pour la sécrétion d'un suc digestif acide. Ce suc est essentiellement composé de phosphatases, d'aminopeptidases et de protéases qui vont progressivement dissoudre les composants mous de l'organisme capturé, en dérivés azotés.

L'assimilation se fait en même temps que la digestion. Les substances azotées nutritives sont absorbées par les mêmes glandes qui sécrètent le suc digestif, à savoir les glandes du limbe et les glandes de l'extrémité supérieure des tentacules. (Mioulane, 2014) (Barthlott et al., 2008)

Une fois l'absorption et l'assimilation effectuées, le piège se rouvre une à deux semaines seulement après la digestion. Les tentacules se déplient et le limbe reprend sa forme initiale, laissant apparaître une enveloppe desséchée correspondant au cadavre de l'insecte capturé ; preuve que la plante est incapable de digérer les parties dures des organismes et donc que le suc digestif n'est pas composé de chitinase. (Barthlott et al., 2008)

Les substances nutritives obtenues seront employées par *Drosera rotundifolia* tout comme pour *Dionaea muscipula*, c'est-à-dire pour la multiplication végétative, la croissance de la plante, l'élaboration des pièges et la photosynthèse.

II.2.3.5. Similitudes *Drosera*/Dionée

On remarque que même si leur apparence est différente, les structures physiologiques de la Dionée et des espèces de *Drosera* sont sensiblement similaires. En effet, leur processus de digestion et d'assimilation est relativement semblable, ce qui implique des éléments physiologiques de même nature. De nombreuses études ont montré par exemple, que les tentacules de la *Drosera* auraient évolué en rétrécissant jusqu'à fusionner avec le limbe qui se serait alors ouvert en deux lobes : les cellules digestives ne se retrouvent plus à l'extrémité des tentacules mais à la surfaces des lobes. Les poils sensitifs et les « dents » de la Dionée seraient des tentacules ayant subi une mutation. Ainsi la rapidité du piège de la Dionée et son élaboration font de cette plante une sorte d'évolution de la *Drosera*. (Legendre, 2001)

Ceci se confirme de plus par la classification de la Dionée au sein de la famille des Droséracées qui justifie de la présence d'un ancêtre commun à ces deux plantes carnivores.

II.2.4. Culture et développement

Drosera rotundifolia est une plante qui, comme toutes les plantes carnivores, se développe dans un milieu acide et pauvre en nutriments. Elle affectionne tout particulièrement les tourbières à sphaigne qui acidifient le milieu et la protègent du développement d'éléments pathogènes et parasites.

Ceci peut d'ailleurs se remarquer en observant *Drosera rotundifolia* dans son milieu naturel : elle présente la particularité de se développer en même temps que la sphaigne. Cette plante carnivore préfère de loin croître avec cette dernière pour s'assurer de sa protection au risque d'être étouffée par la sphaigne et de voir son envergure diminuée. (Labat, 2002)

Ainsi, en culture, on remarque que la sphaigne est le meilleur substrat susceptible de permettre à la *Drosera* de se développer convenablement.

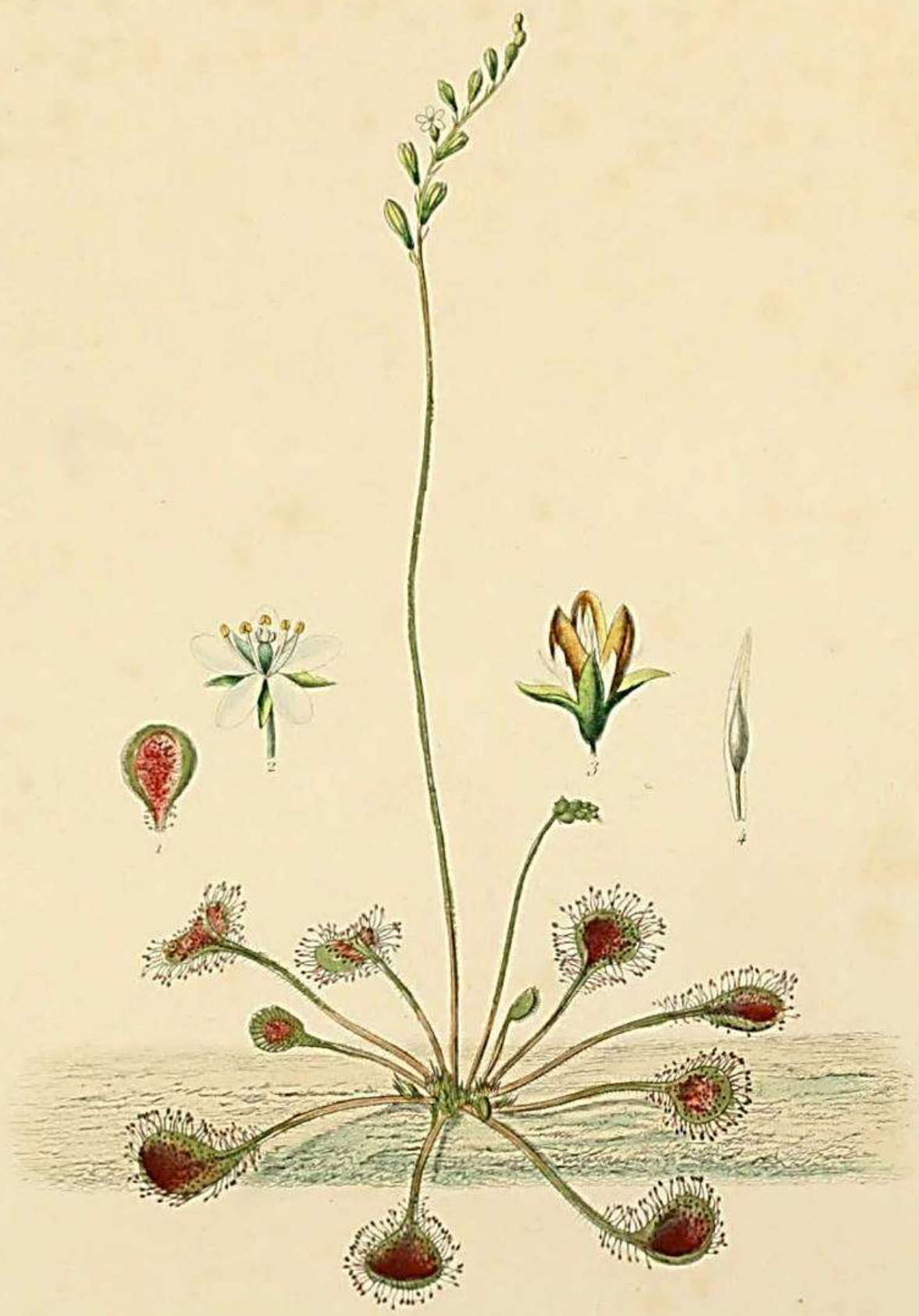
Pour un bon développement, en plus d'un substrat à base de sphaigne, *Drosera rotundifolia* nécessite d'être exposée à la lumière du soleil et d'être constamment humidifiée par de l'eau déminéralisée (de pluie de préférence) durant sa période de croissance et un peu moins durant sa période de repos. (Labat, 2002)

Cette plante présente deux phases de développement : une phase de croissance en été et au printemps, et une phase de repos se déroulant en période hivernale, des mois de Novembre à Mars. Durant cette période, *Drosera rotundifolia* subsiste sur ses réserves et diminue donc de taille et de nombre de pièges afin d'éviter toute source d'épuisement superflue.

Par ailleurs, il s'agit d'une plante qui pousse de préférence sous des climats tempérés à tempérés-froids et qui peut supporter des températures allant de -30°C en hiver à 35°C en été. (Baffray et al., 1989)

Tout comme la plupart des plantes carnivores, *Drosera rotundifolia* n'a pas besoin de capturer beaucoup de proies pour assurer ses besoins nutritifs. En effet, l'acidité du milieu et l'eau contenue dans la tourbe suffisent à assurer ses besoins les plus vitaux. Un organisme azoté capturé de temps en temps lui suffit à obtenir la quantité de nutriments nécessaire à la pérennité de son espèce.

Figure 35 : Ci-après, gravure de *Drosera rotundifolia* (d'après Chaumeton et al., 1833)



DROSÈRE À FEUILLES RONDES,

Drosera rotundifolia, Linn.

II.3. *Nepenthes alata* et le genre *Nepenthes*

II.3.1. Histoire

II.3.1.1. Dénomination

Nepenthes alata est une des espèces de *Nepenthes* les plus courantes au sein des milieux naturels de ce type de plantes carnivores. Comme toutes les autres *Nepenthes*, elle fait partie de la famille des Népenthacées qui ne regroupe que ce genre, mais qui est composé d'environ 114 espèces naturelles et hybrides différentes de *Nepenthes* (Barthlott et al., 2008).

Concernant la classification des *Nepenthes*, on sait que ce sont des plantes dicotylédones, appartenant à l'ordre des Caryophyllales (remplaçant l'ancien ordre des Népenthales (Boulay, 1997)) et à la famille des Népenthacées (Stevens, 2012). Cependant, il n'existe pas de classification universelle des espèces entre elles. En effet, une telle classification est très difficile en raison du nombre important d'hybrides existants qui se rajoutent au nombre d'espèces naturelles, et du nombre de variants physiologiques au sein d'une même espèce. Cela est d'autant plus difficile que le nombre d'espèces découvertes ne fait qu'augmenter au fil des années. A ce jour, les scientifiques ne se sont toujours pas mis d'accord sur une classification tangible permettant de catégoriser chaque espèce de *Nepenthes*. La seule technique d'identification reste les critères physiques de la plante comme sa morphologie et la structure des pièges.

Le mot « *Nepenthes* » vient de la contraction grecque « *Ne-penthes* », il est composé de la particule négative et du mot signifiant « deuil, douleur, tristesse ». Le terme « *Nepenthes* » signifie donc : « Qui enlève la douleur, la tristesse, l'ennui » (Clousier et al., 1721).

C'est le naturaliste suédois Carl von Linné qui, en 1737 a nommé ainsi ce genre de plante en référence à l'Odyssée d'Homère.

Dans le chant IV de ce poème, Télémaque fils d'Ulysse, se rend à Sparte pour rencontrer Ménélas, actuel roi de la cité et fidèle ami de son père. Au cours d'un dîner, alors que Ménélas conte les exploits d'Ulysse, les sanglots gagnent l'assemblée présente ainsi que Télémaque. Hélène, alors épouse de Ménélas, et ancien sujet de discorde qui a causé la guerre de Troie, met dans le vin servi à table un élixir végétal rapporté d'Egypte qui a pour vertu d'étouffer les sanglots et de calmer la peine : « Soudain, elle jeta une drogue au cratère où l'on puisait à boire : cette drogue, calmant la douleur, la colère, dissolvait tous les

maux ; une dose au cratère empêchait tout le jour quiconque en avait bu de verser une larme, quand bien même il aurait perdu ses père et mère, quand, de ses propres yeux, il aurait devant lui vu tomber sous le bronze un frère, un fils aimé ! » (Homère, trad. Flacelière et Berard, 1955).

On suppose que Carl von Linné a ainsi baptisé ce genre de plante en référence à ce breuvage végétal miraculeux et médical qu'Hélène aurait versé dans les coupes de vin aux convives ; la forme d'urne de la plante ressemblant beaucoup à une coupe naturelle mise à disposition d'un éventuel voyageur assoiffé.

Pour ce qui est du nom d'espèce de « *Nepenthes alata* », le mot « *alata* » vient du latin et signifie littéralement « qui a des ailes » (Dicolatin, 2016). Lorsqu'on observe la structure de l'urne de cette espèce, on comprend aisément pourquoi Linné lui a donné ce nom : la gousse est constituée de tout son long de deux membranes denticulées semblables à des ailes (figure 36).



Figure 36 : *Nepenthes alata* et ses « ailes » denticulées (d'après Duchene, 2016)

II.3.1.2. Découverte

Le genre *Nepenthes* tel que nous le connaissons aujourd'hui, a pour la première fois été décrit en 1658 par Etienne de Flacourt, un gouverneur colonial français de l'île de Madagascar. Dans son ouvrage *Histoire de la grande isle Madagascar* où il décrypte avec minutie l'ensemble des us-et-coutumes, de la vie, des paysages, et de la flore de l'île, il décrit une plante répondant au nom d' « *Anramitaco* » et dont la description correspond beaucoup à celle des *Nepenthes* d'aujourd'hui : « [...] C'est une plante qui vient haute de deux coudées, qui apporte au bout de ses feuilles qui sont longues d'une paume, une fleur ou fruit creux semblable à un petit vase, qui a son couvercle, cela est très admirable à voir, il y en a des rouges et des jaunes, les jaunes sont les plus grandes, les habitants de ce pays

ont un scrupule de cueillir les fleurs : disant que quiconque les cueille en passant, il ne manque pas la même journée de pleuvoir ; ce que j'ai fait et tous les françois, il n'en a pas pleu pour cela. Quand il y a pleu ces fleurs sont pleines d'eau, et il en tiendra bien en chacune une demie verrée. » (De Flacourt, 1661).

Pour autant, la plante n'est pas encore décrite avec précision, ni même classée au sein de la catégorie des plantes carnivores. D'autant plus que Linné, réfutant la théorie de la carnivorité végétale, se contente de la décrire et de la nommer sans pour autant la classer dans ce domaine. Ce dernier a cependant décrit la toute première plante de cette catégorie qui est *Nepenthes distillatoria* (Barthlott et al., 2008).

Il faudra attendre 1874 et plus précisément le 29 août, date à laquelle les travaux de Charles Darwin et de Sir Joseph Hooker, alors directeur du Jardin Botanique Royal de Kew, sont exposés au sein du célèbre journal britannique d'horticulture, le *Gardener Chronicle*. Un article sur les *Nepenthes* les inclus définitivement dans la catégorie des plantes carnivores, au même titre que *Dionaea muscipula*, *Drosera rotundifolia*, et les *Sarracénias* (Hooker, 1874).

II.3.2. Localisation géographique

Nepenthes alata est une plante de la famille des Népenthacées qui pousse à une certaine altitude. Il existe deux catégories de *Nepenthes* dans leur milieu naturel : celles de basse altitude qui se développent dans les plaines jusqu'à 1000 mètres au-dessus du niveau de la mer, et celles de haute altitude qui elles, croissent dans les montagnes jusqu'à 3000 mètres d'altitude. (Baffray et al., 1989) (Barthlott et al., 2008)

On retrouve principalement cette espèce dans les plaines humides d'Asie du Sud-Est ainsi que dans les forêts tropicales de cette région du globe. Cependant, une des particularités de *Nepenthes alata* est que, contrairement à beaucoup de ses congénères, elle peut également se développer jusqu'à plus de 2000 mètres d'altitude et fait donc essentiellement partie des plantes dites « intermédiaires » (Clarke et al., 2000). Il n'est donc pas rare de retrouver des variétés de *Nepenthes alata* proliférer dans les montagnes brumeuses de l'archipel indonésien. Ainsi, on retrouve ce type de *Nepenthes* à l'état naturel en Indonésie, mais essentiellement au niveau des îles de l'archipel des Philippines (figure 37). Les *Nepenthes* sont des plantes carnivores exclusives de cette région du globe et ne croissent nulle part ailleurs de façon naturelle (Rice, 2008).

De ce fait la totalité des espèces de *Nepenthes* actuellement référencées ont fait l'objet d'une inscription au niveau de l'annexe II de la Convention sur le commerce International

des Espèces Sauvages menacées d'extinction (CITES) en 1973 (Lavyssière, 1995) (Barthlott et al., 2008). Ceci leur confère donc le statut d'espèces protégées au même titre que la Dionée.

Les plantes carnivores du genre *Nepenthes* sont des espèces qui nécessitent de fortes températures ainsi que d'importantes précipitations pour se développer naturellement. L'humidité de leur biotope doit avoisiner les 80%, c'est pour cela que l'on ne les retrouve que dans un milieu au climat océanique où les précipitations associées à de fortes chaleurs sont importantes. L'Asie du Sud-Est et l'Océanie correspondent donc à un milieu privilégié (Rice, 2008).



Figure 37 : Géolocalisation des plantes du genre *Nepenthes* sur la surface du globe (d'après Baffray et al., 1989)

II.3.3. Caractéristiques

II.3.3.1. Morphologie

Les plantes carnivores de la famille des Népenthacées sont des plantes très caractéristiques de par leur forme particulière, et ainsi reconnaissables entre mille : leur piège est constitué d'une urne ou « ascidie » verticale dressée, surmontée d'un opercule protecteur constamment ouvert, ce qui est le cas pour toutes les espèces de cette famille. Ce sont des plantes vivaces, majoritairement ligneuses, mais qui peuvent présenter des variations de structure au niveau de la plante elle-même : elles peuvent se développer sous forme d'une liane rampante, grimpante (figure 38) ou encore d'un bosquet, selon les espèces. La majorité du temps la tige est longue et peut présenter plusieurs plants de *Nepenthes* disposés en rosette. Cette tige peut atteindre 15 mètres de longueur mais n'excède généralement pas 10 mètres de long. (Barthlott et al., 2008)



Figure 38 : Liane de *Nepenthes* (Photographie personnelles prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)

Les *Nepenthes* ont la particularité de former plusieurs sortes d'urnes qui caractérisent chacune un stade du développement sexuel en fonction de leur localisation sur le végétal. On en distingue deux types :

- Les urnes inférieures : d'aspect ventrées, de taille imposante et de couleur terne, elles sont rigides et couchées à même le sol. Ces urnes correspondent à un stade juvénile de la maturation. Elles vont au fur et à mesure des mois, se redresser à l'aide de la formation d'une liane pour devenir :
- Les urnes supérieures : d'aspect élancées, plus souples, de taille réduite et de couleur vive, elles sont disposées verticalement et suspendues en l'air. Ces urnes correspondent donc au stade de maturation sexuelle des *Nepenthes*. (Boulay, 1997)

Contrairement à ce que l'on pourrait croire de prime abord, les *Nepenthes* ne sont pas composées de feuilles et d'urnes, mais simplement de feuilles qui se sont adaptées à la carnivorie végétale au fil des siècles (figure 39).

Leurs feuilles se composent de trois parties (Barthlott et al., 2008) :

- Une base foliaire rigide et coriace qui s'est largement développée en s'allongeant et en s'aplatissant. D'ordinaire moins développée, elle se présente habituellement sous forme de stipules, ligules ou d'une gaine recouvrant la jonction entre la tige et le pétiole. Ici elle a pour principale propriété de fournir de l'énergie à la plante en assurant le processus de photosynthèse.
- Un pétiole allongé comme on en retrouve chez beaucoup d'autres plantes, mais qui ici forme une vrille. Ceci dans le but de s'opposer aux variations mécaniques et

climatiques qui pourraient retourner et renverser l'urne. Le pétiole vrillé permet donc à la plante de toujours présenter ses pièges, l'ancre béante dirigée vers le haut afin de pouvoir capturer les insectes.

- Un limbe foliaire ou « feuille » proprement dite, qui au lieu d'être aplatie et nervurée s'est développée sous forme d'une gousse creuse, permettant ainsi à la plante d'obtenir des nutriments supplémentaires autrement que par l'activité racinaire. L'urne peut atteindre une taille de 30 cm de haut chez certaines espèces (Boulay, 1997).



Figure 39 : Différences évolutives entre les mêmes pièces constitutives d'une feuille de Lierre (*Hedera helix*) et d'une urne de *Nepenthes* (*Nepenthes mixta*) (Photographies personnelles, seconde photographie prise au Jardin Botanique du Montet, Nancy)

Pour ce qui est de l'espèce *Nepenthes alata* en particulier, il s'agit d'une plante carnivore qui présente divers variants physiologiques. Les pièges peuvent avoir une teinte variable en fonction de l'altitude à laquelle elles poussent. Plus ces urnes seront exposées au soleil plus elles seront colorées.



Figure 40 : Photographies de différents variants physiologiques de *Nepenthes alata*. (d'après Mann, 2001)

On observe ainsi une importante variabilité de teinte et de forme au sein d'une même espèce (figure 40). C'est d'ailleurs pour cette raison qu'il est si difficile de classer la plupart des espèces de *Nepenthes*.

Par ailleurs, les *Nepenthes* sont des plantes dioïques, c'est-à-dire que durant leur période de floraison qui se déroule en été, de Juillet à Août essentiellement, les inflorescences mâles et les inflorescences femelles se développent sur des individus différents. Les inflorescences correspondent à de longues hampes florales ou « grappes » parsemées d'une multitude de petites fleurs (Boulay, 1997).

II.3.3.2. Attraction

Les *Nepenthes* capturent les insectes au moyen d'un piège de type passif : la plante n'exerce aucun mouvement de capture. Le piège reste constamment ouvert dans l'attente qu'une proie vienne se poser sur le bord de l'urne.

L'urne ou « ascidie » des *Nepenthes* est constituée de trois zones distinctes (figure 41) :

- Une zone attractive composée de l'opercule, mais essentiellement du péristome qui correspond aux « lèvres » délimitant le bord de l'ouverture béante du piège.
- Une zone glissante qui correspond au tiers supérieur de l'intérieur de l'ascidie.
- Une zone digestive qui correspond aux deux tiers inférieurs de l'ascidie où est stocké le liquide digestif assurant la carnivorie végétale. (Boulay, 1997)

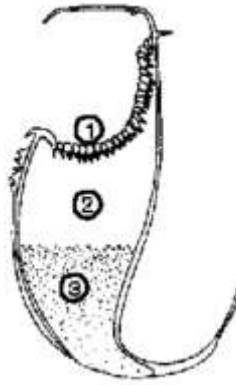


Figure 41 : Schéma de l'intérieur d'une urne de *Nepenthes* : 1. Zone attractive, 2. Zone glissante, 3. Zone digestive (d'après Boulay, 1997)

L'attraction des insectes par les *Nepenthes* se fait comme pour la plupart des plantes carnivores : par une attraction physique due aux couleurs vives de la plante et aux marques UV (figure 15), ainsi que par une attraction chimique due à la quantité importante de glandes nectarifères présentes chez ces végétaux.

En effet, on en retrouve sous l'opercule qui sert ainsi d'élément attractif en plus de son rôle de protecteur contre les intempéries. On en retrouve également au niveau de la face intérieure du péristome ainsi qu'au niveau des « ailes » situées le long de l'ascidie.

Toutes ces glandes nectarifères secrètent un liquide sucré et odorant qui attire les insectes et qui permet de camoufler en surface l'odeur malodorante qui s'échappe du liquide digestif situé en contrebas. (Barthlott et al., 2008)

II.3.3.3. Mécanisme du piège

Lorsque les insectes sont attirés par l'odeur sucrée qui se dégage de la plante et qu'ils se posent sur le bord des « lèvres » (correspondant à la zone attractive), ils glissent dans le piège et entament une chute au fond de l'urne.

Ils glissent tout d'abord le long de la partie supérieure de l'urne qui correspond à la partie cireuse ou zone glissante. La paroi de cette zone est recouverte d'écailles recourbées vers le bas qui, en plus de blesser les insectes qui s'y frottent (minimisant ainsi leurs facultés physiques à pouvoir remonter) les empêchent de retourner en arrière de par leur orientation contraire. (Rice, 2008)

Les insectes ou toute autre proies, se débattent pour remonter et s'épuisent ainsi en vain. Ils finissent donc par tomber de fatigue dans la zone inférieure de l'urne composée d'un liquide digestif enzymatique malodorant (Barthlott et al., 2008). La délimitation entre la zone glissante et la zone digestive est par ailleurs bien marquée et peut même être visible depuis l'extérieur de l'urne chez certaines espèces.

II.3.3.4. Digestion

La zone digestive est composée d'un liquide visqueux malodorant dont la texture ressemble beaucoup à celle de la glycérine. Comme énoncé précédemment, les insectes qui y plongent se retrouvent davantage embourbés dans une substance élastique qui les étouffe plutôt que noyés dans un liquide aqueux (Boulay, 1997).

Cette substance est sécrétée par une multitude de glandes digestives que l'on ne retrouve qu'au niveau de la paroi du tiers inférieur de l'urne. En moyenne on ne décèle pas moins de 1200 glandes digestives par cm² de surface (CEDEVIT, 2008). Toutes ces glandes sécrètent donc un liquide digestif acide composé à la fois de protéines, d'acides organiques, d'eau, d'ions et d'enzymes digestives. Comme tous les animaux, ces plantes (à la différence de leurs congénères non « carnivores ») synthétisent leurs protéines à partir des éléments organiques absorbés de leurs proies. On sait donc actuellement que les plantes de la catégorie des *Nepenthes* sécrètent des enzymes afin d'obtenir ces protéines, telles que des protéases, des endopeptidases, des estérases, des phosphatases, des aminopeptidases, des ribonucléases, des peroxydases, des catalases, et même des chitinases (contrairement à la plupart des autres plantes carnivores). Cependant l'activité digestive en elle-même des *Nepenthes* n'a à ce jour pas encore été décryptée en détail ; on ne sait pas exactement si elle provient des protéases sécrétées, de certaines bactéries naturellement présentes, d'organismes commensaux digérés ou non, ou de l'action combinée de plusieurs de ces éléments. (Lennon et Owen, 1999) (Barthlott et al., 2008)

Une enzyme digestive propre aux *Nepenthes* a malgré tout été mise en évidence, et présenterait une activité importante dans le procédé de digestion. Inconnue jusqu'alors, elle a été découverte au moyen de chromatographies répétées par le botaniste J. Jentsch en 1972 et a été baptisée « Népenthacine ». Cette enzyme est sensiblement similaire du point de vue structural et fonctionnel à la pepsine que l'on retrouve dans l'estomac de la plupart des organismes vivants, y compris l'homme (Frazier, 2000).

Une fois la proie « noyée » et étouffée dans le suc digestif, les tissus mous sont rapidement digérés en quelques minutes contrairement aux tissus durs (chitine) qui sont digérés plus lentement. Les nutriments azotés absorbés par ces mêmes glandes digestives sont distribués à toute la plante en quelques jours.

Lors de leur digestion, les organismes condamnés émettront une odeur qui, mélangée à celle du suc digestif ainsi qu'à l'odeur sucrée du nectar, attirera les futures proies. (Rice, 2008)

II.3.4. Culture et développement

Malgré ce que l'on peut croire, *Nepenthes alata* est assez difficile à faire pousser en culture ; on ne la retrouve qu'à l'état naturel en Asie du Sud-Est. Les espèces proposées en culture ne sont généralement que des hybrides de *Nepenthes alata* et de *Nepenthes ventricosa*. La plus fréquemment rencontrée étant *Nepenthes x ventrata* (Infoscarnivores, 2004).

Cette plante carnivore étant une plante tropicale, il est nécessaire de réunir plusieurs éléments pour assurer de bonnes conditions de culture (Labat, 2002) (Baffray et al., 1989) :

- Une luminosité suffisante. Ce sont des plantes qui nécessitent d'être exposées à une lumière artificielle ou naturelle suffisamment longtemps, mais pas de manière directe. Les zones semi-ombragées sont les plus propices à un bon développement de la plante.
- Un substrat adéquat, en partie composé en partie de sphaigne déshydratée et de tourbe blonde dans la majorité des cas.
- Une température ne sortant pas de l'intervalle de 10 à 30°C. *Nepenthes alata* est une plante carnivore intermédiaire, qui pousse aussi bien à basse qu'à haute altitude, c'est pour cela qu'il existe un tel intervalle de température (on considère qu'en hiver la température ne doit pas descendre en-dessous de 10 degrés et que dans la période estivale elle ne doit pas dépasser les 30 degrés).
- Une hygrométrie élevée. Les *Nepenthes* sont des plantes dont le substrat doit constamment être humide, tout en étant aéré (ce sont principalement des plantes grimpanes). Ainsi il est plus aisé de faire pousser les *Nepenthes*, dont *Nepenthes alata*, dans une serre ou un terrarium pour conserver l'humidité (de 70 à 90%) tout en aérant les racines pour éviter la macération. Comme toutes les autres plantes carnivores, l'eau doit être déminéralisée, à l'instar de l'eau de pluie.

Figure 42 : Ci-après, gravure d'une espèce végétale de *Nepenthes* (d'après Haeckel, 1904)



III. Usages thérapeutiques des plantes carnivores

Les plantes carnivores, de par leurs particularités végétales sont des spécimens intrigants qui ont depuis toujours intéressé bon nombre de scientifiques et médecins. De ce fait, cette catégorie de plantes était, et est encore, employée de diverses manières dans le traitement de plusieurs pathologies.

III.1. Utilisation à l'officine et emplois traditionnels

III.1.1. Les plantes carnivores et l'homéopathie

III.1.1.1. Principes de l'homéopathie

L'homéopathie est une méthode thérapeutique élaborée vers la fin du XVIII^{ème} siècle par le docteur Samuel Hahnemann et qui se base sur l'administration de substances naturelles à des doses infinitésimales (De Saint-Romain, 2010). Elle s'oppose à l'allopathie ou médecine conventionnelle et repose sur un trépied : il s'agit d'une méthode thérapeutique basée sur l'expérimentation de substances sur l'homme sain, utilisant des remèdes à des doses infinitésimales et se basant sur la loi de similitude.

- L'expérimentation d'une substance sur l'homme sain provoque un ensemble de symptômes qui sont analysés et retranscrits : il s'agit de la pathogénésie.
- L'homéopathie est une méthode employant des remèdes à doses infinitésimales. Elle se base sur le fait que des doses minimes de substances diminuent les effets observés lors de l'emploi de ces substances à leur état naturel. On utilise ainsi des remèdes dilués et dynamisés qui s'expriment en Décimale Hahnemanienne (DH) ou Centésimale Hahnemanienne (CH).
- Loi de similitude : cette méthode thérapeutique se base sur la théorie des semblables (Hippocrate, Mathieu, 1993). Ainsi, au regard de la pathogénésie, si une personne malade présente le même ensemble de symptômes que la personne qui a expérimenté une substance en particulier, le remède est identique.

Les plantes carnivores ne sont ainsi employées en France, que sous forme homéopathique dans le domaine pharmaceutique.

III.1.1.2. *Drosera rotundifolia*

III.1.1.2.1. Indications thérapeutiques

Drosera rotundifolia est la principale plante carnivore utilisée sous cette forme à l'officine. Elle est par ailleurs inscrite à la pharmacopée française comme matière première pour les préparations homéopathiques.

Historiquement, elle a de tout temps été utilisée comme plante pectorale de par son action sur la sphère bronchique et respiratoire. Elle a par ailleurs été diagnostiquée comme « [...] un poison pour les moutons ; il leur gâte le foie, les poumons et leur excite une toux qui les fait périr insensiblement. » (De Bomare, 1987).

De manière plus scientifique, *Drosera rotundifolia* renferme de la plumbagine, d'autres naphthoquinones et des flavonoïdes. Cette plante présente ainsi des propriétés antimicrobiennes, antispasmodiques, antitussives et sudorifiques qui se vérifient à faible dose (Okeyo, 2008). Mais à forte dose et à l'état frais, l'extrait végétal provoquerait chez l'homme une brutale affection catarrhale¹⁰ de l'appareil respiratoire, associée à des quintes de toux et des crachats sanglants (Fournier, Boisvert, 2010) *Drosera rotundifolia* répond ainsi au principe de similitude des fondements homéopathiques.

A l'officine et sous forme homéopathique, ce sont principalement les feuilles qui sont employées soit à l'état de plante sèche ou de teinture/infusion de plante fraîche. *Drosera rotundifolia* est principalement indiquée en cas d'affections ORL : coqueluche, bronchite, laryngite, toux de l'enfant et du nourrisson, toux sèche, toux nocturne et s'accroissant en position allongée, enrrouements et spasmes (Fournier, Boisvert, 2010). Elle s'emploie selon une posologie de 3 à 5 granules trois fois par jour pour les tubes granules homéopathiques. Les faibles dilutions (5CH etc.) seront plutôt utilisées pour des symptômes aigus, physiques et douloureux tels que les spasmes dûs à la toux, tandis que les hautes dilutions (30 CH etc.) seront plutôt employées pour traiter des pathologies générales, chroniques et plus complexes que de simples symptômes, comme la coqueluche par exemple.

Cette plante est essentiellement indiquée en cas de toux, car depuis toujours ce réflexe est considéré comme un mécanisme de défense visant à détruire un élément agresseur. Cette sensation de corps étranger à détruire présente une similitude avec l'action de défense et d'attaque du piège de *Drosera rotundifolia* lorsqu'elle « sent » une proie se poser sur ses feuilles (Lansmanne, 2010). Une telle réflexion a donc mené nos ancêtres à utiliser cette plante comme traitement des affections du système respiratoire.

¹⁰ Inflammation la plupart du temps oedémateuse, associée à une exsudation et une hypersécrétion glandulaire.

Son utilisation peut être étendue à l'anxiété de solitude, aux angoisses et insomnies nerveuses de par ses propriétés calmantes. Cette extension d'action thérapeutique a été émise entre le XIX^{ème} siècle et le siècle dernier : *Drosera rotundifolia* est une plante soumise à de nombreuses conditions environnementales difficiles, qui sont susceptibles de générer un stress. Face à cet état « d'angoisse » la plante s'accroche à tout ce qui lui permet de subsister (les proies) et en devient agressive et prédatrice. Un tel comportement présente des similitudes avec celui d'individus s'avérant être angoissés et nerveux (Lansmanne, 2010).

III.1.1.2.2. Formes référencées à l'officine

Cette plante est commercialisée par différents laboratoires homéopathiques tels que Boiron, Weleda ou Rocal (Lehning), sous différentes formes :

- Médicaments homéopathiques unitaires :
 - Tubes granules et doses homéopathiques : *Drosera* 4CH, 5CH, 7CH, 9CH, 12CH, 15CH, 30CH qui sont les dilutions les plus prescrites et délivrées. Il existe d'autres dilutions moins fréquemment rencontrées : *Drosera* 1CH, 2CH, 3CH, 6CH, 8CH, 10CH, 11CH, 14CH, 16CH, 17CH, 18CH, 20CH, 22CH, 24CH, 25CH, 26CH, 28CH ainsi que les dilutions : *Drosera* 1DH, 2DH, 3DH, 4DH, 5DH, 6DH, 7DH, 8DH, 9DH, 10DH, 12DH, 15DH, 20DH et 30DH.
 - Gouttes en flacons de 60 mL, 125 mL et 250 mL : *Drosera* TM, 1CH, 2CH, 3CH, 4CH, 5CH, 6CH, 7CH, 8CH, 9CH, 12CH, 14CH, 15CH, 18CH, 26CH, 29CH, 30CH, ainsi que les dilutions 1DH, 2DH, 3DH, 4DH, 5DH, 6DH, 8DH, 9DH, 10DH, 12DH, 15DH, 20DH, 28DH, 30DH.
 - Tubes granules, gouttes et comprimés : *Drosera* composé (*Corallium rubrum* 3CH, *Arnica montana* 3CH, *Artemisia cina* 3CH, *Drosera rotundifolia* 3CH, *Solidago virga aurea* 1CH, *Ipeca* 3CH, *Coccus cacti* 3CH, *Belladonna* 3CH, *Cuprum metallicum* 3CH, *Ferrum phosphoricum* 3CH), ainsi que dans la composition de deux autres formules composées ; *Ipeca* composé et *Arum triphyllum* composé (Boiron, 2016).
- Médicaments homéopathiques complexes :
 - Sirops antitussifs (Boiron) : *Drosétux*[®] (*Drosera* 3CH...) (figure 43), *Stodal*[®] (*Drosera* TM...), *Stodaline*[®] sans sucre (*Drosera* 3CH...).

- Pâtes à sucer (Boiron) : Baudry® (Drosera 1DH...), pectorales LHF® à la mandarine (Drosera TM...). (Boiron, 2016)
- Complexe gouttes (Lehning) : Drosera complexe n°64 (Drosera 2DH...).



Figure 43 : Flacon de Drosétux® (d'après Boiron, 2010)

III.1.1.3. *Nepenthes distillatoria* et *Sarracenia purpurea*

Deux autres plantes carnivores existent au sein de spécialités officinales, mais elles sont bien moins employées que *Drosera rotundifolia* et ne sont pas inscrites à la pharmacopée contrairement à cette dernière : il s'agit de *Nepenthes distillatoria* et de *Sarracenia purpurea*.

- *Nepenthes distillatoria* est une espèce du genre *Nepenthes* dont l'utilisation en thérapie est très récente. En effet son utilité ou « pathogénésie » n'a été étudiée qu'en 1961 sur un groupe de 21 personnes (Othon, Seror, 2002). Il a été montré que *Nepenthes distillatoria* présente une certaine efficacité principalement dans le traitement des troubles digestifs et gynécologiques, des douleurs et kystes ovariens, des troubles de la libido, de la sécheresse buccale, de la dépression et des fatigues de fin d'après-midi, et ce par utilisation du liquide enzymatique de l'urne ou d'une teinture-mère de la plante entière.

Cette souche végétale est commercialisée uniquement sous forme de doses et de tubes granules homéopathiques à l'officine : *Nepenthes* 4CH, 5CH, 7CH, 9CH, 12CH, 15CH, 30CH qui sont les dilutions les plus prescrites et délivrées. Il existe d'autres dilutions moins fréquemment rencontrées : *Nepenthes* 1CH, 2CH, 3CH, 6CH, 8CH, 10CH, 11CH, 14CH, 16CH, 17CH, 18CH, 20CH, 22CH, 24CH, 25CH, 26CH et 28CH.

- *Sarracenia purpurea* : il s'agit d'une espèce de la famille des Sarracéniacées. Cette plante présente des urnes non pendantes (contrairement aux *Nepenthes*) qui proviennent d'un centre commun et qui se disposent en rosette. Les urnes sont courtes, gonflées et présentent une teinte rougeâtre, d'où le nom de la plante (Aubry, 1986). Cette souche végétale est la moins utilisée de la catégorie des plantes

carnivores. En effet, elle était principalement utilisée pour soulager les symptômes de la variole, maladie éradiquée de la surface du globe en 1977.

Cette plante ayant une forme « d'estomac » associé à une bouche ouverte, il est toutefois possible de l'utiliser pour traiter des troubles digestifs, des troubles de perception du goût et de sécheresse buccale. Les utilisations ancestrales font immanquablement référence à la Théorie des signatures établie par Paracelse, qui affirmait que toute plante présente des indices externes de ses vertus internes ; cela justifiait ainsi l'utilisation de tel végétal dans le traitement de telle pathologie (Agamben, 2008).

Cette plante carnivore peut aussi être utilisée en cas de migraine, d'affections ORL (otalgies, sinusites, etc.) et en cas d'émotions amenant à la dévalorisation de soi. (Popowski, 2014) (Lansmanne, 2010)

Cette souche végétale est commercialisée sous plusieurs formes qui se font de plus en plus rares à l'officine : *Sarracenia* TM en flacon de 30 mL et *Sarracenia* doses et tubes granules homéopathiques en dilutions 1CH, 2CH, 3CH, 4CH, 5CH, 6CH, 7CH, 8CH, 9CH, 10CH, 11CH, 12CH, 14CH, 15CH, 16CH, 17CH, 18CH, 20CH, 22CH, 24CH, 25CH, 26CH, 28CH et 30CH.

III.1.2. Emplois ancestraux et traditionnels des plantes carnivores

III.1.2.1. Les utilisations thérapeutiques de *Drosera rotundifolia*

Drosera rotundifolia a de tout temps intrigué les scientifiques. Au Moyen-Âge déjà, on lui attribuait des propriétés magiques de par son aspect luisant et lumineux sous les rayons du soleil. Cette plante a longtemps été associée par les alchimistes à plusieurs éléments fondamentaux comme le soleil, le feu, l'eau et le métal ou l'or, d'où son surnom de « rossolis » ou « herbe d'or ». On lui conférait ainsi des propriétés de puissance physique du fait de son extraordinaire capacité à produire continuellement de « l'eau » sous le soleil (Popowski, 2014). Cela a par ailleurs permis son utilisation dans la réalisation de boissons rafraîchissantes et apéritives.

Drosera rotundifolia était ainsi utilisée pour la vigueur physique qu'elle soit d'ordre musculaire et fonctionnelle dans le traitement de certaines infirmités à travers une « eau d'or » ou « *Rosoglio* » encore commercialisée en Italie à ce jour (Fournier, Boisvert, 2010), ou d'ordre sexuelle pour ses vertus aphrodisiaques, d'où son autre surnom d'« Herbe au

rut ». Elle devait d'ailleurs impérativement être récoltée un 23 septembre pour être dotée de toutes ces facultés thérapeutiques (Lansmanne, 2010).

De nombreuses autres propriétés étaient attribuées à *Drosera rotundifolia*, comme celles de soulager les rhumatismes, de faire baisser la fièvre et de favoriser le tonus cardiaque lorsque la plante était administrée sous forme d'extrait alcoolique, de traiter les cors, les verrues, les coups de soleil, et les taches de rousseur par application cutanée des gouttelettes de mucilage (Fournier, Boisvert, 2010), (Barthlott et al., 2008).

Drosera rotundifolia est également utilisée pour ses couleurs vives, comme colorant dans certaines confiseries par exemple.

III.1.2.2. Emplois divers des plantes carnivores

Peu de plantes carnivores étaient aussi largement employées que *Drosera rotundifolia* par nos ancêtres. La plupart des autres plantes carnivores qui présentaient un quelconque intérêt faisaient parties de la famille des Népenthacées.

En effet, les *Nepenthes* dont *Nepenthes distillatoria*, étaient utilisées pour traiter les pathologies oculaires et cutanées par utilisation du liquide de leurs urnes, ainsi que pour traiter le paludisme grâce à une décoction de leurs tiges.

Mais ces plantes n'étaient pas uniquement utilisées pour leur propriétés médicinales. Les *Nepenthes* notamment, sont encore aujourd'hui largement employées par certaines tribus aborigènes qui s'en servent de différentes façons : les urnes ayant une forme idéale de récipient, sont propices à la confection de plats et à la cuisson de divers aliments, tandis que les tiges et les lianes sont utilisées pour leur robustesse comme corde dans les constructions aborigènes (Barthlott et al., 2008).

III.2. Utilisation comme bioréacteurs dans la synthèse de protéines recombinantes

Les plantes carnivores ont depuis plusieurs décennies été étudiées pour leurs propriétés sur l'appareil respiratoire et les troubles digestifs. Leur utilité dans ce domaine a d'ailleurs bien été prouvée par leur utilisation en tant que remède d'ordre naturel depuis plusieurs siècles. Cependant, les recherches dans d'autres domaines thérapeutiques où elles présenteraient un quelconque intérêt prennent de plus en plus d'ampleur ; c'est notamment le cas pour la production de protéines recombinantes.

III.2.1. La synthèse de protéines recombinantes

III.2.1.1. Principe thérapeutique

Les protéines recombinantes sont des éléments moléculaires produits au sein de cellules dont le patrimoine génétique a été modifié par un mécanisme appelé « recombinaison génétique ». Ce mécanisme consiste en l'introduction d'un gène étranger au sein d'une cellule qui ne le produit pas naturellement et qui va pouvoir le produire de manière plus importante. Ce gène introduit permet l'expression hétérologue de protéines dites alors « recombinantes ».

Ce procédé thérapeutique issu du génie génétique répond à une demande croissante de nouveaux médicaments visant à traiter des pathologies innées ou acquises : des pathologies du système immunitaire, des maladies cardio-vasculaires et infectieuses, des cancers, des carences hormonales et protéiques ainsi que toute autre pathologie pour laquelle il n'existe actuellement que très peu de traitements efficaces (Dodet, 2010).

Cette technique expérimentale nécessite un système de production et d'expression de protéines recombinantes. Un tel système se caractérise par la combinaison de deux éléments primordiaux : une cellule « hôte » adaptée dont la fonction va être d'exprimer la protéine en question suite à l'insertion du gène hétérologue et un vecteur qui va jouer le rôle de transporteur en facilitant l'introduction de ce gène jusqu'au noyau de la cellule hôte ; il pourra ainsi être produit au niveau de la séquence d'ADN (Biteau, 2009).

III.2.1.2. Les médicaments recombinants

De nombreux médicaments actuellement commercialisés ont été obtenus grâce à cette technique de production de protéines recombinantes. Ces produits font partis de la catégorie des « biomédicaments » qui comprennent, les vaccins, les anticorps monoclonaux et les médicaments recombinants (Steffen, 2012).

Les produits les plus couramment employés en thérapie et qui dérivent de cette technologie sont : des hormones, telles que l'insuline pour traiter le diabète (Humalog®, Lantus®...), et l'HGH ou hormone de croissance humaine employée pour contrôler la croissance chez les enfants (Humatrope®.). D'autres produits employés en thérapie sont des facteurs plasmatiques comme le facteur VIII employé pour traiter les patients atteints d'hémophilie de type A (Factane®...), des cytokines telles que les interférons qui vont être utilisés dans

certaines pathologies inflammatoires et immunitaires comme la sclérose en plaques (Avonex®...), ainsi que des enzymes et d'autres protéines.

III.2.1.3. Techniques employées

III.2.1.3.1. Technique générale

(Potocki-Veronese, 2007) La technique de production de protéines recombinantes comporte plusieurs étapes : l'extraction de la séquence d'ADN présente naturellement au sein de la cellule cible, l'insertion de cette séquence au sein d'un vecteur d'expression, la transfection ou transformation de ce vecteur au sein d'une cellule hôte choisie et la récolte de la protéine alors exprimée (figure 44).

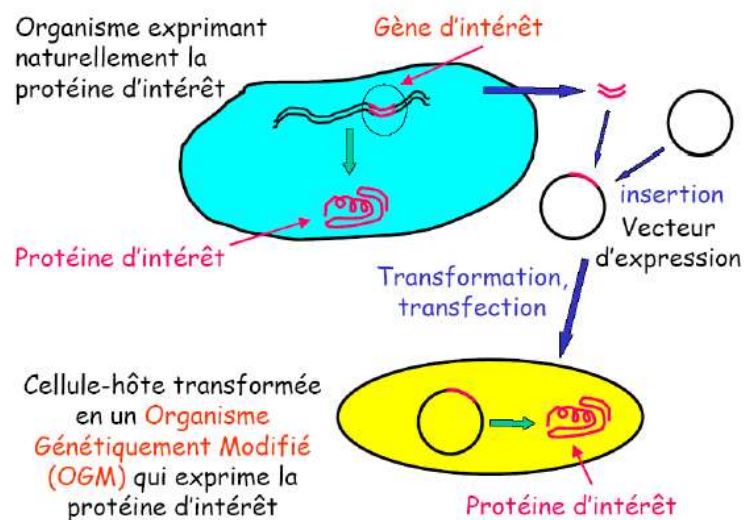


Figure 44 : Procédé de production des protéines recombinantes

Ces différentes étapes seront détaillées de manière succincte afin de faciliter la compréhension du sujet qui y réfère.

- L'extraction de la séquence d'ADN : la cellule souche sur laquelle va se porter l'extraction correspond à celle qui exprime de manière naturelle la protéine d'intérêt. Les techniques d'extraction de l'ADN diffèrent en fonction du type de souche cellulaire et de sa provenance. Quoi qu'il en soit, les cellules seront mises en cultures et lysées par divers procédés possibles (détergent, solution enzymatique, magnétisme...).

L'ADN cellulaire sera ensuite séparé des autres structures cellulaires par électrophorèse et migration sur gel d'agarose, puis, après centrifugation, ajout d'alcool et purification, il sera lysé en plusieurs fragments par des enzymes de

restriction. La séquence d'ADN d'intérêt sera ainsi déterminée. Cette séquence ou « gène » sera amplifiée par PCR (Polymerase Chain Reaction), qui va permettre d'obtenir une importante quantité du fragment d'ADN d'intérêt (Clauser et Etienne, 2004).

- L'insertion de la séquence d'ADN au sein d'un vecteur d'expression : après lyse enzymatique et détermination du fragment d'ADN, le gène obtenu est inséré dans un vecteur particulier ; un plasmide. Ce type de vecteur correspond à un morceau d'ADN circulaire bicaténaire doté de propriétés répliquatives autonomes, présent dans le cytoplasme de certaines bactéries, mais indépendant du chromosome bactérien (Buu Hoi et Guerineau, 2010). Certains plasmides sont artificiels et créés en laboratoire par construction génique : à partir de plasmides naturels bactériens auxquels ont été ajoutés certains gènes supplémentaires (de résistance à des antibiotiques par exemple).
- Transfection ou transformation du vecteur au sein de la cellule hôte : ce procédé (transfection pour les cellules eucaryotes, transformation pour les cellules procaryotes) de transfert de gènes consiste en l'introduction d'un plasmide bactérien recombinant au sein d'une cellule hôte choisie. Ce vecteur inséré au niveau du cytoplasme de la cellule hôte va pouvoir utiliser la machinerie cellulaire de la cellule en question : il va ainsi pouvoir produire un ARN messager correspondant à son ADN recombiné par le processus de transcription, puis permettre l'expression des protéines recombinantes souhaitées par traduction de cet ARN.
- La récolte des protéines recombinantes exprimées : les protéines hétérologues exprimées sont tout d'abord détectées et séparées par électrophorèse ou western-blot, avant d'être extraites par différentes techniques (ultra-sons, broyage, lysosyme, choc osmotique...). Elles pourront par la suite être utilisées à des fins thérapeutiques.

III.2.1.3.2. Milieux cellulaires de production utilisés

III.2.1.3.2.1. Milieux unicellulaires

Pour la production de protéines recombinantes, de nombreux milieux cellulaires peuvent être utilisés, notamment des organismes unicellulaires procaryotes et eucaryotes. Ces souches cellulaires seront ensuite cultivées en grande quantité dans des bioréacteurs (Boublik, 2013) :

- Les organismes procaryotes : l'un des organismes les plus utilisés de cette catégorie est *Escherichia coli*. Cette bactérie présente l'avantage d'être connue au niveau de sa structure génétique, d'être facilement cultivable en laboratoire et de présenter une croissance rapide. Cependant elle ne réalise pas de modifications post-traductionnelles des protéines ; qui sont des modifications nécessaires pour conserver une totale activité des protéines.
- Les organismes eucaryotes : il existe de nombreux organismes pouvant être utilisés :
 - o Levures : les levures présentent l'avantage de réaliser les modifications post-traductionnelles lors de la synthèse des protéines, de présenter une croissance rapide et un bon rendement de production des protéines. Cependant, ce système ne fonctionne pas pour des protéines de taille trop importante et l'expression des protéines est moins aisée que pour *Escherichia coli*.
 - o Cellules de mammifères (CHO ou cellules d'ovaires de hamster chinois, NSO ou cellule de myélome murin, etc.) : ces organismes présentent l'avantage de produire des protéines recombinantes qui auront une activité identique aux protéines natives et d'être productibles à grande échelle. Cependant les cellules sont fragiles, la productivité est moindre, la culture est plus chère que pour les microorganismes, et des risques de contamination des protéines produites sont présents.
 - o Cellules d'insecte : ce type d'organisme présente l'avantage de réaliser les modifications post-traductionnelles, ainsi qu'une multiplication cellulaire rapide. Cependant, il présente l'inconvénient d'être très coûteux en terme de production.

III.2.1.3.2.2. Milieux pluricellulaires

Contrairement aux milieux unicellulaires, les organismes pluricellulaires se comportent comme des bioréacteurs naturels. C'est-à-dire qu'au lieu de transférer le vecteur plasmidique au sein d'une cellule qu'on cultivera grâce à un bioréacteur mécanique, il conviendra de l'introduire directement au niveau de l'organisme par microinjection.

III.2.1.3.3. Animaux transgéniques

Pour ce qui est des organismes pluricellulaires du règne Animal, la transfection du vecteur plasmidique se fait directement au niveau de l'embryon au stade unicellulaire, dans les gamètes mâles ou encore par microinjection au niveau de l'ovocyte. Ceci peut s'appliquer à

de nombreux animaux (lapin, chèvre, vache, porc, souris), et par ce procédé de « transgénèse », les protéines recombinantes souhaitées se retrouveront dans le sang ou le lait et pourront être récoltées. Ce type de système présente donc l'avantage de se faire directement *in vivo*, d'avoir une facilité de recueil des protéines, un taux de production élevé et d'être applicable à des protéines de grandes tailles. Cependant il présente l'inconvénient d'être long à réaliser, d'avoir un coût élevé, un risque de contamination des protéines produites, ainsi que des conditions éthiques discutables (Boublik, 2013).

III.2.1.3.4. Végétaux transgéniques

Pour ce qui des organismes du règne Végétal, la transgénèse peut se faire de deux manières : le transfert direct et le transfert indirect.

- Le transfert direct consiste en une microinjection, une électroporation, ou un bombardement d'une cellule végétale en laboratoire, afin d'y transférer l'ADN portant le gène d'intérêt ou le plasmide recombinant.
- Le transfert indirect consiste en l'emploi des bactéries comme second vecteur au niveau de la plante. Les bactéries employées pour ce faire sont respectivement *Agrobacterium tumefaciens* et *Agrobacterium rhizogenes*. Quand elles infectent une plante, ces bactéries engendrent des tumeurs au niveau du collet ou des racines et entraînent ainsi une multiplication cellulaire résultant de l'intégration du matériel cellulaire de la bactérie au sein du génome de la plante. Pour réaliser cette technique, il convient d'extraire la région du plasmide de la bactérie responsable de l'oncogénèse (Plasmide Ti) et d'ajouter un plasmide porteur du gène producteur des protéines souhaitées (cf. 3. Techniques et procédures : système de co-intégration). Ainsi, au moment de son intégration au niveau d'une partie de plante en laboratoire, la bactérie va pouvoir proliférer et utiliser la machinerie cellulaire végétale pour produire les protéines recombinantes désirées via le plasmide modifié.

Ces deux techniques se réalisent tout d'abord en laboratoire, puis après maturation et régénération cellulaire, les cellules se développent jusqu'à former un embryon de plante que l'on implante dans son milieu naturel.

La transgénèse végétale présente l'avantage d'être moins onéreuse que la transgénèse animale, d'avoir un rendement élevé, de n'entraîner aucun risque de contamination, de permettre de recueillir un nombre plus important de protéines étant donné la présence de plusieurs organes d'accumulation (feuilles, racines...), de réaliser les modifications post-traductionnelles protéiques et d'utiliser des organismes capables de se régénérer.

Cependant, il existe tout de même certains inconvénients à ce type de transgénèse : la présence de protéases particulièrement actives dans certains compartiments végétaux qui dégradent rapidement les protéines d'intérêt, la glycosylation des protéines qui est différente de celle réalisée chez des cellules animales et qui est allergisante chez l'homme, des techniques d'extraction et de purification lourdes et coûteuses et la présence d'un mécanisme de défense naturel inactivant le transgène (Biteau, 2009).

De nombreuses études ont d'ailleurs été menées pour lutter contre les principaux obstacles à la transgénèse végétale et diverses techniques ont été mises au point pour les contourner et assurer un rendement suffisamment intéressant à moindre coût. La transgénèse végétale reste donc un procédé d'avenir de production de protéines recombinantes.

III.2.2. *Plant Advanced Technologies* : les avancées dans le domaine

III.2.2.1. Un laboratoire nancéen novateur

Face à une demande croissante concernant les thérapies à base de protéines recombinantes, la production de ces éléments via les organismes végétaux est devenue un axe thérapeutique non négligeable du fait de sa sécurité sanitaire, de son fort rendement et de son coût relativement faible. Ainsi, en 2005 la société PAT ou *Plant Advanced Technologies* localisée à Vandoeuvre-lès-Nancy, s'est intéressée à ce type de thérapie employant les végétaux carnivores.

Pour ce faire, la société PAT a développé plusieurs techniques expérimentales dont elle détient les brevets :

- La technologie PAT *Plant milking*[®] (PAT Plantes à traire[®]) : la société PAT a tout d'abord développé une technique expérimentale permettant d'extraire des principes actifs naturellement présents dans certaines plantes (non carnivores). L'intérêt de cette technique est qu'elle permet d'extraire les dites molécules, essentiellement de défense, sans pour autant endommager les végétaux. La plante est stimulée par une solution portant la signature d'un agresseur (champignons, bactéries...), ce qui permet d'intensifier la production endogène de ses molécules actives, puis ses racines sont immergées dans un bain solvant biosourcé, ce qui permet l'exsudation des molécules, et ce sans coupure ni extraction mécanique. La récolte des exsudats actifs peut alors se faire. (PAT, 2010 ; Reilhac, 2015)

- La technologie PAT *Friday*[®] (PAT Vendredi[®]) : la société PAT a ensuite développé une technique de production de protéines recombinantes en lien avec les plantes carnivores du genre *Drosera* et principalement *Nepenthes*. Le brevet concernant cette technique d'extraction a été déposé le 29 Août 2007 et concerne : « [...] un procédé de production d'au moins une protéine. Le procédé consiste à cultiver une plante carnivore et il est caractérisé en ce que ladite plante a été génétiquement modifiée pour exprimer ladite protéine ou lesdites protéines. Ladite protéine ou lesdites protéines sont recueillies dans les sécrétions digestives des pièges de ladite plante carnivore, en particulier des pièges à colle, à urne, en trompette et en forme de vessie. » (Biteau et al., 2007).

III.2.2.2. Pourquoi les plantes carnivores ?

La société *Plant Advanced Technologies* a basé ses recherches concernant la production de protéines recombinantes sur des espèces de plantes carnivores telles que *Drosera rotundifolia* et *Nepenthes alata* pour plusieurs raisons (Biteau, 2009) :

- Un avantage non négligeable par rapport à toutes les autres espèces végétales employées comme usine de production de protéines recombinantes, est que les espèces du genre *Nepenthes* sont considérées comme des usines à ciel ouvert. C'est-à-dire que les protéines sont sécrétées par la plante elle-même au sein d'un suc digestif lui-même présent à l'intérieur d'une urne ouverte. Ceci présente donc un avantage pour récolter les protéines d'intérêt sans endommager la plante. Cette récolte s'effectue ainsi de manière plus aisée que pour tout autre végétal.
- Les étapes d'extraction et de purification des protéines qui font partie des principaux inconvénients de la transgénèse végétale, s'avèrent ici être simplifiées. En effet, la phase d'extraction est obsolète, car les protéines d'intérêt sont directement récupérables au sein du suc digestif. Par ailleurs ce dernier ne contient que peu de protéines en globalité, ce qui ajouté au fait qu'elles soient sécrétées en milieu clos et dans des conditions de culture et de récolte stériles, simplifie grandement l'étape de purification des protéines.
- C'est par ailleurs un système de production de protéines recombinantes qu'il est possible de « contrôler » ou du moins d'en gérer la sécrétion. Il serait possible de stimuler la sécrétion des protéines du suc digestif en leurrant la plante par un stimulus à la fois chimique et mécanique similaire à celui d'une proie prise au piège. Ceci permettrait d'augmenter la synthèse du suc digestif et donc des protéines d'intérêt.

- Il s'agit en outre d'un système de production facile à cultiver en masse et dans un espace réduit en serre ce qui permet donc d'assurer un rendement important à moindre coût.

III.2.2.3. Technique et procédure

III.2.2.3.1. Etudes sur *Drosera rotundifolia*

Le procédé de transgénèse végétale sur *Drosera rotundifolia* a déjà été étudié en 2002 par le docteur Hirsikorpi et son équipe (Hirsikorpi et al., 2002).

La société PAT a donc basé sa technique d'extraction des protéines recombinantes sur cette dernière en y apportant quelques modifications nécessaires à une culture améliorée et facilitée de leurs propres souches cellulaires végétales.

Cette technique améliorée par la société PAT correspond à une transgénèse par transfert indirect se basant sur l'infection des plants de *Drosera rotundifolia* par la bactérie *Agrobacterium tumefaciens*. L'objectif est ici de parvenir à faire exprimer des protéines recombinantes telles que l'interféron gamma et le facteur intrinsèque, au sein des gouttelettes de mucilage présentes sur les feuilles de la plante carnivore.

L'interféron gamma est une protéine de la catégorie des cytokines produite par plusieurs souches cellulaires, en particulier les lymphocytes. Appartenant à la catégorie des interférons de type II, il joue un rôle important dans l'activation du système immunitaire face à des infections virales notamment (Allain, 2005). Cet interféron est donc particulièrement intéressant à produire par le génie génétique en cas de déficit congénital en cette protéine, de pathologies immunitaires et d'affections cancéreuses.

Le facteur intrinsèque quant à lui est une protéine sécrétée au niveau de l'estomac par les cellules pariétales et qui permet l'absorption au niveau intestinal de la vitamine B12, vitamine nécessaire à la division cellulaire, au développement cérébral et à la formation des globules rouges (Rotter, 2015). La production du facteur intrinsèque par le génie génétique présente donc un intérêt en cas de déficit congénital en ce facteur ou de toute autre affection entraînant une diminution de sa production (maladie de Biermer, gastrites chroniques, etc.).

La technique de transgénèse par transfert indirect employée par la société PAT s'effectue en plusieurs étapes successives (Biteau, 2009) :

1^{ère} étape : Préparation du fragment d'ADN d'intérêt

- Après extraction des échantillons cellulaires humains, l'ADN est séparé par électrophorèse et migration sur gel d'agarose.
- Le fragment d'ADN (correspondant à l'interféron gamma ou au facteur intrinsèque) et obtenu par l'action d'enzymes de restriction, est ensuite amplifié par PCR. La séquence d'ADN d'intérêt est alors prête à être intégrée au plasmide.

2^{ème} étape : Préparation de la souche bactérienne recombinante, *Agrobacterium tumefaciens*

- Etant donné que le matériel génétique d'*Escherichia coli* est de loin le mieux connu des organismes bactériens, il constitue un organisme de choix pour le développement des plasmides recombinants. Afin de pouvoir plus tard sélectionner et différencier les cellules transformées de celles qui ne le sont pas, un plasmide modifié et porteur d'un gène de résistance à la kanamycine est choisi (ex : pTDE4). Il s'agit d'un antibiotique utilisé ici pour la sélection future des explants transformés.
- Après insertion du fragment d'ADN d'intérêt dans les plasmides (ou clonage du gène), les cellules d'*E.coli* sont mises en culture dans un liquide plasmidique. Par la technique d'électroporation principalement, la membrane cellulaire devient poreuse et les plasmides pénètrent dans le cytoplasme des bactéries. La cellule est dite compétente lorsque les plasmides (pTDE4 par exemple, figure 45) utilisent le fonctionnement de la machinerie cellulaire.

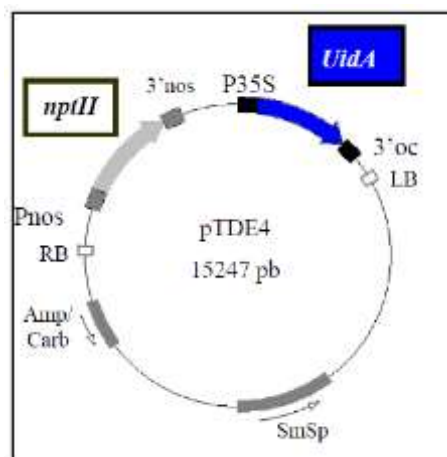


Figure 45 : Schéma de la « carte physique » du plasmide pTDE4 (d'après Biteau, 2009)

- Pour le transfert du plasmide ainsi recombiné depuis *Escherichia coli* jusqu'à *Agrobacterium tumefaciens*, il est nécessaire d'employer la conjugaison triparentale (figure 46). Il s'agit d'une technique qui va venir utiliser la souche donneuse *Escherichia coli* recombinée, une souche d'*Escherichia coli* porteuse d'un vecteur

« *helper* » permettant la conjugaison entre bactéries, et la souche réceptrice *Agrobacterium tumefaciens*. La souche *helper* voit sa membrane fusionner avec celle d'*E.coli* recombiné et le plasmide recombinant migre ainsi de la souche mère vers la souche *helper*. Ensuite la membrane de la souche *helper* abritant le plasmide recombinant fusionne avec celle d'*Agrobacterium tumefaciens* et le plasmide porteur du gène d'intérêt pénètre dans le cytoplasme de la bactérie réceptrice (Bertolla, 2015). Au départ, *Agrobacterium tumefaciens* est constituée du plasmide Ti désarmé (sans action oncogène). Lorsque le plasmide recombinant issu de *E.coli helper* est transféré au sein de son cytoplasme, les deux plasmides dotés d'une région homologue vont se recombiner par le système de co-intégration. Ils vont former le plasmide final portant à la fois le gène d'intérêt et le gène de transfert d'ADN présent au départ au sein du plasmide Ti (Biteau, 2009). *Agrobacterium tumefaciens* recombinée est ainsi prête à être inoculée à *Drosera rotundifolia*.

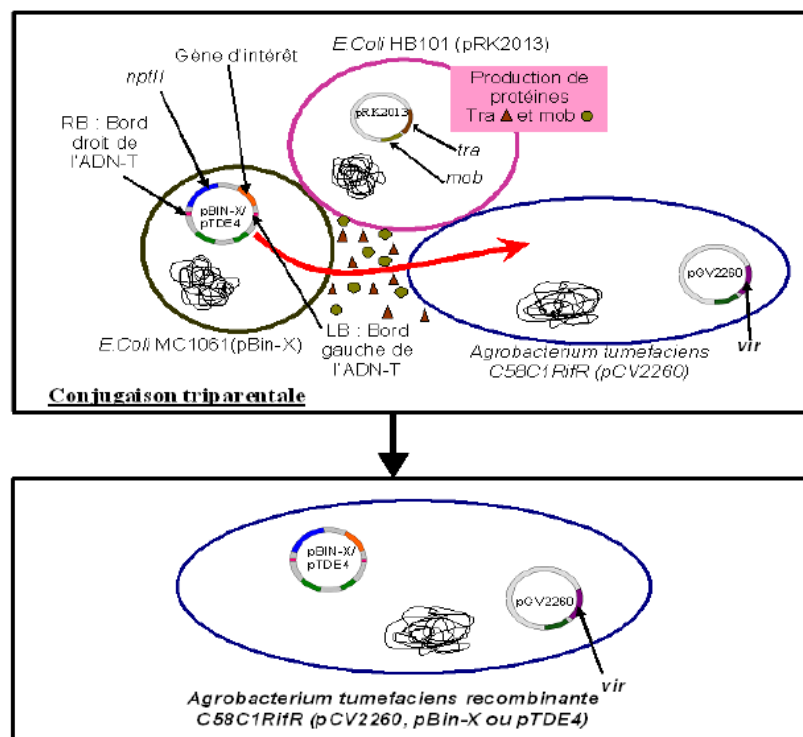


Figure 46 : Schéma explicatif de la conjugaison triparentale : *E. coli* recombiné = *E. coli* MC1061, *E. coli* helper = *E. coli* HB101 (d'après Biteau, 2009)

3^{ème} étape : Inoculation de la bactérie recombinée à la plante carnivore.

- Pour cette étape il est nécessaire de réaliser des explants : plusieurs feuilles de *Drosera rotundifolia* sont prélevées par coupure. Une blessure leur est infligée par piqûre et elles sont immergées dans une solution bactérienne contenant *Agrobacterium tumefaciens* recombiné.

4^{ème} étape : Co-culture et régénération des explants.

- Les explants de *Drosera rotundifolia* sont mis en culture dans des boîtes de pétri pendant trois jours.
- Au-delà de ce laps de temps, il s'avère que la bactérie *Agrobacterium tumefaciens* pourrait endommager et faire mourir la plante. Il est donc nécessaire d'éradiquer la bactérie en immergeant les explants dans une solution composée de céfotaxime, un antibiotique de la famille des bêta-lactamines appartenant à la classe des céphalosporines de troisième génération.
- Les explants sont ensuite transférés en milieu solide composé de kanamycine. Ceci permet de ne conserver que les explants et les cellules que les composent ayant acquis le gène de résistance à la kanamycine via le plasmide recombiné. Les cellules n'ayant pas acquis le gène d'intérêt ne sont pas dotées de résistance à la kanamycine et finissent donc par mourir. En l'espace d'un mois, les explants se régénèrent et des bourgeons transformés apparaissent à la surface des feuilles : c'est l'organogenèse directe.

5^{ème} étape : Séparation et enracinement.

- Les bourgeons transformés ainsi développés sont séparés de l'explant et mis en culture dans des boîtes de pétri.
- Après trois mois de culture, les plantules obtenues sont enracinées. Les plants de *Drosera rotundifolia* ayant atteint leur taille adulte présenteront des gouttelettes de mucilage transformées à la surface de leurs feuilles.

6^{ème} étape : Confirmation de la présence de protéines recombinantes.

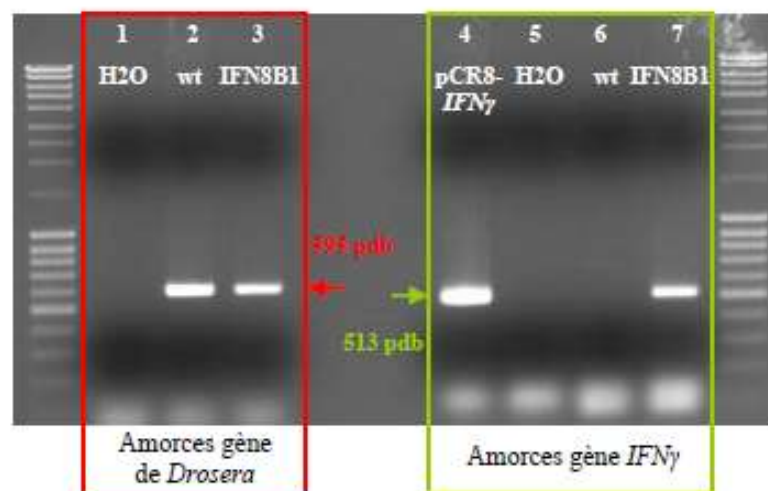


Figure 47 : Comparaison de deux PCR : A gauche la PCR effectuée avec les amorces du gène de *Drosera rotundifolia*, à droite celle effectuée avec les amorces du gène d'intérêt IFN gamma (d'après Biteau, 2009)

- Afin de vérifier que la plante transformée est bien composée des protéines d'intérêt, il est nécessaire de les mettre en évidence par plusieurs techniques possible, dont l'utilisation d'un agent réactif coloré au niveau des gouttelettes de mucilage. L'une des plus précises est la PCR comparative. L'équipe de chercheurs de la société *Plant Advanced Technologies* a effectué deux PCR pour s'assurer de la présence du gène de l'interféron gamma par exemple : la première est réalisée avec les amorces d'un gène spécifique de *Drosera rotundifolia* (*putative glucanase gene*) en milieu aqueux (figure 47). On voit que le gène apparaît de manière identique chez la plante sauvage (wt) et chez la plante transformée (IFN8B1). Cela permet de s'assurer qu'il n'y a eu aucune contamination durant l'expérience. La seconde PCR est réalisée avec les amorces du gène IFN gamma en milieu aqueux. On voit que le gène apparaît de manière identique chez le plasmide composé de ce gène (Pcr8-IFN γ) et chez la plante transformée (IFN8B1), mais pas chez la plante sauvage (wt). Ceci prouve donc que la plante a bien été transformée par le gène recombinant IFN gamma.

7^{ème} étape : Extraction des protéines recombinantes

- Outre la récolte des protéines par micropipette au niveau des gouttelettes de mucilage, qui s'avère être fastidieuse et peu rentable, la technique d'extraction des protéines recombinantes établie par la société *Plant Advanced Technologies* consiste en l'utilisation du *Trizol Reagent*[®], une solution constituée de deux agents dénaturants. Il s'agit d'une technique particulière qui permet d'extraire, à partir d'un tissu et par lyse cellulaire de l'ADN, l'ARN et les protéines qui le composent. Les feuilles de *Drosera rotundifolia* transformées sont donc broyées puis mises en contact avec cet agent réactif, ce qui permet d'obtenir la totalité des protéines qui constituent une feuille de *Drosera*. Cette technique utilisée auprès des plantes carnivores présente l'intérêt d'éliminer une potentielle activité enzymatique du végétal qui pourrait altérer les divers éléments obtenus.
- La protéine recombinante d'intérêt est alors mise en évidence au milieu de toutes ces protéines diverses par des techniques telles que le Western-blot, puis purifiée.

III.2.2.3.2. Application aux variétés de *Nepenthes alata* (Biteau, 2008)

Même si la technologie de transgénèse végétale fonctionne chez *Drosera rotundifolia*, elle n'est pas facilement adaptable à une production industrielle : les plantes sont de petite taille, le volume de production protéique à la surface des feuilles est faible et la récolte des gouttelettes de mucilage est contre-productive. La société *Plant Advanced Technologies* a

donc cherché à adapter cette technologie à une production de masse et a concentré ses recherches sur une autre espèce de plantes carnivores : *Nepenthes alata*.

En effet, les urnes des *Nepenthes* sont d'envergure plus imposante, le volume de fluide protéique est lui aussi plus important et la récolte est facile à mettre en œuvre.

Ici l'étude a été menée sur l'espèce *Nepenthes x ventrata*, hybride de *Nepenthes alata* et *Nepenthes ventricosa*, du fait de son facile approvisionnement. Il s'agit en effet de l'espèce de *Nepenthes* la plus répandue en culture (comme évoqué précédemment). Par ailleurs l'étude a été menée préférentiellement sur des espèces dérivées de *Nepenthes alata* car cette dernière présente, malgré un volume de sécrétion faible (environ 18 mL en moyenne contre 45 mL pour les *Nepenthes* de grande taille), un nombre de pièges très important qui équivaut à 16 urnes par plant. La production protéique est à la fois volume et quantité de pièges-dépendante.

Aucune technique de ce type n'a auparavant été appliquée aux espèces du genre *Nepenthes* ; les chercheurs de la société *Plant Advanced Technologies* sont les premiers à avoir établi un protocole expérimental de transgénèse végétale pour ces espèces. Etant donné qu'un brevet a été publié le 10 avril 2008 à l'international par PAT (pour la production de protéines à usage thérapeutique par les plantes carnivores : « PAT Friday® » brevet n°WO 2008/040599A1), peu de données sont disponibles concernant les techniques employées permettant l'extraction de protéines recombinantes à partir des *Nepenthes*. Deux types de données expérimentales ont cependant été publiées :

- L'incubation de l'interféron gamma et du facteur intrinsèque dans une certaine quantité de sécrétion digestive de *Nepenthes* montre que ces protéines ne sont pas altérées par les enzymes du suc digestif. Elles pourraient tout de même l'être si le pH du milieu diminuait (lors d'une capture d'insecte par exemple). Cela prouve donc que les protéines recombinantes pourraient être produites par des plantes carnivores du genre *Nepenthes* à travers un mode de culture contrôlé (contrôle du pH).
- Aucun protocole de régénération de la plante lors de la transgénèse n'a encore été établi. Or pour un tel procédé il est nécessaire de pouvoir régénérer la plante. Il a ainsi été étudié que l'organogenèse indirecte était une technique préférentielle lors de la culture des *Nepenthes*. L'organogenèse directe qui est observée lors de la culture de *Drosera rotundifolia* par exemple, n'est pas propice au développement des *Nepenthes* : il s'avère que les explants meurent précocement suite à cette technique. En opposition à cela, la technique indirecte ou callogenèse permet, suite à l'utilisation d'hormones comme les auxine et cytokinine et comme son nom l'indique, la formation d'un « cal », un amas de cellules indifférenciées au sein duquel un embryon

somatique se différencie (CEDEVIT, 2004). Il semblerait que cette dernière technique présenterait de meilleurs résultats. Une telle procédure appliquée aux plantes du genre *Nepenthes* demande encore à être confirmée par des études complémentaires.

Concernant le protocole expérimental, il semblerait que les plasmides bactériens composés de la séquence d'ADN d'intérêt et transférés à *Agrobacterium tumefaciens*, soient directement injectés au niveau de l'urne elle-même et non plus au niveau d'une feuille séparée de la plante. La bactérie affecterait le génome de la plante comme pour *Drosera rotundifolia* en utilisant la machinerie cellulaire des *Nepenthes* pour émettre les protéines d'intérêt. Au bout d'un certain temps, la plante serait probablement capable d'exprimer elle-même les protéines recombinantes au sein de son liquide digestif. Ces protéines pourraient alors aisément être récoltées et purifiées. Voici notamment la brochure explicative fournie par la société *Plant Advanced Technologies* (figure 48) :

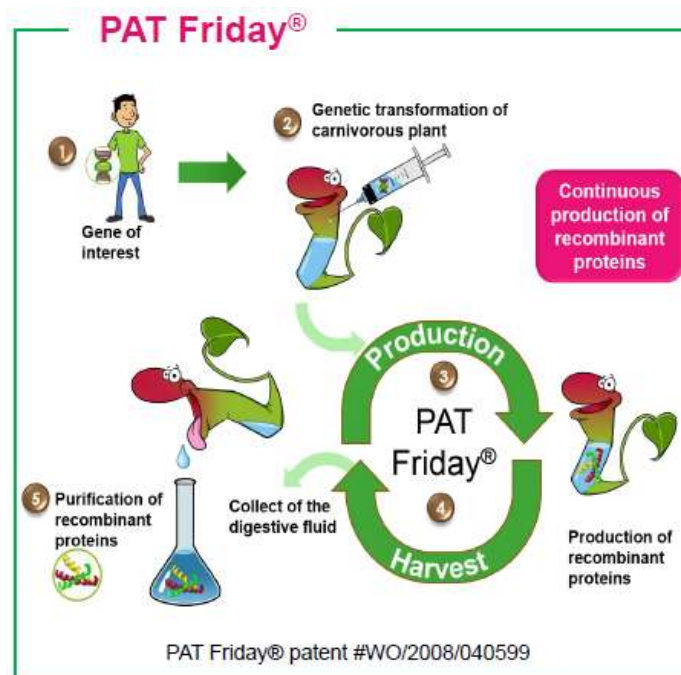


Figure 48 : Technique de production des protéines recombinante PAT Friday® adaptée aux *Nepenthes* (d'après Bourgaud et al., 2016)

III.2.2.4. Innovations et retombées expérimentales

L'équipe de chercheurs de la société *Plant Advanced Technologies* a montré que cette technique présentait un intérêt dans la production industrielle de protéines recombinantes, notamment lorsqu'elle était comparée à la technique de transgénèse chez les végétaux non carnivores.

Ainsi pour pallier les inconvénients précédemment cités de la transgénèse végétale, il a été montré que plusieurs éléments permettaient de les contourner (Biteau, 2009) :

- Concernant la présence de protéases au sein des sucs digestifs des plantes carnivores, il est possible d'utiliser des inhibiteurs de protéases afin d'éviter l'altération des protéines recombinantes. De plus, ces protéases s'exprimant de manière prononcée en milieu acide, il est donc possible de contrôler le pH du suc digestif des plantes carnivores en le limitant à un pH neutre ou basique (en évitant la capture d'insectes par exemple). Ces éléments font partie du contrôle de la protéolyse et ont été testés par la société PAT.
- Pour ce qui est de la différence de glycosylation des protéines par les végétaux transgéniques, par rapport à la glycosylation humaine, une technique est souvent employée pour pallier cet inconvénient : il s'agit de l'humanisation des glycanes, qui va permettre l'emploi de protéines produites par un végétal chez l'homme, sans risque pour ce dernier. Cela se caractérise par l'inhibition des glycosyltransférases végétales responsables de la glycosylation des protéines, ou par l'expression de nouvelles glycosyltransférases non immunogènes pour l'homme. Par ailleurs, les protéines testées sur les plantes carnivores n'ont présenté que très peu d'effets immunogènes par prise orale, mais cela reste encore à vérifier de manière concrète.
- Les phases d'extraction et de purification pour cette technique s'avèrent simplifiées : comme dit précédemment la technique d'extraction n'a plus lieu d'être chez les espèces du genre *Nepenthes* et la technique de purification est amplement simplifiée étant donné le peu de protéines présentes dans le suc digestif.
- Concernant le mécanisme de défense naturel des végétaux entraînant une dégradation rapide par la plante des protéines exogènes, une solution existe : il convient d'employer des virus suppresseurs de ce « *gene silencing* ». La plante ainsi infectée ne pourra plus exprimer son gène de défense naturel. Pour autant, cette technique n'a pas été confirmée sur les plantes du genre *Nepenthes*.

Les plantes carnivores telles que *Drosera rotundifolia* et les variétés dérivées de *Nepenthes alata* n'ont cependant pas encore été employées en thérapie comme usines de protéines recombinantes. L'espèce *Drosera rotundifolia* présente un intérêt et prouve bien que la production de ces protéines fonctionne grâce au métabolisme de ce type de plantes, mais elle est inutilisable en industrie du fait de son pauvre rendement. Les espèces du genre *Nepenthes* quant à elles, n'ont pas non plus été employées à des fins thérapeutiques car il s'agit là d'un axe thérapeutique très récent qui nécessite des recherches complémentaires. L'équipe de chercheurs de la société *Plant Advanced Technologies* a cependant conclu que les *Nepenthes* présentaient un potentiel de production de protéines recombinantes non

négligeable : il a été évalué à 10 litres par m² par an pour *Nepenthes alata*, ce qui représente une production de 10 kg de protéines par hectare en une année et toujours en conservant l'intégrité de la plante sans l'endommager. (Biteau, 2009)

La technique de production des protéines recombinantes utilisant les plantes carnivores comme usine de production n'a peut-être pas encore été employée en thérapie, mais face à son immense potentiel, la société PAT continue ardemment ses recherches dans le domaine et a déjà été remarquée à de nombreuses reprises : après de nombreux prix de recherche, la société *Plant Advanced Technologies* a reçu en 2015 le trophée INPI (Institut National de la Propriété Industrielle) de l'innovation dans la catégorie Brevets à l'occasion de la COP21 (INPI, 2015).

La société *Plant Advanced Technologies* a par ailleurs déjà mis certains produits sur le marché, et a signé des contrats avec plusieurs firmes (Ambrosi, 2015) (PAT, 2010) :

- La société PAT a depuis ses débuts, signé un contrat avec le leader de la chimie allemand BASF qui se charge de tester et de valider les principes actifs avant leur commercialisation.
- Elle a produit les Exudactifs[®] qui sont des extraits végétaux sur-mesure issus de la technologie PAT Plantes à traire[®], et qui sont donc plus éthiques et plus actifs. La société PAT a signé un contrat avec Chanel[®] qui a commercialisé en 2012 une crème anti-âge « Le Lift » composé d'un extrait d'*Edulis* issus de cette technologie.
- La société PAT a également signé en 2015 un contrat avec une firme pharmaceutique française afin de produire des molécules anti-inflammatoires, anti-infectieuses et contre la maladie d'Alzheimer.
- Depuis 2015 la société dispose d'un gage de qualité supplémentaire par rapport au suivi réalisé par BASF, grâce au certificat ISO 9001-2008.
- Concernant les nouveautés les plus récentes, la société PAT a obtenue en 2016, en plus de l'entreprise belge Straticell spécialisée dans l'évaluation de l'inocuité des substances cosmétiques, le lancement de trois nouveaux ingrédients actifs dans ce domaine, dont un en collaboration avec les laboratoires Expanscience.
- En septembre 2016 la société PAT a lancé sa collection d'actifs avec ses deux premiers produits issus de la technologie PAT Plante à traire[®] : Canna Exudactive[®] et Spiraea Exudactive[®] employés pour leurs propriétés détoxifiantes et énergisantes.

Ces divers éléments sont donc représentatifs de la constante évolution et expansion de la société *Plant Advanced Technologies*, qui devrait davantage être présente sur le marché mondial dans les années futures et ce grâce à de nouvelles spécialités médicamenteuses issues des technologies qu'elle a élaborées.

III.3. Utilisation en thérapie dans les pathologies cancéreuses

En plus de l'utilisation des plantes carnivores dans le domaine homéopathique, de nouvelles technologies employant ces végétaux à des fins thérapeutiques voient le jour. Mais en dehors de leurs emplois à des doses infinitésimales et comme usines de production de protéines recombinantes, les réelles utilisations employant les métabolites secondaires actifs de ces plantes sont quasi inexistantes.

Jusqu'en 1970 du moins.

III.3.1. Une découverte allemande

III.3.1.1. L'ambition du docteur Keller

Il faudra attendre la fin des années 70 pour qu'un médecin allemand s'intéresse de près aux plantes carnivores et leur trouve une certaine utilité thérapeutique.

Le docteur Helmut G. Keller est, à cette époque un jeune médecin d'une trentaine d'années qui vient de terminer ses études et qui suit une formation en oncologie à la clinique d'Oberstaufen, dans le sud de l'Allemagne. De 1971 à 1973, pour parfaire sa formation, il part aux Etats-Unis à l'Université de Boston où il apprendra à soigner les patients atteints de cancer avec la plupart des techniques existantes alors : chimiothérapie, radiothérapie... C'est également durant cette période qu'il s'apercevra des nombreux effets indésirables néfastes qu'entraînent ces types de traitements : utilisés afin de détruire directement la production de cellules cancéreuses, ils vont également affecter le système immunitaire qui va s'en retrouver considérablement amoindri. Or, en plus des effets indésirables dûs aux molécules anticancéreuses elles-mêmes, un système immunitaire effondré est propice à de nombreuses complications lors du traitement. (Walker, 2003)

Il déclarera plus tard dans une interview effectuée par le docteur Morton Walker que, suite à cette expérience, il a été « totalement désappointé face aux horribles effets indésirables toxiques de la chimiothérapie » et qu'il a été « désabusé par la spécialité d'oncologie dont [il s'] apprêtait à faire le métier de [sa] vie » (Walker, 2006).

C'est lors d'un voyage en direction du Maine afin d'y rejoindre sa famille, qu'il entra chez un fleuriste pour offrir un bouquet à sa compagne, et qu'il y vit une Dionée.

Cette vision fut une révélation. En voyant la plante gober un insecte, il s'est interrogé sur sa possible utilité dans d'autres domaines : si une telle plante arrive à digérer un organisme vivant multicellulaire en sécrétant un suc enzymatique, et cela sans détruire ses propres cellules, c'est que d'une part elle doit probablement posséder un système immunitaire très résistant ou bien produire une molécule qui agit dans ce sens, et que d'autre part si elle est capable d'éliminer un élément externe à son propre organisme, son administration chez l'homme pourrait peut-être assurer l'éradication des cellules cancéreuses. (Desaulnier, 2013) C'est donc sur cette théorie qu'il s'est appuyé pour fonder ses recherches à partir de *Dionaea muscipula*, et ce dans l'objectif de trouver une alternative thérapeutique aux traitements anticancéreux actuels, à savoir une action anticancéreuse associée à une stimulation du système immunitaire contre la prolifération des cellules malignes, soit une action thérapeutique naturelle et dépourvue d'effets indésirables.

III.3.1.2. Une nécessité thérapeutique urgente

C'est en 1973 que le docteur Helmut G. Keller met en place une méthode thérapeutique à partir de *Dionaea muscipula*, élaborée afin de s'opposer à la prolifération des cellules cancéreuses, et ce dans un contexte plutôt alarmant au niveau de l'efficacité des thérapeutiques actuelles.

III.3.1.2.1. Des données alarmantes

Il base son projet sur plusieurs données qu'il publiera quelques années plus tard dans son livre « *Handbuch der ganzheitlichen Krebstherapie* » en 1999.

Il met tout d'abord en évidence les chiffres et les estimations obtenues lors d'une analyse effectuée par le docteur De Vita, à cette époque directeur de l'Institut National du Cancer de Bethesda aux USA, sur un groupe de patients atteints de cancers. Selon les données établies, seuls « 28% [des patients] peuvent être guéris par la chirurgie locale, 11,5% par irradiation, et 5,8% par la chimiothérapie systémique ou loco-régionale qui peut être employée lorsque la tumeur n'est pas appropriée pour l'ablation chirurgicale ou si des métastases se sont répandues » (Keller, 1999). Mais pour ce qui est de la chimiothérapie, le docteur Keller fait un constat amer : « Seulement 1,8% de la totalité des patients atteints de cancer pourraient être guéris par la chimiothérapie » et seulement « [...] 5% des cancers sont éradiqués par la chimiothérapie » (Walker, 2003). Un taux de réussite bien mince lorsque l'on sait qu'il s'agit là du principal traitement anticancéreux employé, surtout aux Etats-Unis. Concernant l'évolution de la pathologie, et toujours en se basant sur l'étude du

docteur De Vita, le docteur Keller va plus loin en annonçant qu' « un allongement significatif de la durée de vie de plus de deux ans, obtenu grâce aux facteurs chimiothérapeutiques ne se confirmerait que chez 3,2% des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie.» (Keller, 1999).

Le docteur Keller met ensuite en évidence une augmentation croissante du nombre de personnes atteintes et décédées du cancer au fil des ans. Ceci se confirmera encore dans les années 90 lorsqu'il déclarera que « Selon l'Office fédéral de la statistique, en 1993 à Wiesbaden, 174 282 personnes sont décédées d'un cancer, soit 87 957 femmes et 86 325 hommes, contre 167 148 personnes en 1990. » (Keller, 1999). Malgré les thérapeutiques existantes, le cancer est donc de plus en plus meurtrier, et même si le vieillissement de la population engendre l'apparition de pathologies supplémentaires, les moyens actuels ne semblent pas suffisants pour lutter contre cet adversaire invisible.

III.3.1.2.2. La controverse des compléments vitaminiques

Le docteur Keller se base donc en partie sur le fait de stimuler le système immunitaire pour permettre à l'organisme lui-même de se défendre. Il défend d'ailleurs que « La vitamine A diminue le risque de cancer du poumon de 50%, la vitamine E prévient le développement du cancer du sein, et la vitamine D réduit le volume tumoral. Les oligoéléments tels que le zinc, le lithium, etc... augmentent le nombre de cellules ainsi que la voracité de diverses cellules du système immunitaire. » (Keller, 1999).

Il est tout de même nécessaire de préciser que depuis cette période, de nombreuses études ont été entreprises concernant les compléments nutritionnels et les suppléments vitaminiques lors de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers. A ce jour et malgré les études effectuées dans ce domaine, aucune preuve concrète n'a été apportée concernant l'efficacité d'une supplémentation vitaminique pour prévenir la survenue d'un cancer, même s'il est probable que la palliation d'une carence permette la stimulation du système immunitaire. Cependant, il a été certifié que l'adjonction de certaines vitamines et d'oligoéléments à une thérapie anticancéreuse comme la chimiothérapie, présentait de forts risques de diminuer son activité : c'est d'ailleurs le cas pour les vitamines A, E et le zinc. (Fondation contre le cancer, 2016) (Fonds Anticancer, 2013)

Dans tous les cas, si une supplémentation a lieu, elle doit impérativement être suivie et contrôlée par un praticien médical.

III.3.1.3. Les débuts expérimentaux de l'étude sur *Dionaea muscipula*

III.3.1.3.1. L'étude du docteur Keller

En 1973 le docteur Keller étudie donc l'attrape-mouche de Vénus à l'université de Boston, aux Etats-Unis. Après de nombreuses expériences, il finit par obtenir un jus pressé des feuilles de cette plante, qu'il définit comme un extrait concentré de *Dionaea muscipula*.

Il finira par conditionner cet extrait sous différentes formes, liquide et solide, et le baptisera du nom de Carnivora® en référence aux propriétés insectivores de la plante dont il est issu. C'est en mettant cet extrait en contact avec des cellules tumorales de hamster au sein d'une boîte de pétri qu'il s'est aperçu d'une diminution de la prolifération de ces cellules. Apparemment une élimination totale du cancer chez le hamster aurait également été observée (Walker, 2006).

Cependant aucune source fiable mise à disposition du grand public n'a pu confirmer cela. Ni l'étude, ni les techniques expérimentales, ni les comptes-rendus chiffrés de l'expérience du docteur Keller ne sont disponibles sur la toile ou en librairie.

Même les actuels détenteurs du brevet de l'extrait de *Dionaea muscipula*, *Carnivora Research International*, établis aux Etats-Unis, sont dans l'incapacité de dévoiler l'étude fondatrice ou bien ses résultats expérimentaux. Voici leur réponse:

« [...] *We are unable to accommodate your request as the information you are requesting is proprietary information.* » (figure 49).

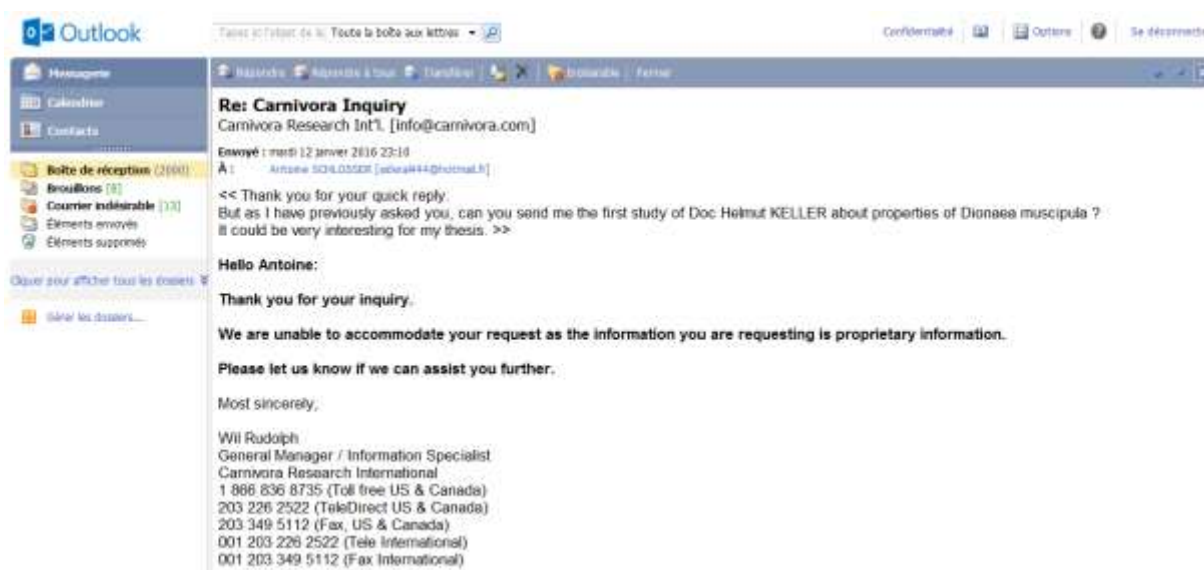


Figure 49 : E-mail reçu de la société américaine *Carnivora Research International* le 12/01/2016 (Capture personnelle)

III.3.1.3.2. L'expérimentation d'une équipe Bulgare

Malgré tout, une étude expérimentale plus récente visant à prouver l'efficacité de l'extrait de *Dionaea muscipula*, a été réalisée. Elle provient du Centre National d'Oncologie de Bulgarie, et a été effectuée en Juin 1998 par l'équipe du professeur Dieter Kurt Todorov, alors directeur des laboratoires d'oncopharmacologie de ce centre.

L'expérience menée par le centre de recherche se compose de plusieurs étapes successives :

III.3.1.3.2.1. Etude primaire sur les rats

La première étude effectuée consiste en la mise en contact de l'extrait de *Dionaea muscipula* avec des cellules ovariennes tumorales de rat *in vitro* (Ilarionova et al., 2000).

- Les molécules utilisées de manière comparative sont les suivantes :
 - o La spécialité Carnivora[®] sous forme injectable.
 - o La doxorubicine ou adriamycine (Adriablastine[®], Caelyx[®], Myocet[®]), qui est un agent anticancéreux de la famille des anthracyclines s'intercalant entre les bases des brins de l'ADN, stabilisant la topoisomérase II¹¹, et qui empêche ainsi la prolifération cellulaire (figure 50).

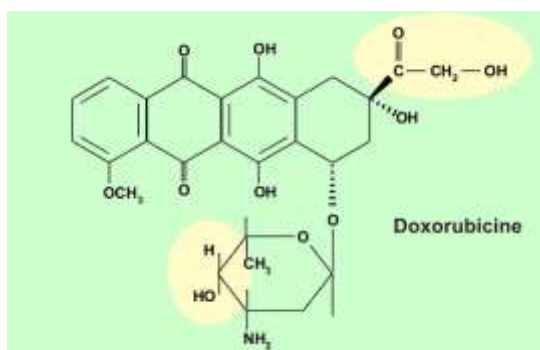


Figure 50 : Formule moléculaire de la Doxorubicine (source Heron, 2010)

- o Le cisplatine (Cisplatyl[®]), qui est un agent anticancéreux alkylant dérivé du platine. Ce dernier effectue un pontage entre les brins de l'ADN et en modifie la courbure. Ceci a pour effet de stopper la réplication¹², la transcription¹³ de l'ADN, et ainsi la prolifération cellulaire (figure 51).

¹¹ Enzyme permettant de « dénouer » l'ADN en cassant ses deux brins, avant sa transcription ou sa réplication.

¹² Phénomène ayant lieu avant la division cellulaire et au cours duquel une molécule d'ADN se reproduit en deux molécules d'ADN fille identiques entre-elles et à la molécule-mère.

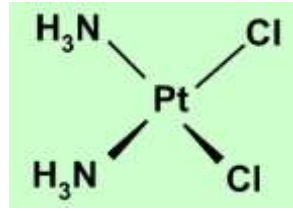


Figure 51 : Formule moléculaire du Cisplatine (source Heron, 2010)

- Le 5-fluorouracile (Fluorouracile[®]), qui est un agent anticancéreux antimétabolite de la famille des antipyrimidiques agissant au niveau de la synthèse de la thymine¹⁴ (figure 52). Par cette action bloquante, il stoppe la synthèse d'ADN et induit la mort cellulaire.

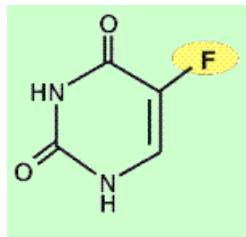


Figure 52 : Représentation moléculaire du 5-Fluorouracile (source Heron, 2010)

- Les souches cellulaires utilisées sont les suivantes :
 - Les cellules tumorales ovariennes O-342 de rat qui sont des cellules parentales et sensibles aux traitements par chimiothérapie.
 - Les cellules tumorales ovariennes de rat résistantes au traitement par cisplatine ou O-342/DDP.
 - Des cellules cancéreuses de sarcome¹⁵ de rat sensible aux traitements par chimiothérapie ou Sa 180.
 - Des cellules cancéreuses de sarcome de rat rendues résistantes au traitement par doxorubicine ou Sa 180/Dox.

- Le milieu utilisé est composé de RPMI 1640 medium, un milieu propice au développement des cellules de mammifères et couramment utilisé en culture *in vitro*, supplémenté par 10% de sérum de veau à l'état fœtal (nécessaire à la culture en raison des facteurs de croissance qui le composent), et d'1% de glutamine, le tout

¹³ Processus permettant la copie de l'ADN en ARN, molécule qui présente de nombreuses fonctions, notamment celle d'être un facteur intermédiaire de la synthèse des protéines.

¹⁴ Molécule faisant partie des bases azotées et entrant dans la constitution des acides nucléiques (ADN, ARN) au même titre que l'Adénine, la Guanine, la Cytosine, et l'Uracile.

¹⁵ Sarcome : Tumeurs cancéreuses qui se développent à partir des cellules conjonctives. Les tissus conjonctifs regroupent les tissus mous, les tissus osseux et certaines viscères.

sous une atmosphère humide constituée à 95% d'air et 5% de CO₂. Les cultures se font en monocouche sous une température de 37°C.

- Principe de l'expérience : l'expérience consiste à déterminer la viabilité cellulaire après action du traitement anticancéreux considéré, mis en évidence par le test colorimétrique MTT.

Dans une microplaque à fond plat composée de 96 puits, il a été placé 1×10^5 cellules ovariennes tumorales et 1×10^6 cellules de sarcome 180 par puits. Après culture dans le milieu RPMI 1640 medium, ces cellules ont été exposées à des concentrations croissantes de l'extrait de *Dionaëa muscipula*.

Après deux périodes d'expositions différentes (4h et 48h), 5 microlitres de MTT ont été ajoutés dans chaque puits. La microplaque a ensuite été incubée pendant 4h à une température de 37°C.

Le MTT correspond au sel jaune de tétrazolium. Lorsqu'il est réduit par une des enzymes mitochondriales des cellules vivantes, il forme un formazan¹⁶ bleu-violet. C'est-à-dire que le milieu initialement jaune (couleur du MTT) vire au bleu ou au violet si les cellules présentes sont actives et donc viables. L'intensité de cette couleur est ainsi proportionnelle à l'activité cellulaire en elle-même.

Cette intensité est mesurée grâce à un lecteur microplaque qui agit par spectrométrie d'absorption photonique à 540 nm. L'absorbance obtenue est alors quantifiée par un logarithme en quantité cellulaire restante.

Les résultats obtenus pour Carnivora[®] et qui permettent de déceler la présence ou non d'une activité antiproliférative sur les cellules malignes, ont été exprimés en comparant la quantité de cellules survivantes par rapport à des cellules cancéreuses non traitées qui représentent donc 100% de viabilité.

Voilà, ci-après, les résultats de l'expérience réalisée par l'équipe du professeur Todorov (tableau I) :

¹⁶ Composant coloré insoluble dans l'eau produit lors de la réduction chimique du tétrazolium.

Tableau I : Etude de l'effet de Carnivora® sur deux types de souches cellulaires cancéreuses résistantes et sensibles, à des concentrations et des périodes d'exposition différentes (d'après Ilarionova et al., 2000)

Table 1
Antiproliferative activity of Carnivora on sensitive and antitumour drug-resistant tumour cell lines in vitro (MTT microcolorimetric test)

Concentration of Carnivora (mg/ml)	Absorbance ₅₄₀ in % of the untreated controls (=100%) of the used tumour cell lines ^a							
	Rat ovarian tumour cells				Murine sarcoma 180 tumour cells			
	O-342		O-342/DDP		Sa 180		Sa 180/Dox	
	Exposure		Exposure		Exposure		Exposure	
	4h	48h	4h	48h	6h	72h	6h	72h
1.5	97.9	103.5	95.7	105.2	106.7	98.0	104.9	105.1
3	98.0	100.7	104.4	105.7	97.1	92.0	108.9	95.0
6	96.8	106.0	97.8	103.3	116.8	104.0	104.6	96.0
12	102.3	110.9	94.4	98.7	109.3	108.4	98.9	91.0
25	96.9	101.0	99.8	98.8	113.2	101.6	95.9	104.0
50	93.7	105.9	102.3	40.9^b	99.8	102.0	98.9	102.0
100	92.6	46.0	103.8	33.3	104.8	72.0	109.8	102.7
200	104.0	29.0	101.7	20.9	99.3	48.8	108.6	51.5
400	n.s. ^c	n.s.	n.s.	n.s.	100.8	35.2	101.5	29.3

^a absorbance₅₄₀ is a mean value of 4 determinations;

^b values that differ significantly from the untreated controls are given in bold;

^c not studied

(Les concentrations de Carnivora® administrées lors de cette étude par l'équipe bulgare sont exprimées en mg/mL dans le tableau 1. Or, par rapport aux études suivantes, il s'agit probablement là d'une erreur de retranscription. En accord avec les données établies par le docteur Morton Walker et pour faciliter la compréhension de cette étude, les concentrations seront interprétées ici en µg/mL.)

Résultats de l'expérience pour Carnivora® :

- Pour ce qui est de l'action sur les cellules ovariennes tumorales de rat, on remarque que lors d'une courte exposition de 4h à Carnivora®, le nombre de cellules encore en activité par rapport au nombre initial est toujours aussi élevé, et cela s'observe aussi bien chez les cellules non traitées que chez les cellules résistantes à un traitement par chimiothérapie. La différence entre ces deux types de cellules étant d'ailleurs vraiment insignifiante. Ainsi pour des concentrations allant de 1.5 µg/mL à 200 µg/mL on considère que l'extrait de *Dionaea muscipula* ne présente aucune action antiproliférative sur les cellules cancéreuses à cette durée d'exposition. Cependant on remarque que lors de longues expositions de 48h, l'extrait présente une certaine activité inhibitrice sur la prolifération cellulaire. En effet on observe, essentiellement à des concentrations élevées de 100 à 200 µg/mL d'extrait, une diminution concrète de la prolifération cellulaire. Cela va même jusqu'à diminuer de 70% le nombre de cellules cancéreuses en activité, soit de 1500 à 435 cellules en

48h pour les cellules ovariennes tumorales sensibles suite à l'action d'une concentration de 200 µg/mL d'extrait (Walker, 2003).

On remarque également que la différence d'action est significative entre les concentrations élevées de Carnivora[®], contrairement aux résultats obtenus lors des phases de courte exposition : plus la concentration en extrait est élevée lors des phases d'exposition longue, plus le pourcentage de cellules viables diminue. Mais toujours à partir de concentrations se trouvant dans l'intervalle [50-100] µg/mL .

Autre observation d'envergure : on remarque que lors d'une exposition prolongée de 48h et à des concentrations élevées (50 à 200 µg/mL), l'extrait de *Dionaea muscipula* a une action jusqu'à deux fois plus élevée (à 50 µg/mL) sur les cellules résistantes à un traitement par chimiothérapie que sur des cellules parentales. Ceci est donc une découverte essentielle et primordiale pour la prise en charge de certains cancers résistants aux traitements actuels.

- Concernant les cellules de sarcome murin¹⁷ parentales sensibles et celles résistantes à la doxorubicine, le constat est sensiblement le même. Aux seules différences près qu'il est nécessaire de réaliser une exposition plus longue de 72h pour observer une efficacité significative de Carnivora[®], et que les concentrations doivent être également plus élevées, allant jusqu'à 400 µg/mL. Dans cette dernière étude sur les cellules de sarcome murin, on observe une diminution flagrante du nombre de cellules cancéreuses soumises à une dose de 400 µg/mL : de 2500 à 880 cellules en 72h soit une diminution de près de 65% du nombre de cellules cancéreuses (Walker,2003).

Mais cette étude va plus loin en comparant l'efficacité de l'extrait de *Dionaea muscipula* à celle des différentes spécialités usuellement employées dans les cures de chimiothérapie.

Pour ces molécules qui sont la doxorubicine, le cisplatine et le 5-fluoro-uracile, la détermination de l'efficacité a été réalisée en mesurant l'IC50, soit la concentration de l'agent anticancéreux considéré qui a effectué une inhibition de 50% de la croissance des cellules tumorales traitées par rapport aux cellules tumorales non traitées.

Résultats de l'expérience pour les molécules chimiothérapeutiques :

- Pour le cisplatine, on observe au bout de 48h d'exposition un IC50 de 2,1 µg/mL sur les cellules ovariennes tumorales sensibles de rat, et un IC50 de 7,48 µg/mL sur les cellules ovariennes résistantes.

¹⁷ Modèle d'expérimentation animale utilisant la souris, le rat ou tout autre rongeur comme cobaye.

- Pour la doxorubicine, on observe toujours au bout de 48h d'exposition un IC50 de 0,035 µg/mL sur les cellules de sarcome murin sensibles, et un IC50 de 7,9 µg/mL sur les cellules de sarcome résistantes.
- Pour le 5-fluoro-uracile, on observe au bout de 48h d'exposition un IC50 de 0,46 µg/mL sur les cellules de sarcome murin sensibles, et un IC50 de 0,091 µg/mL sur les cellules de sarcome résistantes. Ici l'efficacité est tout aussi prononcée sur les deux types cellulaires contrairement aux deux autres expériences effectuées sur le cisplatine et la doxorubicine car il n'y a aucune résistance cellulaire au traitement par le 5-fluoro-uracile. L'activité de cette molécule anticancéreuse n'a pas été comparée ici à celle de l'extrait de *Dionaea muscipula* et ne peut donc être prise en compte au sein de cette étude.

Cette expérience réalisée pour s'assurer de l'efficacité de certains traitements utilisés en chimiothérapie permet donc de confirmer les études antérieures réalisées à ce sujet. Cela permet également d'affirmer par comparaison, qu'il est nécessaire d'administrer des doses plus élevées de l'extrait de *Dionaea muscipula* et de réaliser une exposition cellulaire parfois plus longue pour obtenir une action sensiblement similaire : 100 µg/mL de Carnivora® sur les souches ovariennes sensibles et 50 µg/mL sur les souches ovariennes résistantes à la cisplatine après une exposition de 48h, ainsi que 200 µg/mL de Carnivora® sur les souches de sarcome sensibles et résistantes à la doxorubicine après 72h d'exposition à l'extrait végétal.

Cependant l'étude n'a été conduite que sur une durée limitée, et même si les données sont encourageantes, il est nécessaire de réaliser des études complémentaires et plus poussées pour déterminer si cette diminution de l'activité cellulaire tumorale pérennise dans le temps ou non. Cette étude met en évidence qu'il y a un réel atout à utiliser l'extrait de *Dionaea muscipula* dans le cas où des patients présenteraient une tumeur résistante à certains traitements anticancéreux. Lors de cette étude, les scientifiques concluent que Carnivora® pourrait être utilisé comme adjuvant dans une thérapie anticancéreuse combinée.

III.3.1.3.2.2. Etude secondaire sur l'homme et l'animal

La seconde étude effectuée par l'équipe bulgare du professeur Todorov consiste en la mise en contact de l'extrait de *Dionaea muscipula in vitro* avec des cellules cancéreuses T406 et GW27 issues d'un gliome¹⁸ humain, ainsi qu'en l'administration de cet extrait *in vivo* chez des rongeurs atteints des souches cancéreuses L1210 et P388 de leucémie lymphoïde. Cela

¹⁸ Tumeur issue du tissu nerveux et principalement des cellules nerveuses au niveau du système nerveux central.

permet de comparer l'activité de l'extrait de plante carnivore *in vivo/in vitro* et selon les espèces (Ilarionova et al., 1998) :

- *In vitro* chez l'homme

Matériels et substances : Pour l'expérience *in vitro* chez l'homme, les scientifiques du centre de recherche ont employé l'extrait de *Dionaea muscipula* sous forme injectable mis en contact avec des cellules cancéreuses de gliome T406 et GW27 préalablementensemencées dans le milieu BME, un milieu basal souvent utilisé pour favoriser le développement cellulaire.

Tout comme pour l'expérience précédente, les cellules cancéreuses soumises à l'extrait végétal à des concentrations croissantes, ont d'abord été placées dans une microplaque à 96 puits à hauteur de 1×10^5 cellules/mL par puits. L'agent réactif MTT y a ensuite été déposé avant de faire incuber la plaque pendant 4h à 37°C, laissant ainsi le temps au formazan de se cristalliser. Les résultats sont déterminés comme précédemment par calcul de l'absorbance issue de l'intensité colorimétrique de la solution. Ici la nouveauté est que l'incubation a été prolongée sur une semaine, et les valeurs relevées à trois reprises : au jour 1, jour 4 et jour 7 (tableau II).

Résultats de l'expérience :

Tableau II : Etude de l'effet de Carnivora® sur des souches cellulaires cancéreuses humaines et murines, à des concentrations et des périodes d'exposition différentes (d'après Ilarionova et al., 1998)

Antiproliferative activity of Carnivora on sensitive human glioma cell lines T406 and GW 27*

Concentration of Carnivora (µg/ml)	% of the mean cell number of control / day / tumor cell line					
	day 1		day 4		day 7	
	T406	GW27	T406	GW27	T406	Gw27
1.5	90	109	90	109	93	100
3	90	100	97	107	93	104
6	93	97	93	93	97	91
12	101	99	108	90	108	90
25	100	89	98	98	91	93
50	105	93	99	93	97	99
100**	81	76	73	70	70	68
200**	66	59	60	62	63	55

* Continuous exposure (7 days)

** Concentration of Carnivora giving statistically significant difference compared to control ($\sigma < 0.05$)

On remarque une diminution significative du nombre de cellules tumorales en activité à partir de fortes concentrations d'extrait, de 100 à 200 µg/mL pour cette étude. Ce qui est sensiblement similaire à la précédente expérience chez les rongeurs menée *in vitro*. Ici la diminution du nombre de cellules cancéreuses traitées par une dose de 200 µg/mL d'extrait est d'environ 50% pour une période de traitement de sept jours.

Cependant pour une exposition de plus de 48h on remarque que la diminution du nombre de cellules n'est pas aussi importante à de telles concentrations que lors de l'expérience menée *in vitro* chez le rongeur. On peut donc en conclure que plus la durée d'incubation augmente, plus le nombre de cellules diminue et cela varie également en fonction du type de cellules cancéreuses : de manière générale l'activité antiproliférative de l'extrait de *Dionaëa muscipula* est plus importante au niveau des cellules cancéreuses de type GW27 que de type T406. L'activité de l'extrait végétal semblerait donc être concentration-, temps-, et souche cellulaire-dépendante.

La conclusion de cette expérience est donc positive puisqu'il s'agit d'un effet concluant de Carnivora® sur des cellules cancéreuses humaines *in vitro*. L'efficacité antiproliférative, même limitée est bien réelle et l'extrait présenterait donc un intérêt thérapeutique dans certaines thérapies anticancéreuses.

- *In vivo* chez le rongeur

Matériels et substances : Pour l'expérience *in vivo* chez le rongeur, les scientifiques du centre de recherche ont employé l'extrait de *Dionaëa muscipula* sous forme injectable mis en solution dans du sérum physiologique stérile (NaCl 0,9%) et préparé de manière extemporanée. La concentration finale est calculée sur la base de 41,5 mg de substance lyophilisée dans 2 mL de solution.

Pour cette expérience, deux transplantations ont été réalisées chez des souris mâles BDF1 pesant 20 à 23 g :

- Une injection intrapéritonéale de 0,1 mL de fluide contenant 1×10^5 cellules tumorales L1210 de leucémie lymphoïde.
- Une injection identique contenant 1×10^6 cellules tumorales P388 de leucémie lymphoïde.

Suite à cela, les souris BDF1 ont été traitées expérimentalement par des injections de Carnivora® à des concentrations différentes sur plusieurs jours et selon deux voies différentes : intraveineuse et intrapéritonéale.

Le but de cette expérience est d'évaluer l'augmentation du temps de survie des cobayes, suite à la transplantation des cellules cancéreuses et aux différentes injections de Carnivora[®], en les comparant à un groupe dit « contrôle » non transplanté et non traité (tableau III).

Cette augmentation du temps de survie (IST = Increase of Survival Time) est déterminé en divisant le temps de survie moyen (en jours) de chaque groupe traité par le temps moyen de survie (en jours) du groupe « contrôle » et multiplié par 100.

L'intervalle de mesure est le suivant :

- Une augmentation du temps de survie (IST) minimale de 125% est nécessaire pour justifier d'une activité antitumorale significative.
- Des éléments tels que la dégradation de 34% de l'état de santé des souris plus de cinq jours après la transplantation, la perte de poids de plus de 4g le même jour, et la diminution du temps de survie de 85%, ont été considérés comme étant des marqueurs significatifs d'une toxicité.

Résultats de l'expérience :

Tableau III : Etude de l'effet de Carnivora[®] sur différentes souches cellulaires de leucémie lymphoïde murines, à des concentrations et des périodes d'exposition différentes, et évaluation du temps de survie des sujets (d'après Ilarionova et al., 1998)

Antitumor activity of Carnivora on BDF1 mice-bearing ascitic L1210 and P388 leukemias

Dose of Carnivora (mg/kg)	Schedule (days)	Increase in survival time IST (%) / Leukemia / Route of Carnivora introduction			
		L1210		P388	
		i. v.	i. p.	i. v.	i. p.
12.5	1, 5, 9	100	n. s.	101	112
25	1, 5, 9	115	n. s.	104	103
50	1, 5, 9	104	n. s.	119	100
100*	1, 5, 9	137*	n. s.	142*	130*
200**	1, 5, 9	81**	n. s.	98**	90**
400**	1, 5, 9	70**	n. s.	75**	62**
12.5	1 - 5	105	108	101	103
25	1 - 5	115	101	104	108
50*	1 - 5	129*	130*	119	139*
100*	1 - 5	140*	149*	142*	156*
200**	1 - 5	83**	82**	70**	65**
400**	1 - 5	62**	n. s.	n. s.	n. s.

* Antitumor activity of IST \geq 125 % is presented in bold
 ** Toxicity (see Material and Methods for the used criteria for toxicity)
 n. s. = not studied

Suite aux résultats obtenus, on observe que les valeurs sont sensiblement similaires entre les deux souches cellulaires tumorales sélectionnées.

Les valeurs lors d'une injection unique au jour 1 ne sont pas dévoilées, mais peu importe la dose, toutes les IST se trouvaient sous la barre des 125%. Deux types de programmes ont été réalisés : un programme continu sur 5 jours à hauteur d'une injection de Carnivora® par jour (iv/ip) et un programme intermittent qui comprend une injection de Carnivora® (iv/ip) aux jours 1, 5 et 9 suivant la transplantation.

Pour ce qui est du programme continu, on observe après 5 jours d'injections de l'extrait à une concentration de 100 mg/kg, une augmentation de l'IST dépassant les 125% : de 140% en intraveineuse pour des souris atteintes par les cellules tumorales L1210, jusqu'à 156% en intrapéritonéale pour des souris atteintes par les cellules tumorales P388.

Malheureusement des doses trop élevées en extrait allant de 200 à 400 mg/kg pour cette étude nous montrent une chute de l'IST ainsi que la présence d'autres marqueurs de toxicité, et ce peu importe la voie empruntée et le type de cellules considérées.

Pour ce qui est du programme intermittent, on observe après une prise de mesure au 9^{ème} jour de traitement qu'une toxicité est toujours décelée, avec diminution de l'IST pour des doses élevées de 200 à 400 mg/kg au cours de cette étude. Cependant on remarque qu'il y a un maintien dans le temps de l'IST suite aux injections répétées de Carnivora® dosées à 100 mg/kg. Certes, il n'y a pas d'augmentation à détecter du jour 5 au jour 9, mais il n'y a pas non plus de diminution franche de l'IST qui reste toujours au-dessus du seuil des 125%. Ainsi pour conserver une activité antiproliférative sur les cellules cancéreuses il serait nécessaire de maintenir Carnivora® à certaines concentrations, mais cela reste à confirmer par des études complémentaires.

En comparant les deux programmes employés, on peut affirmer que pour des concentrations effectives de 100 mg/kg en extrait, le programme continu, après 5 jours d'injections, permet d'obtenir un IST plus important que celui obtenu par le programme intermittent (même si ces IST se trouvent tous au-dessus des 125% requis). Cependant le programme continu nécessite plus d'injections sur une durée courte, tandis que le programme intermittent ne nécessite que quelques injections mais sur une durée plus longue de traitement.

Cette expérience sur l'animal *in vivo* a ainsi permis de démontrer que Carnivora® n'est pas dénué d'effets néfastes : à de fortes concentrations il présente une activité antiproliférative sur les cellules malignes certes, mais passé un certain seuil (ici de 200 mg/kg), une toxicité est décelée chez la souris.

L'ensemble de ces expériences a donc pu montrer l'action de l'extrait de *Dionaea muscipula* découvert par le docteur Helmut Keller, sur six variétés cellulaires de tumeurs, ayant chacune des propriétés histologiques différentes.

On peut en conclure que Carnivora[®] nécessite une longue exposition à des doses élevées pour obtenir un résultat. Mais tout dépend du type de cancer et de ses caractéristiques qui au final, sont propres à chaque patient.

Les membres de l'équipe du professeur Todorov qui ont mené à bien ces expériences concluent en affirmant que l'extrait de *Dionaea muscipula* a bel et bien des propriétés antiprolifératives, mais qui sont limitées. Même si le mécanisme n'est pas totalement élucidé, à l'instar de certaines molécules utilisées couramment en chimiothérapie, les scientifiques du Centre National d'Oncologie de Bulgarie suspectent une action modulatrice du système immunitaire couplée à une activité cytostatique directe (et potentiellement cytotoxique). Ils affirment par ailleurs que pour une réelle application dans les thérapies anticancéreuses, il est nécessaire de réaliser d'autres études cliniques et précliniques ainsi que d'entreprendre de plus amples investigations.

III.3.1.3.2.3. Expériences supposées *in vivo* sur l'homme et investigations

Concernant les études menées par l'équipe scientifique du professeur Todorov au Centre National d'Oncologie de Bulgarie, il a été décrit que :

- Suite à l'étude *in vitro* sur les cellules de sarcome murin et aux excellents résultats de cette dernière (cf. i. Etude primaire sur les rats), un protocole similaire aurait été employé *in vivo* afin de traiter des patients atteints de sarcome. Certains patients seraient parvenus à un stade de rémission¹⁹. (Keller, 2001)
- Une étude expérimentale *in vitro* chez l'homme aurait également été menée sur 3100 cellules cancéreuses (Lymphoblastes T) de leucémie chronique lymphoblastique. Après l'utilisation de 200 µg/mL de Carnivora[®], le nombre de cellules aurait été réduit à 1820 en 72 heures (soit une diminution de 41%). Cette étude *in vitro* aurait été établie afin de confirmer l'activité *in vivo* de Carnivora[®], déjà employé par le docteur Keller à ces concentrations et pendant une longue durée (un à six mois) sur des patients atteints de leucémie.

La même expérience aurait été menée sur des cellules lymphoblastiques résistantes à plusieurs molécules utilisées en chimiothérapie et aurait présenté des résultats

¹⁹ Atténuation ou disparition momentanée des symptômes d'une pathologie (cancer).

sans équivoque : la baisse de la prolifération cancéreuse caractérisée par une diminution de 2250 à 570 cellules, soit une éradication de 75% de la population cellulaire. La leucémie traitée aurait été considérée comme totalement éradiquée par l'extrait de *Dionaea muscipula*. (Walker, 2003)

Cependant ce ne sont ici que des expériences menées *in vitro* qui sont supposées confirmer l'action de Carnivora® *in vivo*. Aucune expérience *in vivo* à proprement parler n'a été ni observée, ni prouvée, ni scientifiquement retranscrite. Il semblerait pourtant que le docteur Keller ait effectué plusieurs tests cliniques sur de nombreux patients, mais aucun élément ne nous permet de les confirmer de manière fiable.

Concernant les études *in vivo* chez l'homme, aucune trace, aucun protocole, aucun résultat chiffré à court et long terme n'est mis à disposition du grand public.

Les seules valeurs disponibles sont inscrites dans cette thèse. Toutes ces données se retrouvent sur quelques sites internet où elles sont décrites de la même façon. Nos recherches ont d'ailleurs mis en évidence plusieurs liens qui ne font que retransmettre les mêmes informations et de manière identique (Team up against cancer, 2012) (Curadoscancer, 2016) (Encognitive, 2010).

Si certains de ces sites ne se donnent même pas la peine de citer leur source, et allant même jusqu'à faire la promotion marketing de la spécialité Carnivora®, d'autres en revanche citent les mêmes :

- Le livre *German Cancer Therapies: Natural and conventional medicines that offer hope and healing* de Morton Walker, un journaliste médical de renom qui s'est chargé d'interviewer le docteur Keller. Dans son ouvrage, il décrit les principales études réalisées par l'équipe du docteur Todorov.
- L'article du journal *Townsend Letter for Doctors and Patients* numéro 10: "*Carnivora : Pharmacology and Clinical efficacy of a most diverse natural plant extract*", publié en Novembre 2001 par le docteur Helmut G. Keller lui-même.

C'est sur cette dernière source que nos recherches s'arrêtent. Il semblerait ainsi que les seules expériences cliniques menées *in vivo* chez l'homme aient été décrites publiquement par la personne qui a justement découvert l'extrait de *Dionaea muscipula* : le docteur H. G. Keller.

On peut donc conclure que les expériences réalisées *in vitro/in vivo* chez l'animal et la plupart de celles menées *in vitro* chez l'homme sont interprétables, vérifiables, et s'avèrent concluantes quant à l'efficacité de Carnivora®. Mais aucune des études *in vivo* soi-disant

réalisées chez l'homme ne peut être vérifiée, et cela même s'il s'avère que le docteur Keller en a tiré des conclusions positives.

L'extrait de *Dionaea muscipula* pourrait donc présenter des effets bénéfiques sur l'homme à l'instar des résultats obtenus en laboratoire, mais cela reste encore à confirmer par des études complémentaires chez l'homme, notamment en ce qui concerne la durée d'exposition et son seuil critique où une toxicité pourrait apparaître.

III.3.1.4. La désillusion du docteur Keller

III.3.1.4.1. L'intervention de la FDA

Suite à l'intérêt suscité par *Dionaea muscipula* et son étrange faculté d'assimilation des substances nutritives, chez le docteur Helmut G. Keller, ce dernier se mit à étudier la plante au sein des laboratoires de l'université de Boston. Il avouera d'ailleurs que « [...] cela valait la peine d'investir des études, de l'argent et du temps dans un tel projet de recherche. » et qu'il a « [...] petit-à-petit compris que l'application de la thérapie par le jus de *Dionaea muscipula* deviendrait le travail de [sa] vie. » (Walker, 2003).

Il étudie donc tout d'abord l'effet du jus extrait de *Dionaea muscipula* sur des cellules cancéreuses de hamster dans des boîtes de pétri, puis son effet sur des cobayes à fourrure vivants et atteints de cancer. L'effet a apparemment été plus que concluant pour le docteur Keller. Si bien qu'il finit par effectuer une demande auprès de la FDA²⁰, l'organisme chargé de la mise sur le marché des spécialités médicamenteuses et des études expérimentales aux Etats-Unis, afin de pouvoir réaliser une étude clinique du jus extrait de *Dionaea muscipula* sur des patients atteints de cancer à l'université de Boston. Malheureusement, faute de preuves suffisantes et d'études complémentaires concernant l'efficacité de l'extrait végétal, la FDA refuse et met ainsi un terme aux recherches du docteur Keller (Walker, 2003) (Keller, 1999).

Pour plus de liberté, le docteur Helmut G. Keller, déçu, quitte les Etats-Unis en 1974 et retourne dans son pays natal. Il fonde alors une clinique spécialisée dans la prise en charge des patients atteints de cancers, à Bad Steben en Allemagne où le jus de *Dionaea muscipula* est employé pour son activité anticancéreuse et modulatrice du système immunitaire (Walker, 2003).

²⁰ Food and Drug Administration

III.3.1.4.2. Les résultats au sein de la clinique de Bad Steben

Au sein de sa clinique de Bad Steben, le docteur Keller a mis en place un protocole d'administration de l'extrait de plante carnivore. Ce dernier est dépendant de la condition physique du patient, du type de cancer à traiter, et des précédents traitements anticancéreux administrés.

L'extrait a été conditionné sous plusieurs formes, telles que des capsules par prise orale et sublinguale, une pompe portative, ainsi que des ampoules pour nébulisation ou pour injection par voie intramusculaire, intraveineuse ou encore sous-cutanée (Walker, 2003) (Keller, 2001).

Le protocole le plus classiquement utilisé est celui employant la voie intraveineuse pour une administration de 12 mL d'extrait de *Dionaea muscipula* mélangé à 250 mL de NaCl à 0,9%. Les injections sont réalisées à la fréquence d'une perfusion de 4h par jour pendant six jours par semaine (Keller, 2001).

Les premiers protocoles réalisés semblent mitigés, mais présentent tout de même une certaine efficacité en complément des autres thérapies anticancéreuses : durant la période de traitement, sur 210 patients traités selon ce protocole, 34 auraient été guéris, 84 auraient vu un arrêt de la croissance de leur tumeur, 29 n'auraient présenté aucune sensibilité au traitement, et 63 patients seraient décédés de leur cancer (Klingholz, 1985) (Augstein, 1985).

Par rapport à cela, le docteur Keller déclare qu'au sein de sa clinique il doit « [...] dispenser des thérapies non toxiques le plus souvent face à des cancers à des stades terminaux. » (Walker, 2003) et ajoute que « C'est après que les facultés immunitaires aient été détruites par la chimiothérapie ou les radiations, que les patients atteints de cancer tentent une thérapie non toxique, en dernier recours. Et habituellement ces derniers ne viennent pas sous les conseils d'un médecin, mais de leur propre fait. » (Walker, 2003). Le docteur Keller met l'accent sur le fait que « Pour des patients atteints de tumeurs malignes débutantes qui viennent [à la clinique] avant d'entamer un traitement nocif, [il] parvient à obtenir la rémission du cancer pour presque 98% d'entre eux. » (Walker, 2003)

Face à la nécessité urgente de traitements adjuvants aux principales thérapies anticancéreuses et grâce au bouche-à-oreille, le bruit court qu'une clinique employant des techniques naturelles a ouvert. L'entreprise du docteur Keller acquiert rapidement une renommée dépassant les frontières de l'Allemagne. Si bien que des patients venant d'Autriche ou de Suisse se déplacent pour tester cette nouvelle alternative thérapeutique.

Voici ci-dessous la lettre d'un patient qui aurait été adressée au docteur Helmut G. Keller pour justifier de l'efficacité de l'extrait de *Dionaea muscipula* par rapport aux autres traitements anticancéreux (lettre qui semble malgré tout peu objective et orientée) (Keller, 2001) :

A letter from Mr. Volker R.

July 4, 2001

Germany

“Dear Dr. Keller:

In brief, I will try to describe the course of my illness in a few sentences as follows:

January 1983:

Diagnosis malignant melanoma (stage 4 & 5) after having removed a liver spot. Surgery on January 13, 1983 at the university hospital in Erlangen [Germany]. Discharge after approx. 14 days for a further treatment at the hospital in Coburg.

April 1983:

First metastasis in the left armpit and the right inside of my elbow. After an out-patient removal of the cancer, chemotherapy had been planned for a few days later. 1 week chemotherapy in the Coburg hospital with “Daecarbazin”. I terminated the second therapy after approx. 4 weeks according to my intention. According to the doctors, my life expectancy was approx. 7 & 8 months (at the most).

May-June 83:

Turning to another type of nutrition, physical fitness, thymus preparations, treatment with ozone and a positive life attitude. But all of this was not sufficient. There were again new metastases.

August 1983:

I got to know Dr. Keller. From that time on, it was clear to me that if somebody could help me, it could only be Dr. Keller. Without knowing the preparation “Carnivora”, I decided on this treatment. Dr. Keller did not only treat me with Carnivora, he additionally gave me self-confidence and the courage to fight. As from August 1983 Carnivora became a daily routine. Drops, injections, infusions. After 3 & 4 injections which were given directly in the metastasis, they already became smaller and smaller and disappeared. With every day the closeness to Dr. Keller has grown and the confidence in Carnivora as well. A combination has been found,

which made my life again worth living. Until 1987 I have been treated every day with Carnivora. As there have been no further metastasis during this period of time, the quantity of this remedy has been reduced week by week. During a check-up at the university hospital in Erlangen, they smiled at the results of my treatment. It was regarded as an individual case, a medical wonder...

I had no doubt and will never have any doubt of the treatment. I owe my life to Dr. Keller and Carnivora and I shall be thankful for this for the rest of my life. Contrary to all statements from the schools of medicine, I am still alive after treatment with Carnivora for many years.”

Cependant l'extrait de *Dionaea muscipula* fait controverse. De nombreux confrères du docteur Keller réfutent une telle efficacité thérapeutique en désignant l'extrait végétal comme un « agent fantôme » possédant un hypothétique « principe actif encore illusoire », en affirmant que les rémissions cancéreuses obtenues auraient tout aussi bien pu être « réalisées avec du jus de carotte », et même qu'un « marché de ventes prometteuses a émergé » (Klingholz, 1985) (Augstein, 1985).

III.3.1.4.3. Dépôt de brevet et intervention de la BGA

Grâce à la renommée qu'il a obtenu au sein de sa clinique et afin de développer le concept de prise en charge des cancers par une thérapie basée sur Carnivora[®], le docteur Keller dépose en septembre 1983 une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'office fédéral de la santé allemande : la BGA²¹ ou plus récemment BfArM²². Malheureusement, le dossier n'étant pas assez convaincant concernant son éventuelle efficacité, la BGA refuse l'entrée sur le marché de la spécialité Carnivora[®]. Trois mois plus tard, après une seconde tentative d'admission du dossier, la BGA accepte l'extrait de *Dionaea muscipula* comme « un traitement adjuvant dans les douleurs liées à des pathologies malignes pour des patients chez qui toutes les thérapies classiques disponibles ont échoué. » (Klingholz, 1985) (Augstein, 1985) et cela sous réserve de la présentation tous les six mois de nouveaux essais cliniques.

Voici d'ailleurs la réponse de la BGA ou actuelle BfArM, que nous avons reçue le 31 Mars 2016 suite à un e-mail demandant la confirmation d'une éventuelle demande d'agrément faite pour la spécialité Carnivora[®] (figure 53) :

²¹ Bundesgesundheitsamt

²² Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

CARNIVORA, Venusfliegenfalle-Ganzpflanzensaft - Zulassungsinformationen
Ihre Zeichen und Nachricht vom: 25.03.2016

Sehr geehrter Herr Schlosser,

vielen Dank für Ihre Anfrage, die wir wie folgt beantworten möchten:

Mit der Bezeichnung Carnivora und dem arzneilich wirksamen Bestandteil „Venusfliegenfalle-Ganzpflanzensaft“ wurden am 22.12.1983 zwei Arzneimittel zugelassen:

- Carnivora; Darreichungsform: Trockensubstanz und Lösungsmittel
- Carnivora VF; Darreichungsform: Presssaft

Beide Zulassungen wurden am 14.03.1990 gelöscht. Die Arzneimittel waren noch bis zum 31.12.1992 verkehrsfähig.

Wir hoffen, wir konnten Ihnen behilflich sein.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag
Christiane Dahl

Figure 53 : E-mail reçu de la part de la BfArM le 31/03/2016 (Capture personnelle)

La réponse est catégorique, il y a bien eu une demande d'agrément auprès de la BfArM pour deux formes galéniques de la spécialité Carnivora[®] : la substance sèche et la forme liquide, et qui était valable jusqu'en janvier 1992.

Parallèlement, le docteur Keller fonde une entreprise de fabrication, *Carnivora-Forschung GmbH* située à Nordhalben qui lui permet de commercialiser et de breveter sa spécialité Carnivora[®]. Il a ainsi déposé le 16 mai 1980, une demande de brevet auprès de l'OEB²³ pour une durée de vingt ans et effective dans certains pays membres de l'Union Européenne (Allemagne, Autriche, Belgique, Suisse, France, Royaume-Uni, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, et Suède). La spécialité Carnivora[®] a été revendiquée en Europe comme telle : « Médicament pour la lutte contre le cancer, caractérisé en ce qu'il comprend la sève des plantes carnivores, à l'exception de *Drosera rotundifolia*, grassette commune et *Pinguicula alpina*, éventuellement conjointe avec des supports et/ou excipients pharmaceutiquement acceptables. » (Keller, 1983)

Au bout de deux ans, les données apportées par la clinique du docteur Keller s'avèrent pauvres et très limitées. Par ailleurs plus de 10 000 patients ont reçu la spécialité Carnivora[®] en 1985 et certains effets secondaires ont été décelés : un état fébrile et des réactions

²³ Office Européen des Brevets

allergiques lors des injections, essentiellement dues aux protéines végétales contenues dans l'extrait. Ces derniers éléments ne feront qu'accroître les difficultés du docteur Keller à conserver son extrait sur le marché. La spécialité Carnivora® ne sera donc jamais commercialisée en tant que traitement à part entière dans la prise en charge des cancers en Allemagne, et ce jusqu'en 1991, année où le docteur Helmut G. Keller mit fin à son activité au sein de sa clinique de Bad Steben. La société *Carnivora-Forschung-GmbH* resta tout de même ouverte (Klingholz, 1985) (Augstein, 1985).

III.3.2. Carnivora® : L'essor d'une spécialité américaine

Au cours des années 90, la situation concernant le Cancer est alarmante. Elle l'est d'autant plus aux Etats-Unis car « *The War on Cancer* » annoncée par le président Richard Nixon en 1971 touche à sa fin. Or, contrairement à ce qui a été annoncé, les recherches entreprises pour trouver un traitement efficace n'ont pas porté leurs fruits et la Guerre est considérée comme perdue. C'est donc dans ce contexte qu'un réel intérêt pour des thérapies alternatives aux traitements alors pratiqués voit le jour (La Recherche, 1998).

III.3.2.1. Une seconde vie pour l'extrait de *Dionaea muscipula*

III.3.2.1.1. La reprise du brevet allemand

Ayant pour volonté de cesser toute activité thérapeutique employant le jus de *Dionaea muscipula*, le docteur Helmut G. Keller stoppa le règlement de la redevance concernant la protection du brevet auprès de l'OEB en 1991, et ce dans la majorité des états européens (en France le brevet tomba le 31 Janvier 2000). Ceci jusqu'à ce que le brevet soit devenu intégralement caduque auprès des institutions européennes le 17 Juillet 2000. Depuis ce jour, aucune autre demande n'a été effectuée auprès de l'Office Européen des Brevets (Keller, 1983).

C'est donc dans un contexte de demandes croissantes pour des thérapies plus « naturelles » que Richard Alan Ostrow, un avocat et auto-entrepreneur américain, créa une marque déposée auprès de l'USPTO²⁴ (L'office de dépôt des brevets et des marques aux Etats-Unis) le 14 Octobre 2010 concernant la spécialité Carnivora®. Afin de pouvoir commercialiser l'extrait de *Dionaea muscipula* sur le sol américain, il fonda une société dénommée *Carnivora Research International* située à Weston dans le Connecticut (Ostrow, 1993).

²⁴ United States Patent and Trademark Office

III.3.2.1.2. FDA et import/export

Durant plusieurs années, l'extrait végétal est commercialisé sur le territoire américain non pas comme un médicament, mais comme un complément alimentaire à visée médicale et ce toujours en se basant sur les protocoles de traitement du docteur Helmut G. Keller ainsi que sur les expériences menées et qui en démontrent « l'efficacité ». Il semblerait d'ailleurs qu'au début de son activité, la société américaine importait les produits dérivés de l'extrait de *Dionaea muscipula* depuis l'entreprise de fabrication allemande elle-même : *Carnivora-Forschung-GmbH*.

Mais le 18 mars 2011, la FDA émet une alerte concernant les conditions d'importation de ces produits allemands sur le territoire américain. Elle met ainsi fin à toute importation de cette nature, imposant à la société américaine de fabriquer elle-même ses produits.

L'alerte émise concerne essentiellement les formes, injectable et gouttes, de la spécialité Carnivora[®] qui sont présentées aux consommateurs comme des médicaments à part entière. La FDA met en garde sur le fait que ces produits non approuvés sont « doublement » facturés : ils sont irrégulièrement déclarés sur la facture externe comme des vitamines, nectar ou jus, alors que la facture interne du colis met en évidence la vraie nature des produits. De plus la FDA précise que les envois sont de taille non commerciale et apparaissent comme destinés à un usage personnel, et que les indications portées par l'étiquette pour les formes injectable et goutte, de la spécialité Carnivora[®] présentent la mention suivante : « Immunomodulation dans le cas de pathologies malignes, immunostimulation après opération[...], colite ulcéreuse et maladie de Crohn. » (FDA, 2011). Cela faisant référence à des indications thérapeutiques non approuvées par la FDA.

Cette dernière met donc en garde les consommateurs et la plupart des autres institutions contre ce type de travers, qui est considéré comme une fraude. Malgré cela et plusieurs autres interventions de ce type au cours des années, la FDA ne fait pas obstruction à la commercialisation des produits dérivés de l'extrait de *Dionaea muscipula* sur le territoire américain, ni même à leur exportation dans d'autres pays.

Nous sommes d'ailleurs parvenu à nous procurer les dites spécialités pouvant être exportées vers la France et cela en passant commande auprès du site internet de *Carnivora Research International*.

Pour confirmer les réclamations de la FDA au sein de son alerte, il est vrai que même pour l'exportation, les produits dérivés de Carnivora[®] sont envoyés dans des conditions qui

semblent non-commerciales, c'est-à-dire sans carton d'emballage ni notice, mais dans une simple enveloppe *Priority Mail* envoyée par USPS Air (cf. Annexe 1 et 2).

De même, pour pérenniser, la société *Carnivora Research International* s'adapte en conséquence aux réclamations de la FDA et modifie l'étiquetage, comme on peut le voir sur la forme capsules et sur la forme gouttes (figure 54) de la spécialité Carnivora® :

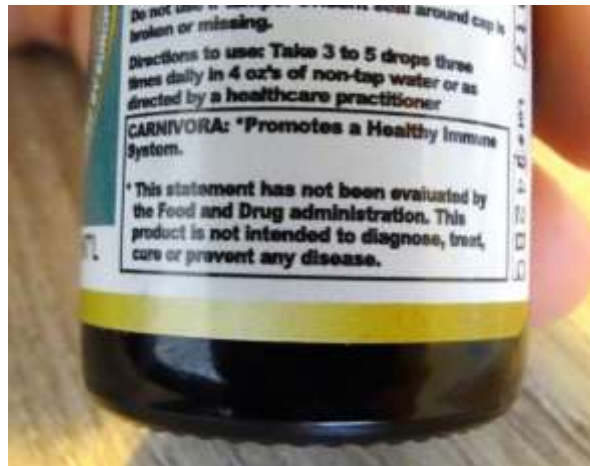


Figure 54 : Etiquetage et inscriptions sur la forme gouttes de la spécialité Carnivora® (Photographie personnelle)

Inscription : «CARNIVORA : *Favorise un système immunitaire en bonne santé.

*Cette allégation n'a pas été évaluée par la *Food and Drug Administration*. Ce produit n'est pas prévu à des fins de diagnostic, de traitement, de guérison ou de prévention de quelque maladie que ce soit. »

Ceci montre donc bien que la FDA a un réel ascendant sur les droits de commercialisation de ce type de produits, mais également qu'à ce jour, l'efficacité de l'extrait de *Dionaea muscipula* est toujours controversée.

III.3.2.1.3. Commercialisation sur le sol américain

Les spécialités dérivées de l'extrait de *Dionaea muscipula* sont donc commercialisées de nos jours sur l'ensemble du territoire américain et dans le monde par la société *Carnivora Research International*.

Mais les conditions de commercialisation n'étant pas clairement énoncées par l'entreprise américaine, nous avons effectué une enquête à ce sujet auprès de quelques pharmaciens américains sur une période allant du 20 au 27 juillet 2016 (figure 56).

Le questionnaire était composé de quelques questions simples :

- 1) Do you know the dietary complement called Carnivora[®] ? Do you sell this product in your community pharmacy ?
- 2) – Si non : Have you ever heard of this product ? Have you ever sold it ?
- Si oui : 3) Do you sell Carnivora[®] in large quantities (per month or year) ?
4) What do the patients think about the efficiency of this product ? Have you ever heard about any side effects ?
- 5) Do you sell any other drugs composed of carnivorous plants, such as *Drosera*, *Nepenthes* or *Sarracenia* ?

Nous avons interviewé trois pharmaciens New Yorkais différents :

- Le docteur Alan Schnuer exerçant au sein de l'enseigne de la chaîne *Value Drugs* située dans *The Rockefeller Center* au 30 *Rockefeller Plaza*, *concourse level* dans le quartier de Midtown à New York.
- Le docteur Brandon X (nom non divulgué) exerçant au sein de l'enseigne de la chaîne *CVS Pharmacy* située au 2000 *Kensington Avenue* dans le quartier de Midtown à New York.
- Le docteur Ray Dihan exerçant au sein d'une pharmacie indépendante, *The West 14th Street Prescription Center*, située au 312 *west 14th street* dans le quartier de Chelsea à New York (figure 55).



Figure 55 : *The West 14th Prescription Center* à Chelsea, New York (Photographie personnelle)

Les réponses que nous avons obtenues suite au questionnaire sont unanimes : aucun des pharmaciens interrogés ne connaît la spécialité Carnivora[®] commercialisée par la société *Carnivora Research International*, et aucune des pharmacies correspondantes ne dispose d'une quelconque spécialité médicamenteuse à base de plantes carnivores, pas même sous

forme homéopathique. Nous n'avons donc pu avoir aucune donnée de terrain concernant l'efficacité de l'extrait, ni ses éventuels effets indésirables.

Il semblerait ainsi que la thérapie par les plantes carnivores ne soit pas totalement reconnue aux Etats-Unis et que l'extrait issu de *Dionaea muscipula* ne soit ni proposé ni vendu au sein des pharmacies américaines. La société *Carnivora Research International* commercialise donc uniquement l'extrait végétal au sein de son entreprise et par commande sur son site internet.



Figure 56 : Prise de contact au sein d'une pharmacie américaine et interview concernant la spécialité Carnivora® (Photographie personnelle prise au *Rockefeller Center*, New York)

III.3.2.1.4. Et la France dans tout cela ?

L'extrait de *Dionaea muscipula* est une innovation d'origine européenne qui tient sa source en Allemagne, mais après plusieurs décennies il est devenu un produit américain tous droits réservés.

En France, l'intérêt pour les thérapies anticancéreuses additionnelles est grandissant. Cependant l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) vient confirmer l'hypothèse qu'il n'y a jamais eu de demande effectuée pour instaurer l'extrait végétal issu de *Dionaea muscipula* dans la gamme des produits naturels délivrés sur conseil médical en France.

Voici la réponse de la Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations, reçue le 22/02/2016 suite à un e-mail que nous avons envoyé concernant une éventuelle demande d'agrément pour la spécialité Carnivora® auprès de la Direction de la maîtrise des flux et des référentiels le 07/02/2016 (figure 57) :



Figure 57 : E-mail reçu de la part de l'ANSM le 22/02/2016 (Capture personnelle)

(Remarque : La réponse n'est pas considérée comme fiable dans son intégralité étant donné que d'autres spécialités homéopathiques à base de plantes carnivores existent : il s'agit de *Nepenthes* et *Sarracenia*.)

Dès lors, la spécialité Carnivora® pourra simplement être exportée depuis les Etats-Unis et non pas vendue sur le territoire français. Du moins tant que l'efficacité de l'extrait n'aura pas été prouvée de manière concrète.

III.3.2.2. Description de l'extrait

III.3.2.2.1. Statut médical

La société américaine *Carnivora Research International* qualifie l'extrait végétal Carnivora® d'« extrait pur de nutriment végétal » et le met dans la catégorie des « *Dietary supplement* » (Carnivora, 2009), comme il est écrit sur le conditionnement des différentes formes existantes de la spécialité.

Lors du dépôt de la marque Carnivora® auprès de l'USPTO, l'extrait végétal a été classé au sein de la Classification de Nice (NCL) dans la catégorie **5**, soit comme faisant partie des (Ostrow, 1993) :

« Produits pharmaceutiques, préparations médicales et vétérinaires; produits hygiéniques pour la médecine; aliments et substances diététiques à usage médical ou vétérinaire, aliments pour bébés; compléments alimentaires pour êtres humains et animaux; emplâtres,

matériel pour pansements; matières pour plomber les dents et pour empreintes dentaires; désinfectants; produits pour la destruction d'animaux nuisibles; fongicides, herbicides. » (OMPI, 2016)

Lors du dépôt de brevet par le docteur Keller, il avait été classé au sein de l'International Patent Classification (IPC) via un numéro **A61K36/00** qui se décode comme tel (Keller, 1983) (OMPI, 2016) :

A : Human necessities

- 61 : Medical or veterinary science ; Hygiene
 - o K : Preparations for medical, dental, or toilet purposes
 - 36/00 : Medicinal preparations of undetermined constitution containing material from algae, lichens, fungi or plants, or derivatives.

En globalité on peut donc dire que l'extrait issu de *Dionaea muscipula* est un complément alimentaire d'origine végétal utilisé en adjonction à un ou plusieurs autres traitements anticancéreux. C'est par ce statut de complément alimentaire et non de médicament proprement dit, que la société *Carnivora Research International* arrive à commercialiser et à exporter l'extrait végétal en question depuis le sol américain.

III.3.2.2.2. Formes existantes et composition

Outre les formes injectables intraveineuses et intramusculaires utilisées par le docteur Keller au sein de sa clinique de Bad Steben et qui ne sont par ailleurs plus utilisées aujourd'hui, il existe deux types de forme galénique commercialisées par *Carnivora Research International* : la forme solide sous forme de capsules en prise orale et la forme liquide sous forme de gouttes, elle aussi en prise orale (figure 58).



Figure 58 : Les deux formes de l'extrait de *Dionaea muscipula* existantes à ce jour (Photographie personnelle)

III.3.2.2.2.1. Carnivora®: forme capsules



Figure 59 : Forme capsules de Carnivora® (Photographie personnelle)

La forme « capsules » (figure 59) est constituée d'un flacon contenant 100 gélules de l'extrait de *Dionaea muscipula*. L'extrait se présente ici sous forme d'une poudre sèche issue du jus pressé de la plante carnivore. Les gélules ont l'avantage d'être entièrement naturelles car constituées de cellulose végétale et sont composées de 125 microgrammes de l'extrait « 100% pur » chacune.

Avantage : Les gélules peuvent être ouvertes, et la poudre prise avec de l'eau par voie orale ou via une sonde nasogastrique.

(Lot n° KR255, expiration : 12/2017)

III.3.2.2.2.2. Carnivora® : extrait liquide pur

La forme liquide est constituée d'un flacon ambré muni d'un compte-gouttes. Le flacon contient 30 mL d'extrait liquide pur issu du jus pressé de *Dionaea muscipula*, ce qui correspond à 600 gouttes de liquide (figure 60).



Figure 60 : Forme gouttes de Carnivora® (Photographie personnelle)

Précautions d'emploi :

- A conserver au réfrigérateur, car il s'agit là d'un extrait dépourvu d'alcool et de tout autre conservateur.
- Ne pas utiliser l'extrait par voie sublinguale ou orale directe car l'extrait étant sans conservateur, il y a des risques de contamination du compte-goutte lors de la mise en flacon après utilisation.
- Il est préférable d'utiliser l'extrait en le mélangeant avec de l'eau embouteillée et non de l'eau du robinet car cette dernière contient plusieurs impuretés qui seraient « susceptibles » d'entrer en interaction avec les molécules actives de l'extrait végétal (cf. Annexe 3).

(Lot n° 94280, expiration : 12/2017)

III.3.2.2.3. Principaux constituants actifs

Les deux formes galéniques existantes et commercialisées par *Carnivora Research International* sont constituées des mêmes composants actifs. Ces éléments sont apparemment obtenus de la plante carnivore en elle-même sans ajouts externes de quelque nature que ce soit (Carnivora Res. Int., 2009).

L'identification des composés actifs a été réalisée en 2001 à l'aide des méthodes chromatographiques : chromatographie sur couche mince (CCM), chromatographie en phase liquide (CPL) et chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC). (Keller, 2001)

Ces techniques auraient alors mis en évidence la présence de 17 composés naturels actifs. Ces composés sont décrits par *Carnivora Research International* comme étant (Informations fournies par *Carnivora Research International* lors de l'envoi des compléments alimentaires) :

- Des naphthoquinones :
 - o Hydroplumbagine-4-O- β -glucopyranoside à 0.09%
 - o Drosérone à 0.08%
- Des flavonoïdes :
 - o Quercétine à 0.08%
 - o Myricétine à 0.04%
- Des acides aminés :
 - o Arginine à 0.04%
 - o Asparagine à 0.04%
 - o Thréonine à 0.04%
 - o Glutamine à 0.08%
 - o Alanine à 0.06%
 - o Cystéine à 0.08%
 - o Sérine à 0.04%
 - o Histidine à 0.05%
- D'autres acides :
 - o Acide formique à 0.02%
 - o Acide gallique à 0.05%
- D'autres éléments
 - o Des protéases à 0.06%
 - o Des lipopolysaccharides à 0.06%
 - o Des phytohormones à 0.06%

Cependant certains articles et autres études, publiés notamment au sein de *The National Library of Medicine*, le centre d'information sur les innovations biomédicales de *The National Institute of Health* aux Etats-Unis, établissent une autre liste des composants de *Dionaea muscipula*. Or si l'extrait est « 100% pur et naturel » comme le clame *Carnivora Research International*, les composés suivant devraient tous se retrouver au sein de l'extrait (Dicato et al., 2013) :

- Des naphtoquinones :
 - o Plumbagine
 - o 3-chloroplumbagine
 - o Hydroplumbagine-4-O- β -glucopyranoside
 - o Drosérone
 - o Maritinone
 - o Diomuscinone
 - o Diomuscipulone
- Des flavonoides :
 - o Quercétine et dérivés
 - o Myricétine
 - o Kaempférol et dérivés
- Des acides phénoliques :
 - o Acide éllagique
 - o Acide gallique
 - o Acide vanillique et vanilline
 - o Acide caféique
 - o Acide chlorogénique
 - o Acide férulique
 - o Acide salicylique
 - o Acide syringique
 - o Acide hydroxybenzoïque
 - o Acide sinapique
 - o Acide coumarique

Il a été établi de manière concrète au moyen de la technique HPLC que les principales molécules actives sont présentes à hauteur de : 205 mg de plumbagine, 9 mg de chloroplumbagine, 2.4 mg de drosérone et de 640 mg d'hydroplumbagine, pour 100 grammes de plantes fraîches (Ebizuka et Nagata, 2002).

III.3.2.3. Principaux métabolites secondaires et propriétés

III.3.2.3.1. Les naphtoquinones

(Bruneton, 2016) Les naphtoquinones sont des molécules appartenant à la classe des quinones. Ces dernières correspondent à tout composé doté d'une fonction dicétone, issue de l'oxydation de composés phénoliques, et conjuguée à un cycle aromatique éthylénique. Les naphtoquinones sont donc des molécules constituées d'un groupement quinone associé à un cycle benzénique, formant ainsi le noyau naphthalène doté de deux fonctions cétones. Aussi appelées naphthalène-1,4-dione, leur formule brute s'écrit $C_{10}H_6O_2$ et est représentée en chimie moléculaire sous la forme suivante (figure 61) (Pubchem, 2016) (Arnaud et al., 2004) :

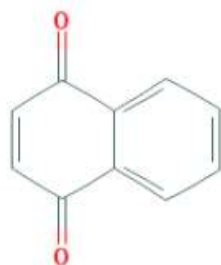


Figure 61 : Structure moléculaire du naphthalène-1,4-dione (source Pubchem, 2016)

Les naphtoquinones sont des molécules répandues au sein du règne Végétal. De nombreuses plantes sont utilisées pour les propriétés que leur confère cette catégorie de molécules, à savoir : des propriétés antibactériennes, insecticides et antifongiques. A certaines concentrations, ces molécules auraient également pour propriété de se comporter comme des agents allélopathiques²⁵ (Dicato et al., 2013).

III.3.2.3.1.1. La plumbagine

La plumbagine ou 5-hydroxy-2-méthyl-1,4-naphtoquinone est à l'instar de *Drosera rotundifolia*, la principale naphtoquinone active de l'extrait de *Dionaea muscipula*. Sa formule brute s'écrit $C_{11}H_8O_3$ et se représente au niveau moléculaire comme schématisé ci-dessous (figure 62) (Pubchem, 2016) :

²⁵ Agents permettant de favoriser ou de limiter le développement d'organismes avoisinants.

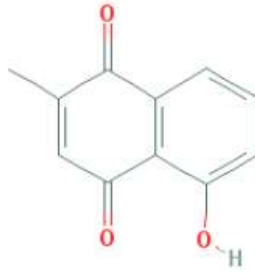


Figure 62 : Structure moléculaire de la plumbagine (source Pubchem, 2016)

Son nom dérive de la plante à partir de laquelle elle a été extraite : *Plumbago zeylanica* qui est un petit arbrisseau semi-grimpant dont les racines sont riches en plumbagine.

Suite à de nombreuses études et expériences, il a été montré que la plumbagine présentait des propriétés antioxydantes suffisamment importantes pour présenter un intérêt thérapeutique (Adhikari et al., 2004). La plumbagine présente également des propriétés anti-inflammatoires, bactéricides et fongicides (Dicato et al., 2013), des propriétés anticoagulantes, contraceptives, cardiotoniques et antiparasitaires (Pubchem, 2016), des propriétés antispasmodiques et antitussives (Okeyo, 2008), ainsi que des propriétés immunostimulantes et antiprolifératives sur les cellules malignes.

Concernant ces dernières propriétés qui sont parmi les plus importantes et qui justifient en grande partie l'efficacité et l'emploi de l'extrait Carnivora® dans les thérapies du même nom, plusieurs voies d'action ont pu être mises en évidence.

- La plumbagine agirait sur l'immunité innée. Des expériences menées *in vitro* ont montré que la plumbagine augmenterait l'activité de phagocytose des granulocytes neutrophiles. Ces cellules de la famille des phagocytes, se rendent sur les lieux de l'inflammation par chimiotactisme et vont venir englober les cellules anormales pour les détruire. Ceci se réalise par l'action destructrice d'enzymes, de molécules bactéricides et de radicaux libres. Par cette action, la plumbagine aurait pour vertu de stimuler le système immunitaire. (Kreher et al., 1989)
- La plumbagine agit également au niveau de l'activation de la prolifération cellulaire impliquant la protéine NF-κB.
Cette protéine est une hyperstructure intracellulaire composée de plusieurs sous-unités dont la plus importante est p65. Elle est généralement impliquée dans le processus inflammatoire au sein d'un organisme sain (dépourvu de cancer) ainsi que dans la réponse immunitaire (Checker et al., 2009).

Les éléments chimiques engendrant une inflammation et la prolifération cellulaire qui y est liée, sont déclenchés suite à l'activation de la protéine NF-κB par un stimulus (UV, cytokines, facteurs viraux, bactériens, stress etc.). Cette protéine est donc également impliquée dans la prolifération des cellules malignes chez un individu atteint de cancer. Lorsque la protéine NF-κB est stimulée par le facteur de nécrose tumorale (TNF), il s'ensuit une inhibition des messagers inhibiteurs de NF-κB (I-κB) qui sont lysés par le protéasome²⁶. La protéine activée va alors migrer du cytoplasme vers le noyau et agir comme facteur de transcription des gènes en liant sa sous-unité p65 à l'ADN intranucléaire. Ceci a pour effet d'activer l'expression des gènes et d'induire la prolifération cellulaire maligne.

La plumbagine agit donc au niveau de la voie d'activation de NF-κB en supprimant directement la liaison intranucléaire entre la sous-unité p65 et l'ADN, mais également en inhibant les facteurs induisant la lyse de I-κB (IKK sur la figure 63 par exemple), et ce afin de maintenir une inhibition de la protéine Nf-κB. La plumbagine permet donc de limiter la croissance cellulaire tumorale ainsi que l'angiogénèse propice au développement de métastases. (Ahn et al., 2006)

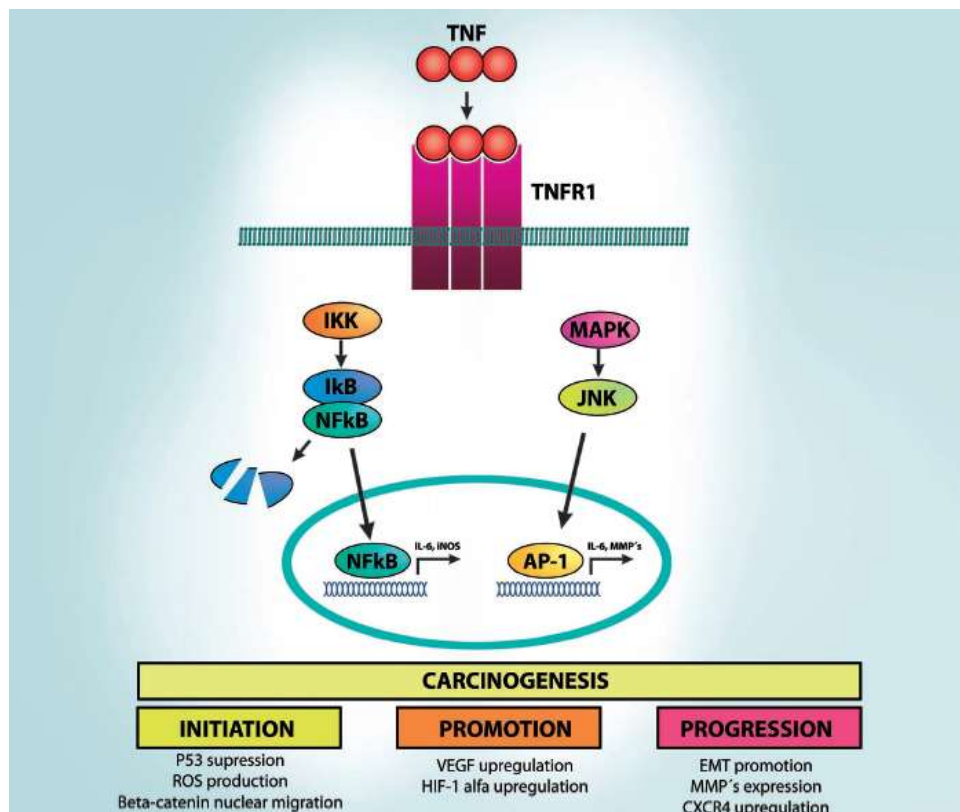


Figure 63 : Mécanisme de l'activation de la protéine cellulaire NF-κB et conséquence au niveau de la carcinogénèse (d'après Carvalheira et Osorio-Costa, 2013)

²⁶ Assemblage intracellulaire multiprotéique constitué de protéases qui vont dégrader les protéines mal assemblées ou dégradées.

- La plumbagine est une molécule également connue comme génératrice de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS²⁷), et ce par diminution du taux de glutathion (GSH), principal antioxydant cellulaire. Ces éléments oxygénés vont avoir pour effet d'entraîner des dommages cellulaires en oxydant certains composés (protéines, ADN...). Le mécanisme d'action de ces dérivés réactifs générés par la plumbagine n'a pas encore été totalement découvert. Cependant plusieurs éléments ont été mis en évidence ; on sait qu'ils ne vont pas agir directement en clivant les brins d'ADN pour empêcher la prolifération cellulaire, mais qu'ils vont plutôt entraîner des dommages au niveau cellulaire à plusieurs niveaux :
 - o Ces éléments réactifs de l'oxygène vont venir se fixer sur des composés cellulaires en particulier : Les topo-isomérases de type II. Les topo-isomérases sont des éléments cellulaires indispensables à la réplication de l'ADN, processus nécessaire à la prolifération des cellules. Lors de la réplication, les deux brins d'ADN s'enroulent et des forces de tensions peuvent apparaître, ce qui peut être un frein à ce processus. Afin d'éviter cela, les topo-isomérases sont mises à contribution. Ce sont des agents cellulaires qui vont « dérouler » les brins de l'ADN pour faciliter la réplication, en réalisant des coupures au sein d'un ou des deux brins de l'ADN : les topo-isomérases de type I ne lysent qu'un seul brin d'ADN tandis que les topo-isomérases de type II lysent les deux brins (Baltimore et al., 1999).

C'est sur cette seconde catégorie de topo-isomérase qu'agit la plumbagine : les dérivés réactifs de l'oxygène qu'elle va générer vont venir endommager et stabiliser le complexe clivage Topo II-ADN et ainsi empêcher la bonne réplication de l'ADN (Bigda et al., 2007).
 - o Les dérivés réactifs de l'oxygène vont également entraîner des dommages cellulaires en globalité, et ce par deux voies majeures :
 - La voie intrinsèque, par laquelle le stress oxydatif entraîne la perméabilité de la membrane mitochondriale des cellules cancéreuses. Ceci a pour effet l'activation des caspases qui sont des protéases déclencheuses de la mort cellulaire par destruction des éléments du noyau et du cytoplasme.

²⁷ Reactiv Oxygen Species

- La voie extrinsèque, par laquelle les dommages causés par les ROS vont augmenter le nombre et l'expression des récepteurs de mort cellulaire DR4 et DR5 présents à la surface de la cellule. Ces récepteurs vont alors accueillir le complexe TRAIL ou *Tumor-Necrosis-Factor Related Apoptosis Inducing Ligand* qui, en se liant à ceux-ci, va induire l'apoptose ou mort de la cellule cancéreuse par l'activation d'autres caspases. (Sun et McKallip, 2011) (Green et Tait, 2010)
- La plumbagine agit donc au sein du cycle cellulaire en lui-même. Mais elle agirait de manière préférentielle au sein de la phase de transition G2/M. La phase G2 du cycle cellulaire correspond à une phase de préparation où la cellule augmente de volume et synthétise des protéines avant d'entrer en phase de mitose, la phase M (figure 64). A ce stade précis, la plumbagine agit en augmentant l'expression de la protéine p53, qui est la protéine de protection cellulaire par référence. Cette protéine est une sentinelle qui permet de contrôler la prolifération cellulaire. Si une cellule présente une altération au sein de sa constitution ou est endommagée, la protéine p53 bloque sa croissance et permet sa correction ou bien le déclenchement de son apoptose. On considère que « plus de 50% des cancers humains résultent de l'altération du gène p53 » (INSERM, 2010) (Cho et al., 2006).

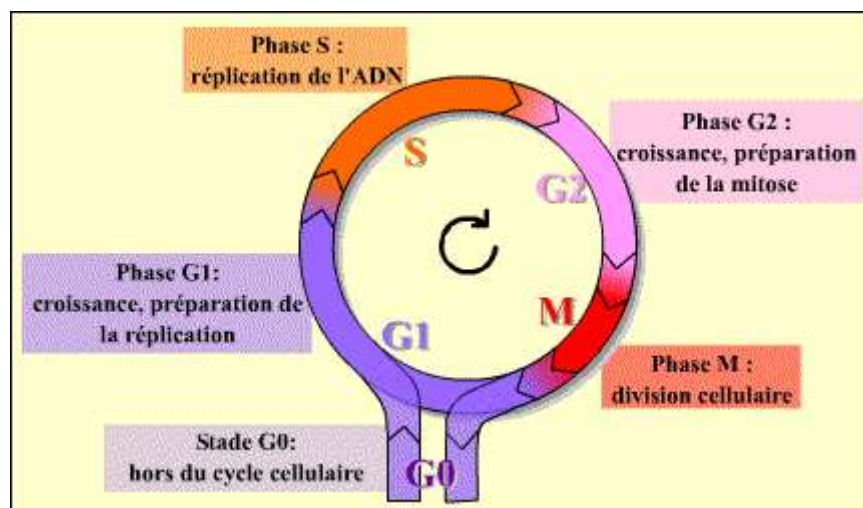


Figure 64 : Phases du cycle cellulaire (source Furelaud, 2004)

Cependant de nombreuses voies d'action antinéoplasique de la plumbagine seraient susceptibles d'avoir un impact sur les cellules saines, notamment la génération de ROS. Mais il a été démontré au sein de certaines études, sur des cellules cancéreuses de prostate humaine notamment, que la plumbagine déclenchait sélectivement l'apoptose des cellules tumorales et non des cellules saines. Il a été émis comme hypothèse que la plumbagine

ciblait certains biomarqueurs caractéristiques des cellules cancéreuses, comme PKCepsilon, une protéine kinase surexprimée dans certains cancers (le cancer de la prostate par exemple) (Aziz et al., 2008).

Par ailleurs, toutes ces propriétés permettant de stopper la prolifération des cellules cancéreuses n'agiraient pas de concert : il a été remarqué au fil des expériences que les voies d'actions anticancéreuses empruntées par la plumbagine variaient en fonction des cancers auxquels elle était confrontée, et surtout au sein desquels son action a été étudiée. Cependant, pour affirmer cela de manière concrète il est nécessaire de mener de plus larges investigations. (Dicato et al., 2013)

III.3.2.3.1.2. Les dérivés

(Bruneton, 2016) La plumbagine n'est pas la seule naphthoquinone présente au sein de l'extrait de *Dionaea muscipula*. Il existe six principaux dérivés de la plumbagine qui y sont mis en évidence : la 3-chloroplumbagine, l'hydroplumbagine-4-O-β-glucopyranoside, la drosérone (Kreher et al., 1990), la diomuscine, la diomuscipulone (Miyoshi et al., 1984), et la marinone.

Malheureusement, à ce jour très peu de ces molécules ont été étudiées afin de mettre en évidence leurs propriétés ainsi que leur mécanisme d'action. Seules la marinone ou 8,8'-biplumbagine et l'hydroplumbagine-4-O-β-glucopyranoside ont été décrites :

- La marinone est une naphthoquinone dont l'effet antibactérien et cytotoxique a été mis en évidence, mais pas son mécanisme d'action exact. Son activité a par ailleurs été démontrée comme insuffisante pour que la marinone puisse être utilisée en thérapie. (Chai et al., 2004)
- L'hydroplumbagine-4-O-β-glucopyranoside présente une activité sur la réponse immunitaire adaptative. Selon des expériences menées *in vitro*, elle augmenterait la prolifération des lymphocytes T qui induisent la lyse des cellules anormales et l'activation d'autres cellules immunitaires en fonction du taux de « pathogène » décelé. Ce dérivé de la plumbagine présente donc une activité immunomodulatrice (Kreher et al., 1989).

Quoi qu'il en soit, et concernant les autres dérivés, aucune étude ne prouve à ce jour que la drosérone est un « puissant piègeur de radicaux libres » comme le prétend *Carnivora Research International* (Carnivora Res. Int., 2009).

III.3.2.3.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés organiques polyphénoliques que l'on retrouve au sein de nombreux aliments et chez de nombreux végétaux ; principalement au niveau des organes jeunes. Leur structure moléculaire est constituée d'un noyau caractéristique : un noyau « chromone » ou 1,4-benzopyrone, correspondant à un dérivé du cycle pyrane possédant une fonction cétone et associé à un cycle benzénique (Bruneton, 2016).

Les flavonoïdes sont ainsi constitués de ce noyau chromone associé en position 2 à un cycle phényl, ce qui correspond au noyau « flavone » ou 2-phénylchromone de formule $C_{15}H_{10}O_2$ (figure 65).

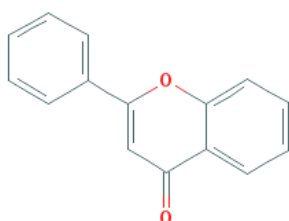


Figure 65 : Structure moléculaire du noyau « Flavone » (source Pubchem, 2016)

L'extrait de *Dionaea muscipula* est composé de trois flavonoïdes principaux : la quercétine, la myricétine et le kaempférol. Le plus important, le plus ubiquiste dans le monde végétal et également le plus étudié étant la quercétine.

Les flavonoïdes sont composés de différentes sous-catégories moléculaires qui sont caractérisées par des ajouts ou des suppressions de liaisons au noyau de base flavone. Il existe ainsi la sous-catégorie des « flavonols » où plusieurs liaisons hydroxyles phénoliques sont ajoutées au noyau flavone. L'un des principaux représentants de cette catégorie de flavonoïdes est le 3,3',4',5,7-pentahydroxy-2-phénylchromone ou quercétol de formule $C_{15}H_{10}O_7$, plus connu sous le nom de « quercétine » (figure 66).

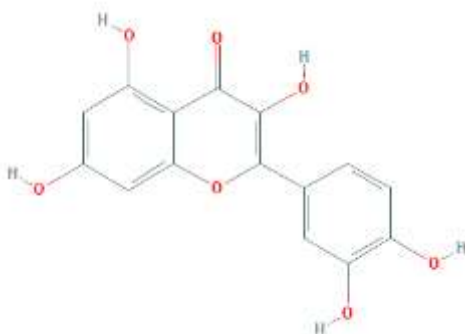


Figure 66 : Structure moléculaire du 3, 3', 4', 5, 7, -pentahydroxy-2-phénylchromone ou « quercétine » (source Pubchem, 2016)

La quercétine est une molécule plutôt répandue au sein du règne Végétal. Elle a fait l'objet de beaucoup d'études et présente des propriétés vasculoprotectrices, anti-inflammatoires et antioxydantes avérées. En agissant sur les radicaux libres, elle protège les phospholipides membranaires de leur action dévastatrice et permet ainsi d'éviter le vieillissement prématuré des cellules (De Andrade et al., 2010). Ces propriétés sont directement liées à l'activité antiproliférative sur les cellules cancéreuses qui lui est prêtée : la quercétine agirait de façon similaire à la plumbagine en bloquant l'activation de la protéine inflammatoire NF-κB et l'expression du facteur de nécrose tumoral (TNF). Elle agit également sur la phase de transition G2/M du cycle cellulaire (Karunagaran et al., 2010) (Bhaskar et al., 2011).

Les deux autres flavonoides présents au sein de l'extrait de *Dionaea muscipula* sont la myricétine et le kaempférol. Ils présentent eux-mêmes des propriétés antinéoplasiques : la myricétine agit en partie en bloquant la phase de transition G2/M au sein du cycle cellulaire et les topoisomérases de type II, tandis que le kaempférol agit en partie en diminuant l'expression de la protéine inflammatoire NF-κB et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), ce qui permet de diminuer l'angiogenèse et le risque de prolifération des cellules cancéreuses (Kuriyama et al., 2013) (Chen et al., 2012).

En ce qui concerne les autres molécules constitutives de l'extrait de *Dionaea muscipula*, on peut dire que : les acides aminés contribuent au bon fonctionnement de l'organisme en évitant une éventuelle carence qui pourrait affecter l'activité cellulaire, et les acides phénoliques, par leurs propriétés principalement antioxydantes, contribuent à protéger l'organisme d'un éventuel vieillissement cellulaire et d'un dysfonctionnement exacerbé.

III.3.2.4. Autres produits commercialisés

D'autres produits sont également commercialisés par la société *Carnivora Research International* et utilisés en complément des spécialités dérivées de l'extrait de *Dionaea muscipula* afin d'en potentialiser les effets. Il s'agit des produits « *Lymph drainage* » et « *DMSO* » (figure 67) :



Figure 67 : Flacons compte-gouttes de « *Lymph drainage* » et DMSO (Photographies personnelles)

- « *Lymph drainage* » : Il s'agit là d'une spécialité présentée sous forme liquide (eau déminéralisée et éthanol à 8%) dans un flacon compte-gouttes de 60 mL et composée de vingt-cinq souches homéopathiques :

Echinacea angustifolia 2DH, *Scrofularia nodosa* 2DH, *Baptisia tinctoria* 3DH, *Citrus limonum* 3DH, *Lobelia inflata* 3DH, *Phytolacca decandra* 3DH, *Pinus sylvestris* 3DH, *Teucrium scorodonia* 3DH, *Thuja occidentalis* 4DH, *Capsicum annum* 6DH, *Copper gluconate* 6DH, *Kalium muriaticum* 6DH, *Manganese gluconate* 6DH, *Aranea diadema* 8DH, *Arsenicum iodatum* 8DH, *Calcarea carbonica* 8DH, *Carbo vegetalis* 8DH, *Carpinus betulus flos* 8DH, *Centaurium umbellatum flos* 8DH, *Lachesis mutus* 8DH, *Larix decidua flos* 8DH, *Lymph* 8DH, *Thymus* 8DH, *Zincum gluconicum* 8DH, *Spleen* 12DH.

Ainsi on peut voir que ce complexe possède de nombreuses propriétés de par l'activité des souches qui le composent : stimulante du système immunitaire (*Echinacea angustifolia*, *Thymus*), antiproliférative cellulaire (*Arsenicum iodatum*, *Thuja occidentalis*, *Teucrium*), anti-infectieuse et anti-inflammatoire (*Aranea diadema*, *Phytolacca decandra*), stimulante du métabolisme (*Calcarea carbonica*), stimulante veineuse (*Carbo vegetalis*) et drainante des fluides et sécrétions (*Kalium muriaticum*).

Cependant on remarque que, hormis *Lymph* qui est une souche dérivée de l'organothérapie, peu d'éléments présents au sein de ce complexe disposent d'une activité drainante sur le système lymphatique. Ainsi il est émis une réserve sur cette hypothétique action drainante lymphatique proclamée par *Carnivora Research*

International. A la vue des diverses propriétés des souches homéopathiques présentes, il serait plus juste de qualifier ce complexe de « draineur des fluides de l'organisme » (*Carbo vegetalis* agissant sur le système circulatoire sanguin et *Kalium muriaticum* sur les sécrétions de l'organisme). Malgré tout, on observe que les principales souches agissant sur les fluides organiques ne sont pas présentes : *Apis mellifica* employée pour drainer les oedèmes liés aux inflammations, et *Natrum muriaticum* utilisée pour évacuer les surcharges hydriques.

De plus une seconde réserve est émise sur ce complexe (qui paraît déjà trop « complexe » de par le nombre important de souches qui le composent pour n'être utilisé que dans un cas en particulier), concernant la présence de souches antithétiques au sein de sa composition : c'est le cas pour *Calcarea carbonica*, pouvant être utilisée en cas d'affections ORL améliorées par le chaud, et *Lachesis mutus*, utilisable en cas d'intolérances ORL à la chaleur, ainsi que pour *Kalium muriaticum*, employée en cas d'affections s'aggravant par le froid, et *Thuja occidentalis* pouvant être employée en cas de symptômes neurologiques s'aggravant par la chaleur.

Dans l'ensemble, les propriétés de ces diverses souches semblent intéressantes pour la prise en charge de patients atteints de cancer, mais leur association au sein de ce complexe ne semble pas réellement pertinente dans l'objectif de drainer le système lymphatique.

- « DMSO » : Ce produit se présente sous la forme d'un flacon de 30 mL muni d'un compte-gouttes. Le DMSO ou Diméthyl-sulfoxyde est une molécule dérivée de la lignine qui est utilisée comme solvant organique dans l'industrie. Du fait de sa forte polarité, le DMSO présente la propriété de traverser les membranes biologiques, en particulier la barrière cutanée et les membranes cellulaires (Jarvis, 1997) (Pubchem, 2016). Il est ainsi utilisé en dermato-cosmétologie comme véhicule afin de faire pénétrer les principes actifs pharmaceutiques au niveau cutané. Il est donc principalement employé par la société *Carnivora Research International* comme vecteur de la spécialité Carnivora® pour en potentialiser les effets au niveau cellulaire. Par ailleurs, il présenterait également des effets anti-inflammatoires, antioxydants et antiprolifératifs sur les cellules cancéreuses qui lui seraient propres mais qui n'ont été démontrés qu'*in vitro* : Le DMSO agirait en partie en inhibant le facteur de nécrose tumorale (TNF), en augmentant l'expression de la protéine sentinelle p53 et en inhibant également la phosphorylation de la protéine-kinase JNK qui, altérée lors de la prolifération cellulaire tumorale, favorise le maintien de l'inflammation (Pubchem, 2016) (Bubici et Papa, 2014).

Cependant, et même si le DMSO commercialisé à des fins thérapeutiques est différent de celui employé comme solvant, il peut être toxique à forte dose et des mésusages peuvent apparaître. La FDA a d'ailleurs, à tort ou à raison, clos le dossier et mis fin aux études cliniques sur l'efficacité du DMSO suite à une suspicion d'effets indésirables (Maya, 1996).

III.3.2.5. Indications, pharmacologie et protocoles de l'extrait

III.3.2.5.1. Indications thérapeutiques

Selon l'entreprise *Carnivora Research International*, l'extrait de *Dionaea muscipula* peut s'employer pour la prévention ou le traitement en lui-même de nombreuses pathologies ; ces dernières sont d'ailleurs confirmées par le docteur et journaliste médical Morton Walker. La spécialité Carnivora® peut ainsi être employée en prévention ou dans le traitement de tumeurs malignes de tout type, de douleurs liées à ces cancers, de leucémie, et en cas de troubles immunitaires tels que des névrodermites diverses (lichen, prurit, eczéma...), mais aussi en cas de pathologies auto-immunes telles que la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, les polyarthrites chroniques et la sclérose en plaques. Le docteur Walker va même plus loin en annonçant, toujours selon les résultats obtenus par le docteur Keller, que la spécialité Carnivora® peut être utilisée en prévention de la maladie de Lyme (suite à une piqûre de tique) et même en cas de syndrome de l'immunodéficience acquise ou SIDA (Walker, 2003) (Rowen, 2004) (Rowen, 2009). Ces dernières affirmations sont cependant à mettre au conditionnel car il n'existe aucune étude réelle permettant à ce jour de justifier l'emploi d'un tel extrait végétal dans le traitement ou la prévention de telles pathologies.

III.3.2.5.2. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

III.3.2.5.2.1. Réaction de HERX et autres

En ce qui concerne les éventuels effets indésirables de la spécialité Carnivora®, la société *Carnivora Research International* répond par la négative de manière catégorique : « Il n'y a AUCUN effet indésirable associé à l'utilisation de Carnivora® » et ajoute même que Carnivora® est « [...] compatible avec le sang humain et animal et ne nuira pas à une seule cellule saine. » (Carnivora Res. Int., 2008).

Carnivora Research International note tout de même qu'une réaction secondaire au traitement, similaire lors des traitements de la maladie de Lyme ou de la syphilis, peut

survenir. Il s'agit de la réaction de Jarisch-Herxheimer ou « réaction de HERX ». Cette réaction pourrait survenir suite à l'utilisation trop rapide à des doses trop élevées de Carnivora® : elle est la conséquence d'une destruction rapide des mauvaises cellules, des bactéries ou des virus qui, en mourant, vont libérer des toxines en trop forte quantité dans la circulation sanguine et les tissus avoisinants. Ceci a pour effet l'exacerbation des symptômes de départ (Carnivora Res. Int., 2008) (Pelletier Devins, 2014). Ceci correspondrait aux toxicités décelées à des doses d'extrait de 200 à 400 mg/kg lors des études menées *in vivo* chez le rongeur. De ce fait la société américaine justifie son programme thérapeutique par une augmentation progressive des doses, afin de pallier cet éventuel effet indésirable.

Carnivora Research International précise également qu'une fatigue est possible une fois le traitement entamé. Si la fatigue est trop intolérable, il est préconisé de diminuer la dose de moitié ou de continuer la programme en n'augmentant les doses que tous les quinze jours au lieu de chaque semaine, et ce jusqu'à ce que les symptômes s'estompent (Informations délivrées par *Carnivora Research International* au sein d'une brochure explicative fournie avec les compléments alimentaires dérivés de Carnivora® : cf. Annexe 4.)

En accord avec ce qu'annonce la société américaine, il n'y a eu à ce jour, qu'un seul cas suspecté d'effet indésirable potentiel de la part de Carnivora® chez l'homme, du moins qui a été officiellement décrit. Recensé en Avril 2014, cela concernait un homme âgé d'une trentaine d'années atteint d'un lymphome Hodgkinien. Le patient aurait utilisé Carnivora® à hautes doses et, après plusieurs semaines de traitement, aurait développé une néphrite interstitielle aiguë. L'implication de Carnivora® dans la déclaration de cette atteinte rénale aurait été confirmée puisqu'après avoir stoppé la prise du complément alimentaire, les fonctions rénales se seraient améliorées (Moore et Ziolkowski, 2014). Les raisons de la survenue d'un tel effet indésirable n'ont pas pu être mises en évidence de manière concrète, mais on peut suspecter l'implication des acides aminés et surtout des flavonoïdes tel que la quercétine qui, à forte dose, pourrait engendrer des dommages au niveau rénal (WebMD, 2009).

III.3.2.5.2.2. Interactions médicamenteuses

Concernant les potentielles interactions médicamenteuses qui pourraient survenir, la société *Carnivora Research International* ne donne pas plus d'informations sur le sujet. Elle préconise cependant qu'il est absolument nécessaire « [...] de prendre le produit sous la surveillance d'un médecin ou d'un autre praticien. » (Carnivora Res. Int., 2008) s'il y a une prise concomitante d'autres médicaments.

Cependant, à la vue des propriétés moléculaires des différents composants actifs de l'extrait de *Dionaea muscipula*, on peut mettre en évidence certaines interactions à éviter :

- Les naphthoquinones, comprenant principalement la plumbagine et ses dérivés, présentent des propriétés anticoagulantes et cardiotoniques. Même s'il ne s'agit pas de contre-indications absolues mais plutôt d'associations à déconseiller, on peut déclarer qu'il est préférable d'éviter l'association de ce type de composés avec des anticoagulants, des anti-vitamines K, des antiagrégants plaquettaires, ainsi qu'avec des traitements antihypertenseurs. De telles associations doivent être contrôlées et surveillées par un médecin (Chen et al., 2003) (Pubchem, 2016).
- Les flavonoïdes, comprenant principalement la quercétine, présentent sensiblement les mêmes associations à éviter :
 - Ils peuvent potentialiser l'effet des anticoagulants et des antihypertenseurs, et sont donc à associer avec précaution et sous surveillance médicale.
 - D'autres interactions médicamenteuses impliquant la quercétine et les autres flavonoïdes existent et elles sont principalement liées à leurs propriétés anti-oxydantes. La quercétine pourrait interférer avec certaines molécules utilisées en chimiothérapie comme la doxorubicine et le cisplatine par exemple. Certaines études ont montré que la quercétine augmentait les effets bénéfiques de la doxorubicine dans certains cancers, tandis que d'autres ont démontré une diminution des effets du cisplatine liée à l'emploi de quercétine (Ehrlich, 2015) (WebMD, 2009). Il est donc primordial d'en référer à un oncologue si une telle association est envisagée.
 - La quercétine présenterait également une interaction avec certains antibiotiques : elle diminuerait l'efficacité des fluoroquinolones. Par ailleurs, elle serait inductrice enzymatique et accélérerait donc l'élimination de plusieurs médicaments. Ceci entraîne une diminution de l'effet escompté de ces derniers, ainsi qu'une augmentation de leurs effets indésirables (Ehrlich, 2015) (WebMD, 2009).

III.3.2.5.2.3. Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de la spécialité Carnivora® sont liées aux effets indésirables de ses principales molécules actives.

Il est donc préférable d'éviter à tout patient atteint de pathologies liées à la coagulabilité sanguine ou de pathologies cardiaques, l'emploi de ce complément alimentaire (notamment du fait de la présence de plumbagine, d'acide salicylique et d'acide coumarique). Cela ne peut être envisagé que sous une surveillance médicale.

Par ailleurs comme décrit précédemment, il est préférable de déconseiller l'emploi de composés constitués de quercétine, et donc de Carnivora[®], à toute personne atteinte de dysfonctionnements rénaux.

Une des principales contre-indications que la société *Carnivora Research International* a mis en évidence concerne les femmes enceintes ou allaitantes. En l'absence d'études concrètes à ce sujet, il est préférable d'éviter l'utilisation de Carnivora[®] lors d'une grossesse et ce quel que soit son stade. Il en va de même pour la question de l'allaitement. Ceci peut également se confirmer par le fait que la plumbagine présente des propriétés contraceptives. Par mesure de précaution, il est donc préférable d'écarter ce complément alimentaire dans ce type de situation (Carnivora Res. Int., 2008) (Pubchem, 2016).

De même, en l'absence de toute étude clinique, il est préférable de ne pas utiliser la spécialité Carnivora[®] chez l'enfant. Elle conviendrait cependant sous toutes ces formes, aux patients végétariens, végétans, et diabétiques.

III.3.2.5.3. Programmes d'utilisation de Carnivora[®]

Plusieurs programmes d'emploi de la spécialité Carnivora[®] ont été établis par la société *Carnivora Research International*. Il existe ainsi trois programmes A1, A2, et B dont le suivi rigoureux dépend de la pathologie impliquée et du niveau d'affection du système immunitaire (Informations fournies par *Carnivora Research International* au sein d'une brochure explicative accompagnant les spécialités dérivées de Carnivora[®]) :

- **Programme A1** : Ce programme est à suivre en prévention d'une baisse du système immunitaire, lors d'une période hivernale afin d'éviter, par exemple, la contraction de plusieurs pathologies de saison. Il est également indiqué dans toute autre situation n'impliquant pas nécessairement une pathologie, ainsi qu'en post-guérison pour maintenir un bon fonctionnement de l'organisme et ce afin de « rester en forme ».
 - Chaque semaine, du lundi au samedi : Prendre une gélule de Carnivora[®] trois fois par jour en dehors ou au cours des repas ; une le matin, une l'après-midi, et une en soirée.
 - Le dimanche correspond au jour de repos, sans prise de Carnivora[®].

- **Programme A2** : Ce programme est à suivre si une affection du système immunitaire précoce ou de niveau intermédiaire est en cours. Il peut s'agir de névrodermites débutantes comme de l'eczéma ou d'autres rashes cutanés, de carences vitaminiques, d'infection herpétique, de tumeurs bénignes, ou encore dans les premières phases d'infection propices au développement de la maladie de Lyme.
 - o **Phase croissante** : 1 mois de traitement, chaque semaine du lundi au samedi, excepté le dimanche :
 - Semaine 1 : Prendre une gélule le matin, une l'après-midi, et une en soirée.
 - Semaine 2 : Prendre deux gélules le matin, deux l'après-midi, et deux en soirée.
 - Semaine 3 : Prendre trois gélules le matin, trois l'après-midi, et trois en soirée.
 - Semaine 4 : Prendre quatre gélules le matin, quatre l'après-midi, et quatre en soirée.

Si la spécialité *Lymph drainage* est employée en association avec Carnivora[®], il est nécessaire de l'utiliser à hauteur d'un compte-goutte rempli pour environ 100 mL d'eau embouteillée ou filtrée et ce, avec chaque prise de Carnivora[®], semaine par semaine.

Après la quatrième semaine de traitement, il serait nécessaire de continuer à prendre quatre gélules de Carnivora[®] trois fois par jours jusqu'à obtention des résultats escomptés. Ceux-ci doivent être perçus après huit semaines de traitement au moins.

- o **Phase décroissante** : Une fois les objectifs atteints après x semaines (la semaine x se traduisant par une prise de quatre gélules de Carnivora[®] trois fois par jour), il est nécessaire de diminuer progressivement la dose de Carnivora[®], une semaine à la fois :
 - Semaine $x+1$: Prendre trois gélules le matin, trois dans l'après-midi, et trois en soirée.
 - Semaine $x+2$: Prendre deux gélules le matin, deux l'après-midi, et deux en soirée.
 - Semaine $x+3$: Prendre une gélule le matin, une l'après-midi, et une en soirée.
- o **Phase de maintien** : Phase qui correspond au programme de type A1 : afin d'éviter une éventuelle récurrence, il serait nécessaire de continuer à prendre une gélule de Carnivora[®] trois fois par jour du lundi au samedi.

- **Programme B** : Ce programme est à suivre en cas d'affections sévères et importantes du système immunitaire. Cela peut correspondre à des tumeurs et cancers de tout type, à des maladies auto-immunes (Maladie de Crohn, sclérose en plaques, rectocolite hémorragique, polyarthrites), ainsi qu'à tout autre affection chronique du système immunitaire (maladie de Lyme...).

Ce programme emploie l'extrait liquide de Carnivora[®] associé aux spécialités *Lymph drainage* et DMSO. Chaque prise est à diluer dans environ 100 mL d'eau filtrée ou embouteillée, à raison de trois fois par jour ; une prise le matin, une l'après-midi, et une en soirée.

- o **Phase croissante :**

- **Semaine 1** : Prendre cinq gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage*, et une goutte de DMSO.
 - Dimanche 1 : Prendre trois gélules de Carnivora[®] en trois prises.
- **Semaine 2** : Prendre dix gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage*, et trois à quatre gouttes de DMSO.
 - Dimanche 2 : Prendre six gélules de Carnivora[®] en trois prises.
- **Semaine 3 et 4** : Prendre quinze gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage*, et cinq à six gouttes de DMSO.
 - Dimanche 3 et 4 : Prendre neuf gélules de Carnivora[®] en trois prises.
- **Semaine 5** (puis toutes les cinq semaines) : arrêt de Carnivora[®] extrait fluide, et prendre neuf ou douze gélules de Carnivora[®] par jour réparties en trois prises, associées à deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage* et à cinq à six gouttes de DMSO dans 100 mL d'eau, trois fois par jour également.
 - Dimanche 5 (puis toutes les cinq semaines) : jour de repos.
- **Semaine 6** : Prendre vingt gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage* et cinq à six gouttes de DMSO.
 - Dimanche 6 : Prendre douze gélules de Carnivora[®] en trois prises.

- Semaine 7 : Prendre vingt-cinq ou trente gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage* et cinq à six gouttes de DMSO.
 - Dimanche 7 : Prendre douze gélules de Carnivora[®] en trois prises.
- **Phase décroissante** : Une fois l'absence de symptômes ou les objectifs atteints après x semaines de traitement (La semaine x se traduisant par la prise de vingt-cinq ou trente gouttes de Carnivora[®] extrait fluide) il est nécessaire de commencer à diminuer la prise des différents produits.
 - Semaine x+1 : Prendre vingt gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage*, et cinq à six gouttes de DMSO.
 - Dimanche x+1 : Prendre neuf gélules de Carnivora[®] en trois prises.
 - Semaine x+2 : Prendre quinze gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage*, et quatre à cinq gouttes de DMSO.
 - Dimanche x+2 : Prendre six gélules de Carnivora[®] en trois prises.
 - Semaine x+3 : Prendre dix gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage*, et deux à trois gouttes de DMSO.
 - Dimanche x+3 : Prendre trois gélules de Carnivora[®] en trois prises.
 - Semaine x+4 : Prendre cinq gouttes de Carnivora[®] extrait fluide, deux compte-gouttes remplis aux $\frac{3}{4}$ de *Lymph drainage*, et une à deux gouttes de DMSO.
 - Dimanche x+4 : Prendre trois gélules de Carnivora[®] en trois prises.
- **Phase de maintien** : Une fois les objectifs atteints et afin d'éviter une éventuelle récurrence, il serait nécessaire de maintenir la dose de Carnivora[®]. Il est donc nécessaire de commencer par prendre une gélule de Carnivora[®] trois fois par jour pendant une semaine (Le dimanche étant un jour de repos), puis d'augmenter jusqu'à trois gélules de Carnivora[®] en trois prises journalières.

III.3.2.6. Discussion

III.3.2.6.1. L'intérêt de Carnivora® : une efficacité avérée ?

Afin de justifier l'emploi de l'extrait de *Dionaea muscipula* dans ce type de pathologies, la société *Carnivora Research International* se base sur des témoignages de patients et sur des observations effectuées par certains médecins, dont voici quelques exemples.

La plupart de ces opinions nous ont été adressées directement par la société *Carnivora Research International*, suite à des e-mails leur demandant de plus amples informations concernant la spécialité Carnivora® et envoyés le 16/04/2014 et le 05/01/2016:

- Le docteur Robert Jay Rowen raconte qu'un jour une femme âgée de 81 ans et atteinte d'un cancer du poumon inopérable tout juste diagnostiqué est venue à son cabinet. Ce médecin lui aurait suggéré une dose de Carnivora® à administrer par nébulisation. En quelques mois, la tumeur aurait rétrécie, ne serait jamais revenue, et son oncologue, étonné, aurait même déclaré qu'elle était finalement guérie de son cancer (Rowen, 2004).
- Un certain docteur D. aurait pris en charge un patient déclarant avoir « [...] un cas typique de parasitisme sévère (diagnostiqué comme étant une Giardiose) avec gonflement du ventre, selles molles, fatigue intense etc. » Il aurait déclaré : « Carnivora® a été un message de Dieu pour moi. J'ai immédiatement ressenti une différence. Je l'ai pris pendant huit semaines, trois à quatre fois par semaine. Je me suis complètement rétabli avec Carnivora® uniquement et je suis maintenant débarrassé des parasites. ». Le docteur D. recommandait malgré tout de prendre trois capsules, trois fois par jour associé à l'extrait fluide, à raison d'un flacon toute les deux semaines, car certains parasites pouvaient s'avérer plus difficiles à traiter (Rowen, 2004). Ce type de pathologie ne fait cependant pas partie des indications premières de Carnivora®. On peut donc considérer que cette indication a été basée sur l'action immunostimulante de l'extrait, et ce dans le but d'éliminer un élément étranger, ainsi que sur les propriétés nématocides de la plumbagine.
- Autre cas particulier ; un naturopathe du Minnesota aurait été mordu par une tique et aurait développé un érythème cutané migrant en forme d'œil de bœuf sept jours après la morsure. Il aurait pris Carnivora® à raison de dix capsules en une journée. L'éruption cutanée aurait disparu en un jour et demi après la prise et il n'aurait jamais

développé de complications liées à la maladie de Lyme. Il aurait tout de même continué le traitement pendant un mois encore (Rowen, 2004).

- Un autre médecin, le docteur Kenner, aurait également fait lui-même l'expérience de Carnivora[®]. Il décrit le cas qu'il a observé comme relevant du miracle. Une femme, infectée par *Trichomonas vaginalis*, et contre lequel aucun traitement conventionnel ni naturel ne s'était avéré efficace, aurait pris Carnivora[®] sous forme d'extrait liquide. En trois jours le médecin aurait observé une éradication totale du parasite. Le docteur Kenner aurait d'ailleurs placé Carnivora[®] comme traitement de première intention dans le cas de vaginoses, suite à d'autres « miracles » du même type. Etonné par les propriétés de ce produit, il aurait alors expérimenté Carnivora[®] en application intravaginales sur des lésions cervicales précancéreuses : dans chacun des cas, Carnivora[®] serait parvenu à réduire la sévérité des lésions (Rowen, 2004).

- Joanne Fiola, une patiente de 58 ans atteinte d'une infection bronchique sévère non répondante aux thérapies conventionnelles et d'une obstruction au niveau d'une carotide qui entraînait de fortes douleurs, aurait pris Carnivora[®] qui aurait provoqué un soulagement immédiat. La douleur aurait disparu, et en l'espace de trois semaines, l'infection également. Un examen Doppler aurait par ailleurs confirmé la complète disparition de l'obstruction carotidienne (Rowen, 2009).

- Le docteur Robert Jay Rowen décrit un autre cas particulier : celui d'une patiente atteinte d'un cancer des ovaires en phase terminale. Un des principaux marqueurs tumoraux, le CA-125 était de 79 le 17 janvier 2005. Le 28 mars de la même année, il aurait été de 1,57 après onze jours d'utilisation de Carnivora[®]. Cependant la patiente n'aurait pas continué le protocole. Le docteur Rowen précise qu'une fois les constantes biologiques stabilisées, il est nécessaire de continuer avec un programme élevé (15 capsules par jour) sur deux mois ou plus avant de débiter le maintien de la dose par Carnivora[®] (3 à 6 capsules par jour). Le programme ayant été arrêté trop tôt par la patiente en question, le cancer serait revenu (Rowen, 2009).

La société *Carnivora Research International* et le docteur Walker donnent de nombreux exemples de ce type de guérison par l'emploi de Carnivora[®], mais aucun n'est vérifiable par une source fiable.

Le plus flagrant est celui sur lequel *Carnivora Research International* base son appui marketing, et qui concerne le président des Etats-Unis Ronald Reagan. Ce dernier, atteint en

1985 d'un polype au niveau de l'intestin aurait subi une excision chirurgicale d'une partie de son côlon. Il se serait ensuite rendu en Allemagne pour prendre Carnivora® en prévention de potentielles métastases. Aucune métastase ne serait alors apparue. L'ancien président des Etats-Unis aurait même pris Carnivora® jusqu'au diagnostic de sa maladie d'Alzheimer en 1994 (Walker, 2003).

Cependant l'excision d'une partie du côlon du président Ronald Reagan ne permet pas de justifier l'efficacité de Carnivora®, étant donné que l'extrait lui aurait été administré après l'éradication du cancer par opération chirurgicale. De plus, de nombreux écrits retracent le parcours de santé difficile de l'ancien président. Or, il s'avère qu'en 1987 deux autres polypes ont été décelés dans l'autre partie de son côlon, ainsi qu'un carcinome basocellulaire au niveau de son nez ; tous trois ont été traités par chirurgie, et n'auraient pas dû survenir, à en croire l'efficacité de Carnivora® (Bumgarner, 1994). Sachant cela, on ne peut que s'interroger sur la fiabilité des autres exemples de l'intérêt thérapeutique de Carnivora®.

On ne peut donc à ce jour pas confirmer une réelle efficacité thérapeutique de la part de l'extrait de *Dionaea muscipula* dans le traitement de toutes ces pathologies comme le clament *Carnivora Research International* et le docteur Walker. Même s'il est avéré que les molécules constitutives de l'extrait de *Dionaea muscipula* présentent des propriétés antioxydantes et antiprolifératives sur les cellules cancéreuses, il est actuellement impossible de confirmer avec sûreté que l'extrait permet de soigner de telles pathologies. Clamer le contraire pourrait avoir des conséquences néfastes sur la santé des patients en l'absence d'étude concrètes. Il est donc préférable d'utiliser Carnivora® en complément des traitements conventionnels.

III.3.2.6.2. Avantages sur les anticancéreux

L'efficacité de Carnivora® dans le traitement des cancers n'est donc pas confirmée : du moins pas en tant que traitement unitaire dans la prise en charge de ce type de pathologies. Quoiqu'il en soit, l'avantage non négligeable de ce complément alimentaire par rapport aux principaux traitements anticancéreux actuellement utilisés, est qu'il est dépourvu de « réels » effets indésirables. Il est décelé de nombreux effets de ce type en fonction du traitement employé (INC, 2015) :

- Chimiothérapie : les molécules et les mécanismes d'action sont multiples. Autant que leurs effets indésirables qui peuvent se traduire par : une chute des cheveux, des nausées et vomissements fréquents, des diarrhées, une fatigue intense, une musculature,

une hypersensibilité, des pertes de sensations aux extrémités, des douleurs musculaires et articulaires, et des troubles cardiaques.

- Radiothérapie : les effets secondaires se présentent principalement au niveau de la zone irradiée, tels qu'un érythème cutané, des douleurs, une gêne à la déglutition, des nausées, vomissements et une fatigue.
- Hormonothérapie : cette technique est principalement utilisée en cas de cancer hormonaux-dépendants. Certains effets indésirables peuvent survenir tels que des bouffées de chaleur, des métrorragies, des kystes aux ovaires, une prise de poids, des pertes vaginales, des douleurs articulaires, une fatigue et une chute des cheveux.

Par ailleurs après plusieurs études, il a été démontré que les principales molécules constituant l'extrait de *Dionaea muscipula* présentaient principalement une activité supérieure voire potentialisatrice des traitements classiquement utilisés en chimiothérapie :

- Une expérience employant la plumbagine sur des souris atteintes de leucémie myéloïde a été menée. Elle a démontré que l'injection intra-péritonéale de plumbagine à raison de 2mg/kg de poids corporel par jour et ce pendant trois semaines consécutives aurait donné lieu à une réduction du volume de la tumeur de 65% environ. De plus, aucune des souris traitées n'aurait présenté de perte de poids, de lésions tissulaires, ou de changement de comportement, comme il a été observé chez les souris traitées par la doxorubicine à raison de 1mg/kg trois fois par semaine (Lu et Xu, 2010).
- Une autre expérience a été menée sur des cellules cancéreuses oesophagiennes humaines *in vitro* afin d'observer les effets de la quercétine associée au 5-fluorouracile (5-FU). Les résultats ont démontré que la quercétine en combinaison du 5-FU, a inhibé de manière significative la croissance et a stimulé l'apoptose des cellules cancéreuses, en comparaison à son activité et à celle du 5-FU employés seuls. L'équipe qui a mené l'expérience conclut même en suggérant qu'une inclusion de la quercétine dans le traitement classique par 5-FU serait une stratégie thérapeutique efficace contre le cancer de l'œsophage (Chuang-Xin et al., 2012).

Malgré tout, du fait de l'inhibition de certaines thérapies (cisplatine par exemple) et de la potentialisation d'autres (5-FU et doxorubicine par exemple), l'utilisation de cet extrait végétal doit toujours être contrôlée et surveillée par le corps médical.

III.3.2.6.3. Avenir et nouveautés

Le complément alimentaire Carnivora[®] composé de l'extrait végétal de *Dionaea muscipula* présente donc certains points obscurs qui nécessitent d'être éclaircis pour confirmer son efficacité thérapeutique comme traitement anticancéreux, notamment en ce qui concerne les études menées sur l'homme. Cependant de plus en plus d'études sont menées sur l'animal et sur des cellules humaines en laboratoire pour justifier de la potentielle action anticancéreuse des principales molécules actives qui le constituent ; il s'avère que la plupart sont concluantes. Dans un contexte thérapeutique alarmant concernant la prise en charge des cancers, il est plus que nécessaire de trouver de nouvelles méthodes thérapeutiques. Carnivora[®], de par ses composés actifs en est une. Mais beaucoup de choses restent à accomplir en attendant que les thérapies par la plumbagine et la quercétine se démocratisent.

Quoi qu'il en soit, la société *Carnivora Research International* ne compte pas en rester là puisqu'en mars 2016, elle a annoncé le lancement d'une « Division animale » au sein de son groupe qui devrait voir le jour d'ici un an (Carnivora Res. Int., 2010). La diversification de la spécialité au règne animal viendra peut-être aider la spécialité Carnivora[®] et ses principaux constituants actifs à se démocratiser au sein des traitements anticancéreux déjà employés chez l'homme.

CONCLUSION

Les plantes carnivores sont des végétaux particuliers qui sont de plus en plus étudiés. En effet, on remarque que chaque année de nouvelles espèces sont découvertes : la dernière en date étant *Drosera magnifica*, une *Drosera* géante poussant en buisson et découverte au Brésil en 2015. Ceci montre que les plantes carnivores sont en constante évolution au sein de leur biotope. Elles s'adaptent aux diverses conditions qui leur sont imposées et développent en conséquence de multiples stratégies leur permettant de survivre et de subsister dans un environnement naturel hostile. Cela va des pièges les plus primitifs, à l'instar de celui développé par l'espèce du genre *Triphyophyllum* qui est passif et n'est activé que dans certaines conditions, aux pièges actifs les plus évolués caractérisés par une étonnante rapidité de capture, comme on les retrouve chez les espèces *Utricularia vulgaris* et *Dionaea muscipula*. L'ingéniosité de ces végétaux a donc évolué au cours du temps, mais leur emploi en thérapie également. Les recherches complémentaires effectuées au fil des années suite à l'utilisation de ces plantes par nos ancêtres, ont mis en évidence certaines molécules dotées d'une efficacité thérapeutique avérée : il s'agit notamment de naphthoquinones telles que la plumbagine et ses dérivés.

Malgré cela, les derniers reliquats de l'utilisation des plantes carnivores et de ces molécules actives ne sont disponibles en France que sous forme homéopathique. Et même si trois espèces seulement sont encore utilisées de nos jours à l'officine, les prescriptions et les demandes effectuées auprès du pharmacien ne concernent en globalité que *Drosera rotundifolia* dans le traitement du réflexe tussigène. L'emploi des autres espèces se voit réduit, et celles-ci seront peut-être amenées à disparaître des officines dans les années futures ; c'est déjà le cas pour la souche *Nepenthes*, pour laquelle les principaux laboratoires font actuellement face à des difficultés de fabrication et donc d'approvisionnement des pharmacies.

Cependant, contrairement à cet usage plus « traditionnel » des plantes carnivores, de nouveaux aspects thérapeutiques émergent du fait de leur formidable fonctionnement physiologique et de l'intérêt médical que peuvent comporter leurs principales molécules actives. C'est dans un contexte critique concernant l'efficacité des traitements actuels utilisés en majorité dans des pathologies lourdes, cancéreuses notamment, que ce type d'alternative thérapeutique a émergé. Ainsi les plantes carnivores suscitent un regain d'intérêt à travers l'élaboration de nouvelles techniques expérimentales dans la production de protéines recombinantes qui sont utilisées dans de nombreuses pathologies. Cette technologie, développée par la société *Plant Advanced Technologies* dispose d'avantages non négligeables en terme d'éthicité et de productivité par rapport aux techniques déjà existantes

employant d'autres végétaux et des animaux. Le laboratoire nancéien est déjà en plein essor puisque plusieurs contrats ont été signés, notamment avec des firmes pharmaceutiques. Concernant les pathologies cancéreuses, même si « *The War on Cancer* » est bel et bien perdue, les Etats-Unis emploient toujours les plantes carnivores dans ce domaine de manière officieuse et non reconnue. Carnivora[®] faisant preuve d'un important marketing de la part de la société *Carnivora Research International*, mettre en évidence les affirmations infondées ne fut pas chose aisée ; elles furent, pour certaines, remises en question par la FDA. Nous avons donc décrypté point par point au sein de cette thèse, toutes les données connues concernant cet extrait végétal. Ainsi, en se basant sur certaines données expérimentales fiables, nous avons pu démontrer que Carnivora[®] présente un intérêt indéniable dans les pathologies cancéreuses, notamment du fait de la présence de plumbagine et de dérivés au sein de sa composition. *A contrario*, Carnivora[®] se doit toujours d'être employé en association aux traitements actuels et sous surveillance médicale.

Dans les années futures, d'autres études seront probablement menées afin de confirmer les techniques déjà existantes qui emploient les plantes carnivores. Elles permettront assurément de développer davantage cet axe thérapeutique qui n'en est qu'à ses balbutiements, mais qui s'avère déjà très prometteur.

BIBLIOGRAPHIE

- ADHIKARI S., DEVASAGAYAM TP., TILAK JC. *Antioxydant properties of Plumbago zeylanica, an Indian medicinal plant and its active ingredient, plumbagin. Redox Report*, 2004, 9(4), pp. 219-227.
- AGAMBEN G. *Signatura rerum : sur la méthode*. Librairie philosophique J. Vrin. Ed. Paris, 2008, 137p.
- AHN KS., AQQARWAL BB., ICHIKAWA H., SANDUR SK., SETHI G. *Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphtoquinone) suppresses NF-kappaB activation and NF-kappaB-regulated gene products through modulation of p65 and IkappaBalpha kinase activation, leading to potentiation of apoptosis induced by cytokine and chemotherapeutic agents. The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(25), pp. 17023-17033.
- ALLAIN P. Interféron. In : *Les médicaments*, 3ème Ed. [en ligne], 2005 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/cytokine6.php>
- ALMENARA DP., FRITSCH PW., LAMBERS H., OLIVIERA RS., PEREIRA CG., WINTER CE. *Underground leaves of Philcoxia trap and digest nematodes. PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)* [en ligne], 2012, 109(4), pp. 1154-1158 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur: <http://www.pnas.org/content/109/4/1154.full>
- AMBROSI P. Biotechnologie : BASF séduit par les « plantes à traire ». *Les Echos* [en ligne], 2015 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : http://www.lesechos.fr/12/06/2015/LesEchos/21957-106-ECH_biotechnologie---basf-seduit-par-les---plantes-a-traire--.htm
- De ANDRALE GM., CARVALHO KM., de CASTRO BRITO GA., de MELO TS., MORAIS TC., RAO VS., SANTOS FA. *The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. Biological and pharmaceutical bulletin*, 2010, 33(9), pp. 1534-1539.

- APOLLODORE. Les premières divinités. In : BARTELLI U. Trad. *La Bibliothèque* [en ligne]. 2001, I(3), pp. 1-7 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : http://ugo.bratelli.free.fr/Apollodore/Livre1/I_1_1-7.htm
- ARNAUD P., BODIGUEL J., BROSSE N., JAMART B. *Chimie organique*. 17^{ème} édition. Dunod Ed. Paris, 2004, 710 p.
- AUBRY R. *Dionaea muscipula*. *Dionée* [en ligne], 1984, n°1, (Page consultée le 08/07/2015). Disponible sur : http://dionee.gr.free.fr/bulletin/txt/d_01_d.htm
- AUBRY R. *Sarracenia purpurea*. *Dionée* [en ligne], 1986, n°8, (Page consultée le 17/05/2016). Disponible sur : http://dionee.gr.free.fr/bulletin/txt/d_08_c.htm
- AUGSTEIN R. Ed. *Ungewisses raunen*. *Der Spiegel* [en ligne], 1985, n°29, pp. 137-139 (Page consultée le 16/02/2016). Disponible sur : <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-13515206.html>
- AU JARDIN. La sphaigne [en ligne]. 2006 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.aujardin.info/fiches/sphaigne.php>
- AZIZ M.H., DRECKSCHMIDT M. E., VERMA A. *Plumbagin, a medicinal plant-derived naphthoquinone, is a novel inhibitor of the growth and invasion of hormone-refractory prostate cancer*. *Cancer research*, 2008, 68(21), pp.9024-9032.
- BAFFRAY M., BRICE F., DANTON P. *Les plantes carnivores de France : Histoire, botanique, usages, florules*. Sequences Ed. Aigre, 1985, 136 p.
- BALTIMORE D., BERK A., DARNELL J., LODISH H., MATSUDAIRA P., ZIPURSKY SL. *The role of Topoisomerase in DNA replication*. In : *Molecular Cell Biology*. 4^{ème} édition, W. H. Freeman and Co. Ed. 1999, 1296 p.
- BARTHLOTT W., POREMBSKI S., SEINE R., THEISEN I. *Plantes carnivores : Biologie et culture*. Belin Ed. Paris, 2008, 249 p.
- BERTOLLA F. Conjugaison triparentale. In : Université de Lyon I [en ligne], 2015 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=5080416>

- BEZY S. La carnivorie : l'attraction [en ligne], 2016 (Page consultée le 19/10/2016). Disponible sur : <http://pinguicula.pagesperso-orange.fr/index.htm>
- BHASKAR S., HELENA A., SHALINI V. *Quercetin regulates oxidized LDL induced inflammatory changes in human PBMCs by modulating the TLR-NF- κ B signaling pathway*. *Immunobiology*, 2011, 216(3), pp. 367-373.
- BIGDA J., GWIZDEK-WISNIEWSKA A., KAWIAK A., LOJKOWSKA E., MARCZAK L., PIOSIK J., STASILOJC G., STOBIECKI M. *Induction of apoptosis by plumbagin through reactive oxygen species-mediated inhibition of topoisomerase II*. *Toxicology and applied pharmacology*, 2007, 223(3), pp. 267-276.
- BITEAU F. Production de protéines recombinantes par des plantes carnivores génétiquement transformées : Application à *Drosera rotundifolia* et transfert de la technologie à *Nepenthes alata* [en ligne]. Thèse de doctorat de l'INPL : Sciences agronomiques. Ecole doctorale RP2E : UMR INPL (ENSAIA) – INRA 1121 Agronomie et Environnement, 2009, thèse confidentielle jusqu'au 14 mai 2014, 344 p. (Consultée le 05/05/2016). Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/INPL_T_2009_BITEAU_F.pdf
- BITEAU F., BOURGAUD F., FEVRE J.-P., GONTIER E. Procédé de production de protéines recombinantes au moyen de plantes carnivores. Brevet WO 2008/040599 A1. 29-08-2007 (Page consultée le 09/05/2016). Disponible sur : <http://www.google.com/patents/WO2008040599A1?cl=fr>
- BLONDEAU G. *Les plantes carnivores : Espèces et variétés, culture et reproduction, prévention et traitement des maladies*. De Vecchi Ed. Paris, 2011, 160 p.
- BOIRON. Spécialités : Liste des principes actifs [en ligne], 2010 (Page consultée le 17/05/2016). Disponible sur : http://www.boiron.fr/Nos-produits/Medicaments-homeopathiques#spot_promo_878
- De BOMARE V. *Drosera rotundifolia*. Dictionnaire raisonné universel d'Histoire Naturelle [en ligne], 1776. In : Dionée, 1987, n°11 (Page consultée le 17/05/2016). Disponible sur : http://dionee.gr.free.fr/bulletin/txt/d_11_d.htm

- BONNIER G., de LAYENS G. Tableaux synoptiques des plantes vasculaires de la Flore de la France. In : *La Végétation de la France*. Paul Dupont Ed. Paris, 1894, tome 1, p.39.
- BOTANIC. *Paphiopedilum* américain [en ligne]. 2016 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.botanic.com/deco/les-produits/plantes-d-interieur/orchidees/orchidee-paphiopedilum/845999>
- BOUBLIK Y. Production de protéines recombinantes. In : UMS BioCampus, Montpellier [en ligne], 2013 (Page consultée le 09/05/2016). Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/plasmides/>
- BOULAY J. Les *Nepenthes*. *Dionée* [en ligne], 1997, n°38 (Page consultée le 01/12/2015). Disponible sur : <http://encyclo.free.fr/pages/nepenthe.htm>
- BOURGAUD F., HEHN A., MIGNARD B., MIGUEL S., NISSE E. *New plant models for the production of recombinant proteins : Why not the carnivorous plants ?* [en ligne], 2016 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : http://www.plantadvanced.com/client/document/en-2015-06-poster-lausanne-pat_friday-esn_243.pdf
- BRITTNACHER J. *What are Carnivorous plants ?* In : *International Carnivorous Plant Society* [en ligne], 2016 (Page consultée le 26/04/2016). Disponible sur : <http://www.carnivorousplants.org/cp/WhatAreCPS.php>
- BRONGNIART A., DECAISNE J., LEMAIRE C., MIQUEL G., RICHARD A., de VRIESE, VAN HOUTTE L. *Flore et plantes des serres et des jardins de l'Europe, ou descriptions et figures des plantes les plus rares et les plus méritantes*. Louis Van Houtte Ed. Gand, 1847, 302 p.
- BRUNETON J. Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. Lavoisier Ed. Paris, 2016, 5° ed., 1504 p.
- BUBICI C., PAPA S. *JNK signalling in cancer : in need of new, smarter therapeutic targets*. *British journal of pharmacology*, 2014, 171(1), pp. 24-37.

- BUEL J.W. *Sea and land : an illustrated history of the wonderful and curious things of nature existing before and since the deluge...: being a natural history of the sea illustrated by stirring adventures with whales...: also a natural history of land-creatures such as lions,...: to which is appended a description of the cannibals and wildraces of the world, their customs, habits, ferocity and curious ways.* J. S. Robertson Ed. Toronto, 1887, 833 p.
- BUMGARNER J. R. *The health of the presidents : The 41 United States presidents through 1993 from a physician's point of view.* 1ère édition, McFarland and Co. Inc. Ed. US, 1994, 330 p.
- BUU HOÏ A., GUERINEAU M. Plasmides. In : *Encyclopaedia Universalis* [en ligne], 2010 (Page consultée le 05/05/2011). Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/plasmides/>
- CARNIVORA RESEARCH INTERNATIONAL. *FAQ* [en ligne], 2008 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : <http://www.carnivora.com/faq.html>
- CARNIVORA RESEARCH INTERNATIONAL. *In the news* [en ligne], 2010 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : <http://www.carnivora.com/inthenews.html>.
- CARNIVORA RESEARCH INTERNATIONAL. *What is Carnivora ?* [en ligne], 2009 (Page consultée le 15/03/2016). Disponible sur : <http://www.carnivora.com/about-carnivora.html>
- CARVALHEIRA JBC., OSORIO-COSTA F. *TNF- α in obesity-associated colon cancer.* In : *Translational gastrointestinal cancer* [en ligne], 2013, 2(4) (Page consultée le 12/04/2016). Disponible sur : <http://tgc.amegroups.com/article/view/2860/3778>
- CEDEVIT (Centre de DEveloppement de l'*in VITro*). Hormone végétale ou phytohormone [en ligne], 2004 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : <http://www2.ulg.ac.be/cedevit/french/hormones.htm>
- CEDEVIT (CEntre de DEveloppement de l'*in VITro*). Qu'est-ce qu'une plante carnivore ? [en ligne] 2012 (Page consultée le 26/04/2016). Disponible sur : <http://www2.ulg.ac.be/cedevit/french/carnivore.html>

- CHAI HB., CORDELL GA., FALKINHAM JO., FARNSWORTH NR., GU JQ., GRAF TN., ISMAIL R., KARDONO LB., KINGHORN AD., KROLL DJ., LEE D., MI Q., OBERLIES NH., PEZZUTO JM., RISWAN S., SETYOWATI FM., WALL ME., WANI MC. *Cytotoxic and antimicrobial constituents of the bark of Diospyros maritima collected in two geographical locations in Indonesia. Journal of natural products*, 2004, 67(7), pp. 1156-1161.
- CHATELIER H. Paléogéographie du crétacé supérieur. In : SCOTESE C. R. *Paleomap project* [en ligne], 2000 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.ammonites.fr/Expo2002/expo-cretasup-05-05.htm>
- CHAUMETON F. P., CHAMBERET, POIRET. *Flore médicale*. Imprimerie de Pan Koucke Ed. Paris, 1833, tome 1, 326 p.
- CHECKER R., KHANAH S., PODUVAL TB., SANDUR SK., SHARMA D. *Anti-inflammatory effects of plumbagin are mediated by inhibition of NF-kappaB activation in lymphocytes. International pharmacology*, 2009, 9(7-8), pp. 949-958.
- CHEN YC., JIANG BH., JULIANO N., LUO H., RANKIN GO. *Kaempferol inhibits VEGF expression and in vitro angiogenesis through a novel ERK-NFkB-cMyc-p21 pathway. Food chemistry*, 2012, 130(2), pp. 321-328.
- CHEN Z., CHENG P., DONG Z., LI L., LIU J., SHEN Z. *Effects of plumbagin on platelet aggregation and platelet-neutrophil interactions. Planta medica*, 2003, 69(7), pp. 605-609.
- CHO CY., HSU YL., HUANQ YI., KUO PL., LIN CC. *Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphtoquinone) induces apoptosis and cell cycle arrest in A549 cells through p53 accumulation via c-jun NH2-terminal kinase-mediated phosphorylation at serine 15 in vitro and in vivo. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2006, 318(2), pp. 484-494.
- CHUANG-XIN L., YAO C., YUN Z., WEN-YU W., XIAO-YAN L. *Quercetin enhances the effects of 5-fluorouracil-mediated growth inhibition and apoptosis of oesophageal cancer cells by inhibiting NF-kB. Oncology letters*, 2012, 4(4), pp. 775-778.

- CLARKE C., CANTLEY R., NERZ J., RISCHER H., WITSUBA A. *Nepenthes alata*. In: *The IUCN red list of threatened species* [en ligne], 2000 (Page consultée le 29/04/2016). Disponible sur : <http://www.iucnredlist.org/details/39637/0>
- CLAUSER E., ETIENNE J. *Biochimie génétique, biologie moléculaire*. 8^{ème} Ed., Masson, Paris, 2004, 410 p. Collection : Abrégés, cours + exo.
- CLERICE S. Géographie, où trouver la Dionée ? [en ligne], 2007 (Page consultée le 28/04/2016). Disponible sur : <http://www.dionee.fr/geographic.htm>
- CLOUSIER M., DELAULNE F., FOUCAULT H., GANEAU E., GOSSELIN N., NYON J.-F. *Dictionnaire universel françois et latin*. Florentin Delaulne et al. Ed. Paris, 1721, tome IV, 1152 p.
- CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique). Une plante carnivore aquatique aux pièges ultra-rapides [en ligne], 2011 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/inp/spip.php?article424>
- CNRTL (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales). Sphaigne [en ligne], 2012 (Page consultée le 08/09/2015). Disponible sur : <http://www.cnrtl.fr/definition/sphaigne>
- COSTE H. *Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes*. Albert Blanchard Ed. Paris, 1998, tome 1, 416 p.
- CROIZAT L. *Principia botanica, or, Beginnings of botany*. The author Ed. Caracas, 1960, I(a), 1821 p.
- CROSSLEY Jr. DA., REICHLE DE., SHANKS MH. *Calcium, potassium, and sodium content of forest floor arthropods*. *Entomological Society of America*, 1969, 62(1), pp. 57-62.
- CURASDOCANCER. *Estudos clinicos comproam o poder curativo do suplemento da enzima curativa da planta Dionaea muscipula* [en ligne], 2016 (Page consultée le 03/02/2016). Disponible sur <http://www.curasdocancer.com/artigos/enzima-remedio-natural-pora-cancer.htm>
- DANTON P. Les monstres aux dents vertes. *Insectes*, 2003, n°128, pp.11-14.

- DARLU P., TASSY P. *La reconstruction phylogénétique : concepts et méthodes*. Masson Ed. Paris, 1993, 245 p.
- DARWIN C. *Concluding remarks on the Droseraceae*. In : *Insectivorous plants*. John Murray Ed. London, 1875, pp. 355-368.
- DELARUE M. Biodiversité des eaux douces stagnantes (Les mares forestières) [en ligne], 2013 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Eaux-stagnantes/>
- DESAULNIERS V. *A plant extract that « eats » cancer cells* [en ligne], 2013 (Page consultée le 12/01/2016). Disponible sur : <http://breastcancerconqueror.com/a-plant-extract-that-eats-cancer-cells/>
- DEVILLERS C. Orthogénèse. In : TORT P. *Dictionnaire du darwinisme et de l'évolution*. Presses universitaires de France Ed. Paris, 1996, tome 3, pp. 3305-3306.
- DEVOS N., NGUYEN M.-L., PRAT R., RUBINSTEIN J.-P., SABOURET A. Les plantes carnivores [en ligne], 2001 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/carnivore/succion.html>
- DICATO M., DIEDERICH M., GAASCHT F. *Venus flytrap (Dionaea muscipula Solander ex Ellis) contains powerful compounds that prevent and cure cancer*. *Frontiers in Oncology* [en ligne], 2013, 3(202) (Page consultée le 15/03/2016). Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747514/>
- DICOLATIN. Dictionnaire latin français [en ligne], 2016 (Page consultée le 18/08/2015). Disponible sur : <http://www.dicolatin.com>
- DIDEROT D. Eléments de physiologie : Contiguïté du règne végétal et du règne animal. In : *Œuvres complètes de Diderot*. Assézat et Tourneux Ed. Paris, 1775, pp.253-262.
- DIONAEA-MUSCIPULA. *Dionaea muscipula* [en ligne], 2005 (Page consultée le 05/07/2015). Disponible sur : <http://dionaea-muscipula.com/>

- DUCHENE G. *Nepenthes alata*. In : ZIEMER B., ICPS, *Carnivorous plant photofinder* [en ligne], 2016 (Page consultée le 19/09/2016). Disponible sur : <http://cpphotofinder.com/nepenthes-alata-663.html> (http://users.skynet.be/duchene_gilles/Zara/images/nepenthes%20alata%20.jpg)
- DODET B. R-molécules ou protéines recombinantes. In : *Encyclopaedia Universalis* [en ligne], 2010 (Page consultée le 05/05/2016). Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/r-molecules-proteines-recombinantes/>
- DUBOIS R. La question des plantes carnivores et les « fleurs de l'air ». *La Science et la Vie*, 1920, n°51, pp. 82-89.
- DURET C. *Histoire admirable des plantes et herbes esmerveillables et miraculeuses en nature : mesmes d'aucunes qui sont vrays zoophytes, ou plant-animales, plantes et animaux tout ensemble, pour avoir vie végétative, sensitive et animale*. N. Buon Ed. Paris, 1605, 374 p.
- EBIZUKA Y., NAGATA T. *Medicinal and aromatic plants*. Springer-Verlag Ed. Berlin, 2002, tome XII, 348 p.
- ENCOGNITIVE. *Can Carnivora and graviola be used simultaneously as a cancer treatment ?* [en ligne], 2010 (Page consultée le 03/02/2016). Disponible sur : <http://encognitive.com/node/15787>
- EHRlich S. D. *Quercetin*. In : *University of Maryland, Medical center* [en ligne], 2015 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/quercetin>
- FAIRFIELD OSBORN H. *L'origine et l'évolution de la vie*. Masson Ed. Paris, 1921, 304 p.
- FDA (Food and Drug Administration). *Import Alert 66-63* [en ligne], 2011 (Page consultée le 15/03/2016). Disponible sur : http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_199.html
- FERRE A. Utilisation de plantes-pièges. In : *Astredhor, Institut technique de l'horticulture* [en ligne], 2011 (Page consultée le 26/04/2016). Disponible sur : <http://www.astredhor.fr/data/info/154219-CR191.pdf>

- FINDLAY G. Les mouvements rapides du piège de *Dionaea muscipula*. *Dionée* [en ligne], 2001, n°45 (Page consultée le 10/07/2015). Disponible sur : http://dionee.gr.free.fr/bulletin/txt/d_45_b.htm
- De FLACOURT E. *Histoire de la grande isle de Madagascar*. Gervais Clouzier Ed. Paris, 1661, 471 p.
- FLYTRAPCARE. *Venus Fly Trap information* [en ligne], 2015 (Page consultée le 26/04/2016). Disponible sur : <http://www.flytrapcare.com/venus-fly-trap-information>
- FONDS ANTICANCER. Les compléments alimentaires au cours du traitement du cancer [en ligne], 2013 (Page consultée le 19/01/2016). Disponible sur : http://www.anticancerfund.org/sites/default/files/documents/supplements_fac_new_logo.pdf
- FONDATION CONTRE LE CANCER. Compléments alimentaires et cancer : Amis ET ennemis ! [en ligne], 2016 (Page consultée le 19/01/2016). Disponible sur : <http://www.cancer.be/aide-aux-patients/alimentation-pendant/apr-s-un-cancer/pendant-un-cancer/compl-ments-alimentaires-0>
- FOURNIER P.-V. Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France. In : BOISVERT C. Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France. Omnibus Ed., Paris, 2010, 1056 p.
- FRAZIER C. K. *The enduring controversies concerning the process of protein digestion in Nepenthes (Nepenthaceae)*. In : ICPS (*International Carnivorous Plant Society*) [en ligne], 2000 (Page consultée le 29/12/2015). Disponible sur : <http://www.carnivorousplants.org/cpn/samples/Science292Digest.htm>
- FURELAUD G. Les quatre phases du cycle cellulaire et le stade G0. In : LEBART M.-C., MARIANI J. *La régulation du cycle cellulaire* [en ligne], 2004 (Page consultée le 19/04/2016). Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/>
- GARCIA-GRANADOS M.A. *Plantas carnivoras extintas* [en ligne], 2015 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.plantacarnivoras.es/-archaemphora.html>

- GARRONE B., MARTIN P., SCHATZ B. *Stratégies végétales, petits arrangements et grandes manœuvres*. Les Ecologistes de l'Euzière Ed. 2011, 224 p.
- GESLIN J.-P. Les végétaux carnivores. In : *IUFM du Bourget* [en ligne], 2008 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://jpgeslin.free.fr/Vegetaux%20carnivores%20J-P%20Geslin.pdf>
- GIVNISH TJ., BURKHARDT EL., HAPPEL RE., WEINSTRaub JD. *Carnivory in the bromeliad *Brocchinia reducta*, with a cost/benefit model for the general restriction of carnivorous plants to sunny, moist, nutrient-poor habitats*. *The American Naturalist*, 1984, 124(4), pp. 479-497.
- GLOSSNER F. *Ultraviolet patterns in the traps and flowers of some carnivorous plants*. *Botanische jahrbuecher fuer systematic pflanzengeschichte und pflanzengeographie*, 1992, 113(4), pp. 577-587.
- GREEN D. R., TAIT S. W. G. *Mitochondria and cell death : outer membrane permeabilization and beyond*. *Nature reviews molecular cell biology* [en ligne], 2010, n°11, pp. 621-632 (Page consultée le 21/08/2016). Disponible sur : http://www.nature.com/nrm/journal/v11/n9/fig_tab/nrm2952_F1.html
- GREHAN J. R., AINSWORTH R. *Orthogenesis and evolution*. *Systematik zoology*, 1985, n°34, p. 174.
- GUIDE-AUSTRALIE. Uluru – Ayers Rock [en ligne], 2007 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.guide-australie.com/uluru-ayers-rock.html?limistrat=0>
- GUSDORF G. Linné Carl von – (1707-1778). In : *Encyclopaedia Universalis* [en ligne], 2011 (Page consultée le 26/04/2016). Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/carl-von-linne/4-le-decor-mythico-religieux/>
- HACHET C. *Dionaea muscipula* : « La dionée attrape-mouches » [en ligne], 2003 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : http://www.plantes-carnivores.com/fiches_techniques/dionee_monographie/dionee_2_introduction_presentation.php#intro

- HAECKEL E. Planche botanique de Nepenthès. In : *Kunstformen des Natur* [en ligne], 1904, p.62 (Page consultée le 29/04/2016). Disponible sur : <http://data.abuledu.org/wp/?LOM=19371>
- HERON J.-F. La chimiothérapie. In : *Oncoprof* [en ligne], 2010 (Page consultée le 29/04/2016). Disponible sur : http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct01.php
- HESLOP-HARRISSON Y. *Carnivorous plants. Scientific American*, 1978, 238(2), pp. 104-114.
- HIPPOCRATE. Citation. In : MATHIEU Andrée. Le 500e anniversaire de Paracelse, L'Agora [en ligne], 1993,1(4), (Page consultée le 16/05/2016). Disponible sur : <http://agora.qc.ca/dossiers/Paracelse>
- HIRSIKORPI M., HOHTOLA A., TEERI T. H., KÄMÄRÄINEN T. *Agrobacterium-mediated transformation of round leaved sundew (Drosera rotundifolia L.). Plant science*, 2002, 162(4), pp. 537-542.
- HOMERE. *Iliade-Odyssée*. FLACELIERE R., BERARD V. Gallimard Ed. Paris, 1955, 1140 p. Collection : Pléiade Bibliothèque, n° 115.
- HONGQI L. *Early cretaceous sarraceniacean-like pitcher plants from China. Acta Botanica Gallica : Botany letters* [en ligne], 2005, 152(2), pp. 227-234 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.tandfonline.com/doi/pdf10.1080/12538078.2005.10515473>
- HOOKER J. D. *British Association : Nepenthès. The Gardener's chronicle*, 1874, vol. II, New series, p. 261.
- IGNASSE J. Les sonars des dauphins et des chauve-souris ont connu une evolution parallèle. In : *Sciences et avenir* [en ligne], 2013 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.sciencesetavenir.fr/archeo-paleo/20130905.OBS5749/similitudes-genetiques-entre-dauphin-et-chauve-souris.html>

- ILARIONOVA MV., PAJEVA IK., TIMCHEVA KB., TODOROV DK. *Antitumor activity of Dionaea muscipula E. preparation Carnivora® : New in vitro and in vivo, on animal and human tumors, sensitive and resistant to antitumor drugs. Biotechnology and Biotechnological equipment*, 1998, 12(2), pp. 61-66.
- ILARIONOVA MV., PAJEVA IK., TODOROV DK. *Effectiveness of a Dionaea muscipula e. preparation Carnivora® on antitumour drug-resistant tumour cells*. In : *Compte-rendus de l'Académie bulgare des sciences* [en ligne], 2000, 53(1), pp. 129-132 (Pages consultées le 02/02/2016). Disponible sur : <http://articles.adsabs.harvard.edu//full/2000CRABS..53a.129T/A000129.000.html>
- INC (Institut National contre le Cancer). Chimiothérapie : Effets secondaires [en ligne], 2015 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>
- INC (Institut National contre le Cancer). Radiothérapie : Effets secondaires [en ligne], 2015 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Radiotherapie/Effets-secondaires>
- INC (Institut National contre le Cancer). Cancer du sein : Hormonothérapie [en ligne], 2015 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
- INFOSCARNIVORES. Cultiver des plantes carnivores ? [en ligne], 2001 (Page consultée le 26/04/2016). Disponible sur : <http://www.infoscarnivores.com/>
- INFOSCARNIVORES. Les *Nepenthes* [en ligne], 2004 (Page consultée le 29/12/2015). Disponible sur : <http://www.infoscarnivores.com/nepenthes.htm>
- INFOSCARNIVORES. Les utriculaires (Utricularia) [en ligne], 2004 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.infoscarnivores.com/utriculaire.htm>
- INPI (Institut National de la Propriété Industrielle). *Plant Advanced Technologies* [en ligne], 2015 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : <https://www.inpi.fr/fr/innovation-la-galerie/trophees/plant-advanced-technologies-laureat-trophees-2015-categorie-brevet>

- INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Protéine P53 : Le bon timing pour éviter le cancer [en ligne], 2010 (Page consultée le 19/04/2016). Disponible sur : <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/proteine-p53-le-bon-timing-pour-eviter-le-cancer>
- JARVIS W. T. DMSO [en ligne], 1997 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : <http://www.ncahf.org/articles/c-d/dmso.html>
- KARUNAGARAN D., MAITREYI S., NAGINI S., RAMALINGAM K., SENTHIL MURUGAN R., VIDYA PRIYADARSINI R. *The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondrial-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF-κB inhibition. European journal of pharmacology*, 2010, 649(1-3), pp. 84-91.
- KELLER H. *Arzneimittel zur Krebsbekämpfung*. Brevet EP0019808. 29-05-1983;
- KELLER H. *Carnivora : Pharmacology and clinical efficacy of a most diverse natural plant extract. Townsend letter*, 2001, n°220, pp. 77-80.
- KELLER H. *Handbuch der ganzheitlichen Krebstherapie*. Books on demand GmbH Ed. Bad Segeberg, 1999, 290 p.
- KLINGHOLZ R. Carnivora soll un seine Lehre sein. Die Zeit [en ligne], 1985, n°48 (Page consultée le 16/02/2016). Disponible sur : <http://www.zeit.de/1985/48/carnivora-soll-uns-eine-lehre-sein>
- KREHER B., NESZMELYIA A., WAGNER H. *Naphtoquinones from Dionaea muscipula. Phytochemistry*, 1990, 29(2), pp.605-606.
- KREHER B., POLOS K., NESZMELYIA A., WAGNER H. *Structure elucidation of Plumbagin analogues from Dionaea muscipula and their in vitro immunological activity on human granulocytes and lymphocytes. Planta Medica*, 1989, 55(1), p. 112.
- KURIYAMA I., MIZUSHINA Y., SHIOMI K., YOSHIDA H. *Inhibitory effects of myricetin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase and human cancer cell proliferation. Food chemistry*, 2013, 139(1-4), pp. 910-918.
- LABAT J.-J. Le monde fabuleux des plantes carnivores. *L'Ami des jardins et de la maison*, 2002, Hors-Série, pp. 30-42.

- LANSMANNE J. Les plantes carnivores [en ligne], 2010 (Page consultée le 17/05/2016). Disponible sur : <http://www.homeobel.org/?page=article&id=49>
- LA RECHERCHE. Dans vingt ans nous aurons vaincu le cancer ! [en ligne], 1998, n°315, p.72 (Page consultée le 15/03/2016). Disponible sur : <http://www.larecherche.fr/savoirs/dossier/vingt-ans-nous-aurons-vaincu-cancer-01-12-1998-83254>
- LAROUSSE. Définition de Drosera [en ligne], 2010 (Page consultée le : 18/08/2015). Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/français/drosera/26874>
- LAROUSSE. Définition de Tepui [en ligne], 2013 (Page consultée le 17/04/2016). Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/français/tepui/77362>
- LAURENT C., ROUX J. Les plantes carnivores [en ligne], 2000 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://plantecarnivore.titi.free.fr/textes/pieges.html>
- LAURENT P. Champignons de tourbières. In : *SMHV (Société Mycologique des Hautes-Vosges)* [en ligne], 2010 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.smhv.net/tourbiere.ws>.
- LAVAYSSIERE S. La CITES et les plantes carnivores. *Dionée* [en ligne], 1995, n°33 (Page consultée le 07/07/2015). Disponible sur : http://dione.gr.free.fr/bulletin/txt/d_33_d.htm
- LEGENDRE L. Fonctionnement du piège de la Dionée et de deux autres genres carnivores apparentés, Drosera et Aldrovanda. *Dionée* [en ligne], 2001, n°45 (Page consultée le 10/07/2015). Disponible sur : http://dionne.gr.free.fr/bulletin/txt/d_45_a.htm
- LENNON KA., OWEN Jr. TP. *Structure and development of the pitchers from the carnivorous plant Nepenthes alata (Nepenthaceae)*. *American Journal of Botany* [en ligne], 1999, 86(10), pp. 1382-1390 (Page consultée le 29/12/2015). Disponible sur : <http://www.amjbot.org/content/86/10/1382.full.pdf+html>
- LU DP., XU KH. *Plumbagin induces ROS-mediated apoptosis in human promyelocytic leukemia cells in vivo*. *Leukemia Research*, 2010, 34(5), pp. 658-665.
- LUTTGE U. Les plantes carnivores. *La Recherche*, 1985, n°171, pp.1-12.

- MANN P. *Nepenthes alata* [en ligne], 2001 (Page consultée le 01/12/2015). Disponible sur : http://encyclo.free.fr/pages/n_alata.htm
- MAYA M. *DMSO : Many uses, much controversy. Alternative and complementary therapies*, 1996, pp. 230-235.
- MIOULANE P. *Plantes carnivores*. Hachette pratique Ed. 2014, 96 p.
- MIYOSHI E., SHIZURI Y., YAMAMURA S. *Isolation and structures of diomuscinone and diomuscipulone from Dionaea muscipula*. *Phytochemistry*, 1984, 23(10), pp. 2385-2387.
- MOORE C., ZIOLKOWSKI S. *Association of acute interstitial nephritis with carnivore, a venus flytrap extract, in a 30-year-old man with Hodgkin's lymphoma. Case reports in Nephrology*, 2014 (2014), pp.1-4.
- NEGER F. W. *Biologie des pflanzen auf experimenteller grundlage : Bionomie*. In : Université du Michigan, US. F. Enke Ed. Stuttgart, 1913, 775 p.
- OKEYO J. M. *Plumbago indica* L. In : Schmelzer, G. H. & Gurib-Fakim, A. (Editeurs), 2008. *Ressources végétales de l'Afrique Tropicale* 11(1). Plantes médicinales 1. [Traduction de : *Plant Resources of Tropical Africa* 11(1). *Medicinal plants* 1. 2008]. Fondation PROTA, Wageningen, Pays-Bas / Backhuys Publishers, Leiden, Pays-Bas / CTA, Wageningen, Pays-Bas, pp. 531-532.
- OMPI (Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle). Classe 5 [en ligne], 2016 (Page consultée le 15/03/2016). Disponible sur : http://web2.wipo.int/classifications/nice/nicepub/en/fr/edition-20160101/taxonomy/class-5/?pagination=no&lang=fr&mode=flat&explanatory_notes=show&basic_numbers=show
- OMPI (Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle). Classification Internationale des Brevets [en ligne], 2016 (Page consultée le 15/03/2016). Disponible sur : <http://web2.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/#refresh=lang¬ion=scheme&version=20160101&symbol=A61K0036000000&menulang=FR>

- OSTROW R. A. Carnivora. Marque déposée 1749771. 02-02-1993 [en ligne] (Page consultée le 15/03/2016). Disponible sur : <https://trademarks.justia.com/741/69/carnivora-74169521.html>
- OTHON A. J. Pathogénésie de Népenthès, 1961. In : SEROR Robert. *Népenthès* [en ligne], 2002 (Page consultée le 17/05/2016). Disponible sur : <http://www.homeoint.org/seror/pathojulian/nepenthes.htm>
- PAT (*Plant Advanced Technologies*). Technologies [en ligne], 2010 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : <http://www.plantadvanced.com/>
- PCT (*Patent Cooperation Treaty*). *Process for the production of recombinant proteins using carnivorous plants*. Brevet WO 2008/040599 A1, 10-04-2008, 42 p.
- PLANTES-CARNIVORES. La sphaigne ou sphagnum [en ligne], 2003 (Page consultée le 08/09/2015). Disponible sur : http://www.plantes-carnivores.com/fiches_techniques/substrats/substrat_sphaigne
- POLE-RELAIS TOURBIERES. Qu'est-ce qu'une tourbière ? [en ligne], 2013 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.pole-tourbieres.org/a-la-decouverte-des-tourbieres/article/qu-est-ce-qu-une-tourbiere>
- POPOWSKI P. Les « petits secrets » des plantes carnivores. In : *Kaleidoscope, cahiers de biothérapie* [en ligne], 2014, n°240 (Page consultée le 26/04/2016). Disponible sur : <http://www.smb-fr.com/publications/cahiers/240/cahiersdebiotherapie-240-secretsplantescarnivores.pdf>
- POTOCKI-VERONESE G. Produire une protéine recombinante : Principes et méthodes de biologie moléculaire. In : INSA – Laboratoire de biotechnologies et bioprocédés, Toulouse [en ligne], 2007 (Page consultée le 09/05/2016). Disponible sur : <http://www7.inra.fr/gdr-biopolymeres/pointpdf/pdfversailles/produireproteinercombinante.pdf>
- PRAT R., RUBINSTEIN J.-P. Les plantes carnivores. In : Université Pierre et Marie Curie, Paris [en ligne], 2005 (Page consultée le 28/04/2016). Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/carnivore/12-digestion.html>

- PUBCHEM. 1,4-naphtoquinone [en ligne], 2016 (Page consultée le 12/04/2016). Disponible sur : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_4-naphtoquinone#section=Top
- PUBCHEM. Dimethyl-sulfoxide [en ligne], 2016 (Page consultée le 25/04/2016). Disponible sur : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dimethyl_sulfoxide#section=Pharmacology-and-Biochemistry
- PUBCHEM. Flavone [en ligne], 2016 (Page consultée le 24/04/2016). Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/flavone#section=Top>
- PUBCHEM. Plumbagin [en ligne], 2016 (Page consultée le 12/04/2016). Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Plumbagin#section=Top>
- PUBCHEM. Quercetin [en ligne], 2016 (Page consultée le 24/04/2016). Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/quercetin#section=Top>
- QA INTERNATIONAL (Québec Amérique). Le dictionnaire visuel : Les végétaux hétérotrophes [en ligne], 2016 (Page consultée le 28/04/2016). Disponible sur : http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/static/qc/les_vegetaux_heterotrophes
- RAYNAL-ROQUES A., ROGUENANT A. Attracteurs étranges en Australie. In : Les végétaux insolites : L'inventivité sans limite des plantes. *Dossier pour la science*, 2012, n°77, pp. 40-45.
- RAYNAL-ROQUES A., ROGUENANT A. Les plantes presque carnivores. In : Les végétaux insolites : L'inventivité sans limite des plantes. *Dossier pour la science*, 2012, n°77, pp. 64-65
- REILHAC G. Des paysans de la molécule rare travaillent pour Chanel et BASF. *Capital* [en ligne], 2015 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : <http://www.capital.fr/a-la-une/actualites/des-paysans-de-la-molecule-rare-travaillent-pour-chanel-et-basf-1056013>
- RICE B. A. *Plantes carnivores*. Terres Editions Ed. London, 2008, 224 p.

- ROSELLO J.-P. La Dionée : Le fonctionnement du piège [en ligne], 2002 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.carnibase.com/IMG/swf/synoptique.swf>
- ROSELLO J.-P. Pétiole ou limbe inférieur ? [en ligne], 2009 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : http://www.carnibase.com/dossiers/dionee/petiole_ou_limbe.htm
- ROTTER D. Carence en vitamine B12 [en ligne], 2015 (Page consultée le 10/05/2016). Disponible sur : <http://www.vitamine-b12.net/carence/>
- ROWEN R. J. *Can you cure cancer, hepatitis C, and allergies with one supplement ? Second opinion*, Juillet 2009, pp.1-4.
- ROWEN R. J. How a pure product from Germany made from an insect-eating plant can cure your cancer and other chronic disease. Second opinion, Août 2004, pp. 1-4.
- RUBINSTEIN J.-P. Les plantes carnivores. In : Université Pierre et Marie Curie [en ligne], 2004 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.futura-sciences.com/magazines/nature/infos/dossiers/d/botanique-plantes-carnivores-478/pages/6/>
- SACILOTTO R. Botanique : Carnivorous and unusual plants [en ligne], 2016 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : http://www.pitcherplant.com/image_folder1/nalata.html
- De SAINT-ROMAIN B. L'homéopathie et ses principes fondamentaux [en ligne], 2010 (Page consultée le 16/05/2016). Disponible sur : <http://www.homéopathie.com/>
- SCHNELL D. *Carnivorous plants of the United States and Canada*. 2nd edition, Timber Press Ed. Portland, 2009, 468 p.
- SCHOUFFOT F. Tillandsia sur le sable au Pérou [en ligne], 2010 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.plante-carnivore.fr/tillandsia-sur-le-sable-au-perou/>
- SOMEWHERE. Mount Roraima – Natural wonder [en ligne], 2015 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.somewhere-magazine.com/mount-roraima-natural-wonder/>

- STEFFEN L. Biomédicaments en France : Etat des lieux 2011. In : *LEEM (Les Entreprises du Médicament)* [en ligne], 2012, version 3 (Page consultée le 09/05/2016). Disponible sur : http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments%20en%20France%202011%20version%20finale_0.pdf
- STEVENS P. F. Angiosperm Phylogeny Website [en ligne], 2012, Version 12 (Page consultée le 08/07/2015). Disponible sur : <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>
- De SUCKAU E. *Nouveau dictionnaire latin-français*. Garnier Frères Ed. Paris, 1865, 744 p.
- SUN J., McKALLIP R. J. *Plumbagin treatment leads to apoptosis in human K562 leukemia cells through increased ROS and elevated TRAIL receptor expression*. *Leukemia Research*, 2011, 35(10), pp. 1402-1408
- TEAM UP AGAINST CANCER. Carnivora [en ligne], 2012 (Page consultée le 03/02/2016). Disponible sur : <http://teamupagainstcancer.org/archives/4783>
- WALKER M. *German cancer therapies : Natural and conventional medicines that offer hope and healing*. Kensington Publishing Corp. Ed. New York, 2003, 254 p.
- WALKER M. *Natural cancer remedies that work*. In : HIS (Health Sciences Institute) [en ligne], 2006 (Page consultée le 29/04/2016). Disponible sur : http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:4dxlWpu0edMJ:http://nutritionomics.com/Article%2520-%2520Carnivora/carnivora_01.pdf%2Bnatural+cancer+remedies+that+work+morton+walker&hl=fr&gbv=2&ct=clnk
- WEBMD. Quercetin [en ligne], 2009 (Page consultée le 27/04/2016). Disponible sur : <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-294-quercetin.aspx?activeingredientid=294&activeingredientname=quercetin>
- WHITTOW J. B. *Penguin dictionary of physical geography*. 2nd edition, Penguin books Ed. London, 2005, 608 p.

ANNEXES

Annexe 1 : Bon de commande

#95843

Order yhst-30364277051044-95843 for Carnivora Immune Defense Nutraceutical from Europe :: Promotes a Healthy Immune System :: The Official Site of Carnivora Research International

Date Tue Jan 5 08:00:37 EST 2016

Ship to SCHLOSSER Antoine
23 rue Division Leclerc
Résidence Tivoli - Bâtiment 5
Sarrebouurg Moselle 57400
FR France
0771710990

acknowledge yes
Bill to Same
E-Mail antoine@ozone.net (emailed)
Referred-by Internet
Via USPS Air
Payment MasterCard

Item	Code	Qty	Unit Price
Carnivora Capsules (100 Vegi-caps) http://www.carnivora.com/carnivora-capsules.html	CAP	1	39.95
Pure Carnivora Liquid Extract http://www.carnivora.com/pure-carnivora-liquid-extract.html	EXT	1	44.95
Lymph Drainage http://store.yahoo.com/yhst-30364277051044/lymph-drainage.html	LDB	1	35.95
DMSO http://store.yahoo.com/yhst-30364277051044/dms.html	DMSO	1	19.95
Subtotal			140.80
Shipping			24.32
Tax			0.00
Total			165.12

3LBS
BAG

Annexe 2 : Convention CITES

FORM 3-2015A (1/97)

CITES CONVENTION ON INTERNATIONAL TRADE IN ENDANGERED SPECIES OF WILD FAUNA AND FLORA

Page 1 of 1

EXPORT PERMIT
 RE-EXPORT CERTIFICATE
 OTHER CERTIFICATE (see block 9)

1. Original Permit/Certificate No. **16US87215B/9**
 2. Valid until **08/07/2016**

3. Permittee (name and address, country)
 PARADIME LTD.
 dba CARNIVORA RESEARCH INTERNATIONAL
 30 HIDDEN SPRING DRIVE
 WESTON, CT 06883
 U.S.A.

4. Consignee (name and address, country)
 Schlosser Antoine
 23 rue Division Ledere
 Residence TIVOLI - Bâtiment 5
 Sarrebourg Moselle 57400
 FR France

5. Special Conditions
 MUST COMPLY WITH ENCLOSED GENERAL CONDITIONS FOR PLANTS.
 APPENDIX-I SPECIES NOT AUTHORIZED.
 MUST EXPORT THROUGH A USDA/APHIS/PPQ CITES DESIGNATED PORT.
 PERMITTEE (US215299) TO COMPLETE BLOCK 4 (CONSIGNEE), AND BLOCK 11 (QUANTITY) PRIOR TO SHIPMENT.
 QUANTITY MUST BE REPORTED IN GRAMS (GM) IN BLOCK A11 AND MILLILITERS (ML) IN BLOCK B11.
 PERMIT MUST BE VALIDATED BY THE USDA /APHIS/PPQ PRIOR TO EXPORT.

5a. Purpose of Transaction
 T

6. U.S. Management Authority
 U.S. FISH AND WILDLIFE SERVICE
 DIVISION OF MANAGEMENT AUTHORITY
 BRANCH OF PERMITS, MS-1A
 5275 LEESBURG PIKE
 FALLS CHURCH VA 22041-3803

U.S. CITES Management Authority

02/08/2016
 Issuing Date United States Management Authority
 AUTHORITY: Endangered Species Act of 1973 (16 USC 1531 et. seq.)

For live animals, only valid if the transport conditions comply with the CITES Guidelines for Transport of Live Animals or, in the case of air transport, with IATA Live Animals Regulations.

7/8. Common Name and Scientific name (genus and species) of Animal or Plant	9. Description of Part or Derivative, including identifying marks or numbers (age/sex if live)	10. Appendix No. and Source
A. Common Name VENUS FLYTRAP Scientific Name DIONAEA MUSCIPULA	9. ARTIFICIALLY PROPAGATED PLANTS: CARNIVORA CAPSULES; 100 VEGI CAPSULES PER BOTTLE. 125 MCG OF D. muscipula PER BOTTLE.	10. 2 A 11. Quantity (including units) 0.0125 GM 11a. Total Exported/Quota
12. Country of Origin U.S.A	Permit/Certificate No. 16US87215B/9	Date of Issue 2/8/2016
12a. Country of Last Re-export	Re-export Certificate No.	Date of Issue
12b. Breeding Operation No.		12c. Pre-Convention: Date of Acquisition
B. Common Name VENUS FLYTRAP Scientific Name DIONAEA MUSCIPULA	9. ARTIFICIALLY PROPAGATED PLANTS: CARNIVORA LIQUID EXTRACT; 30 ML PER BOTTLE.	10. 2 A 11. Quantity (including units) 30 ML 11a. Total Exported/Quota
12. Country of Origin U.S.A	Permit/Certificate No. 16US87215B/9	Date of Issue 2/8/2016
12a. Country of Last Re-export	Re-export Certificate No.	Date of Issue
12b. Breeding Operation No.		12c. Pre-Convention: Date of Acquisition

13. Export / Re-export Endorsement:
 The official who inspects shipment upon exportation / re-exportation must enter the total quantities of specimens being exported / re-exported in this block.

See Block 7	Quantity
A	0.0125 gm
B	30 ml

14. Bill of Lading/Air Way-Bill Number
 Air Freight
 Port of Exportation / Re-exportation
 Jamaica, New York
 Total No. of Shipping Containers
 One (1) Container

15. This document valid only with inspecting official's ORIGINAL stamp, signature and date in this block.

RELEASED
 PLANT INSPECTION STATION
 NEW YORK
 CYNTHIA M. PAGAN February 18, 2016
 Inspecting Official's Stamp, Signature and Date

557675

Annexe 3 : E-mail reçu de *Carnivora Research International* le 22/03/2016

SCHLOSSER Antoine
French Pharmacy student
Université de Lorraine - Nancy

Sent from my iWiko RAINBOW 4G

Le 22 mars 2016 22:25, "Carnivora Research Intl." <info@carnivora.com> a écrit :

<< I recently bought the fluid extract and capsules of Carnivora.

So I have some questions about their use :

- Is it possible to open capsules and diluate the powder ? Besides, how do you get the powder from the squeezed juice ?

- Is it absolutely necessary to refrigerate the fluid extract ? Why ?

- If I take drops orally or under my tongue without water, is there any danger ? And why I cannot diluate them into water derived from the tap ? >>

Hello Antoine:

Thank you for your inquiry.

You can certainly open the capsules and put the powder in water if you prefer to take them this way. The water used for taking Carnivora is not to dilute it but is simply a means of delivery. We do not disclose proprietary information regarding our production methods.

The Carnivora Pure Liquid Extract is an alcohol/preservative free product and therefore does require refrigeration. There is no harm whatsoever in taking Carnivora sublingually. The reason we recommend not administering the Liquid Extract directly into the mouth with the dropper that is included in the bottle is because it is an alcohol/preservative free product. You could potentially contaminate the dropper and transfer it back into the bottle. If you prefer to take the Liquid Extract sublingually we suggest first transferring the drops to a spoon.

The reason we recommend not using tap water is due to the fact that there are a lot of impurities or toxic substances typically found in municipal water. Perhaps the water in France is of a higher quality than in the United States. But tap water in the US is best to be avoided.

Please let us know if we can assist you further.

Most sincerely,

Wil Rudolph
General Manager / Information Specialist
Carnivora Research International
1 866 836 8735 (Toll free US & Canada)
203 226 2522 (TeleDirect US & Canada)
203 349 5112 (Fax, US & Canada)
001 203 226 2522 (Tele International)
001 203 349 5112 (Fax International)

Annexe 4 : Points importants concernant l'emploi de Carnivora[®], émis par *Carnivora Research International*.

Important Points

- ✓ The Programs should be utilized for those over 110 lbs who are not susceptible to a problem of yeast overgrowth. If a yeast condition is present, or if your weight is less than 110 lbs, perform each week 2 times in a row, or you may become your own dose doctor and increase to the next level when you feel you are able to do so.
- ✓ It is important to control the rate of "die off" of abnormal cells. Therefore, if lethargy or fatigue occurs, reduce the amount of Carnivora Extract or caps to ½ the dosage until discomfort discontinues.
- ✓ Pure Carnivora Extract is to be refrigerated upon receiving.
- ✓ Carnivora Capsules may be refrigerated or kept at room temperature.
- ✓ DO NOT refrigerate DMSO. If DMSO is refrigerated accidentally and "crystalizes" simply place in warm water (not hot) until it appears normal and ready for use.
- ✓ For additional support, you may take up to 1 or 2 capsules Monday through Saturday with your liquid extract, three times daily.
- ✓ Follow these instructions for the products you have purchased. Disregard instructions for products you did not purchase.
- ✓ Regardless of symptoms that may occur, follow the temporary reduction in dosage as described. Rest assured, there is no harm to the immune system.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 novembre 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Antoine SCHLOSSER

Sujet :PLANTES CARNIVORES : LES PRINCIPALES ESPECES ET
LEURS USAGES EN THERAPIE – INVESTIGATIONS SUR
L'INTERET THERAPEUTIQUE DE CARNIVORA®Jury :Président : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur
Directeur : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR, ProfesseurJuges : M. Joël COULON, Maître de conférences
M. Raymond BETZINGER, Docteur en médecine
M. Jean-Philippe GOETZ, Docteur en pharmacie

Vu,

Nancy, le 18/10/2016

Le Président du Jury et Directeur de Thèse



Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR

Vu et approuvé,

Nancy, le 18.10.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 28 OCT. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9339.

N° d'identification : 9339

TITRE

**PLANTES CARNIVORES : LES PRINCIPALES ESPECES ET LEURS USAGES EN THERAPIE –
INVESTIGATIONS SUR L'INTERET THERAPEUTIQUE DE CARNIVORA®**

Thèse soutenue le 29 novembre 2016

Par Antoine SCHLOSSER

RESUME :

L'usage de divers végétaux dans le traitement de pathologies variées est un axe thérapeutique en constante expansion. Les plantes carnivores font partie de cet axe prometteur. Ce sont des végétaux insolites qui ont depuis tous temps intrigué et divisé la sphère scientifique, de par leur étrange faculté de digestion d'éléments organiques. Il s'agit d'une catégorie végétale complexe et variée, comprenant des plantes dotées de techniques de capture très différentes : parmi les espèces les plus notoires, on reconnaît *Dionaea muscipula*, *Drosera rotundifolia* et *Nepenthes alata* ainsi que les plantes de ce genre carnivore. Même si nos ancêtres utilisaient un large panel de végétaux, dont les plantes carnivores, pour les propriétés thérapeutiques de leurs métabolites secondaires, peu d'emplois médicaux existent encore de nos jours concernant cette variété de plantes. Le pharmacien d'officine est directement concerné par les quelques usages qui subsistent, notamment sous forme homéopathique. Mais d'autres emplois thérapeutiques novateurs voient le jour et sont en constante évolution : il s'agit notamment de l'emploi de ces végétaux comme usine de production de protéines recombinantes pour la prise en charge médicamenteuse de certaines pathologies chroniques, ainsi que leur utilisation pour des propriétés jugées immunomodulatrices et anticancéreuses. La société américaine *Carnivora Research International* commercialise d'ailleurs actuellement un extrait agissant dans ce sens : la spécialité Carnivora®. Nous allons mener une investigation sur cet extrait végétal afin de mieux comprendre son action thérapeutique et juger ainsi de son éventuel intérêt dans la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cancer.

MOTS CLES : PLANTES CARNIVORES, DIONAEA MUSCIPULA, DROSERA ROTUNDIFOLIA, NEPENTHES ALATA, HOMEOPATHIE, PROTEINES RECOMBINANTES, ONCOLOGIE, CARNIVORA®

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des Universités	SRSMC UMR 7565 CNRS Faculté de Pharmacie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle