

Morinda citrifolia L.: the Noni gold rush

Nicolas Trouillon

▶ To cite this version:

Nicolas Trouillon. Morinda citrifolia L.: the Noni gold rush. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01214564

HAL Id: dumas-01214564 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01214564

Submitted on 12 Oct 2015

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.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/juridique/droit-auteur http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année: 200

Nº 7012

Morinda citrifolia L.: THE NONI GOLD RUSH

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLOME D'ETAT

NICOLAS TROUILLON

Né le 04 septembre 1976

A Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 06 février 2001

DEVANT LE JURY COMPOSE DE:

Président du jury : Madame le professeur Anne-Marie Mariotte

Membres

Madame

Anne RAVEL

Maître de Conférence

Mademoiselle

Géraldine COUTELEN

Docteur en Pharmacie

Monsieur

Michel OGIER

Docteur en Médecine

La faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année: 2003 N°

Morinda citrifolia L.: THE NONI GOLD RUSH

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLOME D'ETAT

NICOLAS TROUILLON

Né le 04 septembre 1976

A Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le: 06 février 2003

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Madame le professeur Anne-Marie Mariotte

Membres

Madame

Anne RAVEL

Maître de Conférence

Mademoiselle

Géraldine COUTELEN

Docteur en Pharmacie

Monsieur

Michel OGIER

Docteur en Médecine

La faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE

Vice-Doyen: Mme A. VILLET

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI

Abdelaziz

Pharmacie Galénique

BENOIT-GUYOD

Jean-Louis

(Emérite)

CALOP

Jean

Pharmacie Clinique et Bio-Technique

DANEL

Vincent

Toxicologie

DECOUT

Jean-Luc

Chimie Bio-Organique

DEMENGE

Pierre

Physiologie / Pharmacologie

DROUET

Emmanuel

Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie

FAVIER

Alain

Biochimie

GOULON

Chantal

Physique Pharmacie et Génétique

GRILLOT

Renée

Parasitologie

MARIOTTE

Anne-Marie

Pharmacognosie

PEYRIN

Eric

Chimie Analytique - Bromatologie

RIBUOT

Christophe

Pharmacologie Cardio-Vasculaire

ROUSSEL

Anne-Marie

Biochimie

SEIGLE-MURANDI

Françoise

Botanique et Cryptogamie

STEIMAN

Régine

Biologie Cellulaire

WOUESSIDJEWE

Denis

Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON

Bernard

Pharmacie Clinique

MAITRES DE CONFERENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT Delphine Parasitologie

ALLENET Benoit Pharmacie Clinique

BARTOLI Marie-Hélène Pharma. Clinique et Biotech.

BOUMENDJELAhcènePharmacognosieBRUGEREJean-FrançoisParasitologie

BURMEISTERWilhelmPhysique ou VirologieCARONCécileBiologie MoléculaireCHARLONClaudeChimie Pharmacie

CHOISNARD Luc Pharmacotechnie et génie de la formulation

DELETRAZ Martine Droit Pharmaceutique Economie

DESIREJérômeChimie Bioorganique**DIJOUX-FRANCA**Marie-GenevièvePharmacognosie

DURMORT-MEUNIER Claire Virologie Moléculaire Structurale

ESNAULT Danielle Chimie Analytique
FAURE Patrice Biochimie C

FAURE-JOYEUX Marie Physiologie-Pharmacologie

FOUCAUD-GAMEN Jacqueline Bactériologie

GEZE Annabelle Pharmarcotechnie Galénique
GERMI Raphaële Bactériologie et virologie clinique

GILLY Catherine Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT Diane Physiologie – Pharmacologie

GROSSET Catherine Chimie Analytique

GUIRAUD Pascale Biologie Cellulaire et Génétique

HININGER-FAVIER Isabelle Biochimie C

KRIVOBOK Serge Botanique - Cryptogamie Chimie Thérapeutique Jean-Marc **MORAND NICOLLE** Edwige Chimie Organique PINEL Claudine Parasitologie RAVEL Anne Chimie Analytique RICHARD Jean-Michel Chimie Toxico. Ecotox. RIONDEL Jacqueline Physiologie - Pharmacologie SEVE Michel Ens. Physique / Rech. Biochimie

TAILLANDIERGeorgesChimie OrganiqueVILLEMAINDanielleMathématiquesVILLETAnnickChimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel Chimie Générale

ENSEIGNEMENT ANGLAIS

COLLE Pierre-Emmanuel

FITE Andrée

GRENOBLE AND PHARMACIE

Remerciements

A madame Anne-Marie MARIOTTE,

Pour avoir accepté de présider ma thèse et m'avoir fait partager ses connaissances avec patience...

A madame Anne RAVEL,

Pour sa compréhension et sa disponibilité.

A mademoiselle Géraldine COUTELEN,

Qui partage encore un grand moment de ma vie...

A monsieur Michel OGIER,

Pour sa disponibilité et son amitié.

Et un grand merci tout particulier à mon Père et à Sylvain Houset qui m'ont apporté chacun une aide précieuse.

Encore une fois, merci à tous...

Abréviations

5-FU: 5-fluorouracil Adria: adriamycine

AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien

BHT: toluène hydroxybutyle

CDDP: cis-platine

Cl-Ade: chloroadénosine

CLHP: chromatographie liquide haute performance

CMI: concentration minimale inhibitrice

Con A : concavaline COX : cyclo-oxygénase FTC : thiocyanate ferrique

IFN: interferon IL: interleukine

ILS: increase in life span

IR: infrarouge

LLC: Lewis lung cancer

MST: maladie sexuellement transmissible

NO: monoxyde d'azote

PBS: phosphate buffered solution PEC: peritonealy exsudate cells

PG: prostaglandine

RMN: résonance magnétique nucléaire

SM: spectrométrie de masse TBA: thiobarbiturique TNF: tumor necrosis factor TNJ: tahitian noni juice

UV : ultraviolet VCR : vincristine

SOMMAIRE

| INTRODUCTION | p 1 |
|---|------------|
| HISTORIQUE | p 2 |
| UTILISATION DE LA PLANTE | p 4 |
| 1) Alimentation 2) Artisanale 3) Médecine | |
| BOTANIQUE | p 13 |
| 1)Synonymes 2) Place dans la classification 3) Caractéristiques botaniques 4) Répartition géographique 5) Ecosystème | |
| CHIMIE | p 22 |
| 1) Fruits Fruits 1.1) Iridoïdes 1.2) Glycosides de flavonol 1.3) Composés volatils 1.4) Glycosides d'alcool et d'acides gras Graines Acides gras 2) Racines Anthraquinones aglycones 3) Bois Anthraquinones 4) Fleurs 4.1) Flavonoïdes glycosylés 4.2) Anthraquinones glycosylées 5) Feuilles 5.1) Glycosides de Flavonols 5.2) Iridoïdes glycosylés 5.3) Stérols et terpènes | |

| ACTIVITE BIOLOGIQUE | p 42 |
|--|------|
| | |
| 1) Fruits | |
| 1.1) Activité anti-tumorale sur souris | |
| 1.2) Activité anti-inflammatoire | |
| 1.3) Action diurétique | |
| 1.4) Activité insecticide | |
| 2) Racines | |
| 2.1) Activité antivirale | |
| 2.2) Activité analgésique sur animaux | |
| 2.3) Activité hypotensive | |
| 2.4) Stimulation de l'apoptose induite par les | |
| <u>UV in vitro</u> | |
| 3) Feuilles | |
| 3.1) Activité antituberculeuse in vitro | |
| 3.2) Activité antihelminthique | |
| 4) Fruits et feuilles | |
| Activité antibactérienne | |
| 5) Fruits, feuilles et racines | |
| Activité anti-oxydante | |
| | |
| TOXICITE | p 67 |
| 1) Etude de cytotoxicité du ppt de Noni | |
| en culture cellulaire | |
| | |
| 2) Effets hyperkaliémiants | |
| 3) Pharmacocinétique | |
| PRODUCTION ET STRATEGIE COMMERCIALE | p 70 |
| | r |
| AUTOUR DU NONI | |
| | |
| 1) Place du Noni dans l'agriculture | |
| Polynésienne | |
| 2) Idées véhiculées | |
| 3) Formes galéniques | |
| 4) Brevets | |
| T) DIEVELS | |
| | |
| DISCUSSION | p 76 |
| | |
| CONCLUSION | p 79 |
| · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | |
| BIBLIOGRAPHIE | p 81 |
| | r |

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le Noni, ou *Morinda citrifolia L.*, plante connue depuis les temps très anciens par les habitants des îles du Pacifique et du sud est asiatique fait depuis une dizaine d'année une apparition remarquée tant au niveau scientifique que commercial.

Il est ainsi important de pouvoir définir réellement les activités de chaque partie de cette plante et de montrer à quel stade en sont les recherches actuelles. L'utilisation traditionnelle du Noni depuis de nombreux siècles a permis d'orienter plus facilement les recherches sur les structures chimiques qui ont été mises en évidence. Ces dernières années les méthodes d'extraction et d'isolement ont permis de répertorier de nombreux composés susceptibles d'expliquer les diverses activités biologiques de *Morinda citrifolia*, en particulier l'activité anti-tumorale. Les nombreux brevets déposés concernant la production de compléments alimentaires illustrent bien l'intérêt croissant porté à *Morinda citrifolia*.

Au cours de cette thèse, nous évoquerons successivement les aspects historiques, de la découverte aux différentes utilisations de la plante, les caractéristiques botaniques tout comme sa répartition et son écosystème. Puis nous aborderons l'étude chimique des différents parties de la plante, qui nous permettra de faire un lien avec les activités biologiques mises en évidence dans certaines parties de *Morinda citrifolia*. Et après un chapitre réservé aux différentes aspect toxicologiques de cette plante nous terminerons par une description de la stratégie commerciale des laboratoires fabricant et vendant des produits à base de Noni ainsi que de sa production.

HISTORIQUE

HISTORIQUE

1778

Avant l'arrivée du Capitaine Cook en 1778, les Hawaïens menaient comparativement une vie plus saine. Ils n'étaient pas exposés aux maladies infectieuses d'origine européenne, n'avaient pas de diabète, très peu de pathologies cardiovasculaires et autres maladies chroniques.

Les Hawaïens étaient immunologiquement naïfs à des infections à haut taux de morbidité/mortalité comme la tuberculose, la variole, les MST et la coqueluche. Par conséquent le contact des européens a contribué à diminuer leur santé et à précipiter le déclin de leur population (Bushnell, 1993 in Dixon *et al*, 1999; Crosby, 1994 in Dixon *et al*, 1999 ; Pietrusewsky et al, 1994 in Dixon *et al*, 1999)

<u>1820</u>

Ces nouvelles maladies ont motivé la création et la découverte de nouveaux traitements car les médecins missionnaires arrivés à Hawaï à partir de 1820 n'étaient pas pour autant capables de soigner de façon adéquate la population locale. Les pratiques thérapeutiques traditionnelles hawaïennes perdurèrent et virent leur nombre augmenter par la modification et le développement de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques (Kamakau, 1991 in Dixon et al, 1999).

Mais la difficulté de pouvoir répertorier les différents traitements à base de Noni est augmentée par l'incertitude des missionnaires et autres observateurs, ainsi que par l'absence de critique sur une grande partie de la littérature concernant l'ethnomédecine polynésienne (Etkin et Meilleur, 1993 in Dixon *et al*, 1999)

1838-1839

La plupart des connaissances sur la médecine hawaïenne sont basées sur deux années d'investigation conduites en 1838-1839 par un physicien et deux hawaïens qui recensèrent les différentes thérapeutiques traditionnelles afin de pouvoir les utiliser en même temps que les remèdes européens classiques à base de plantes (Chun, 1986 in Dixon *et al*, 1999).

1867

30 ans plus tard un grand nombre de traitements hawaïens furent enregistrés pendant les interviews de 21 guérisseurs (« Kahuna »). Ils s'étaient rassemblés pour donner des conseils sur les traitements à suivre pour enrayer l'épidémie de variole en cours et pour traiter les différentes pathologies anciennes et nouvelles atteignant la population (Chun, 1994b in Dixon et al, 1999).

1934

Selon Handy, Pukui et Livermore le Noni était déjà utilisé depuis plus de 100 ans en médecine locale. Des enquêtes menées dans les îles du Pacifique en 1930-1931 ont révélé que les fruits, les feuilles, l'écorce et les graines étaient déjà utilisés en usage local pour divers traumatismes et affections cutanés (Handy, Pukui et Livermore, 1934 in Dixon *et al*, 1999).

Quelques exemples d'utilisation en thérapeutique locale :

Un mélange de pulpe de jeune fruit salé était appliqué sur des fractures osseuses comme antiinflammatoire alors que la pulpe du fruit vert était appliquée lors de contusions. Par contre le fruit demi mûr coupé en tranches fines s'appliquait sur des brûlures tandis que les feuilles étaient utilisées en usage local contre certaines fièvres en emplâtre sur le front. On peut aussi noter une utilisation d'extrait de racine contre les éruptions cutanées.

Conclusion

Grâce à la notoriété qu'il a acquis auprès des diverses populations asiatiques et polynésiennes, le *Morinda citrifolia* se fait connaître au-delà de la sphère Pacifique. Il est cultivé dans des exploitations agricoles et devient surtout source de richesse et d'emplois pour la Polynésie.

UTILISATION DE LA PLANTE

UTILISATION DE LA PLANTE

Depuis plus de mille ans, le Noni a été domestiqué et cultivé par les populations à travers la Polynésie, pour des usages divers tels que la nourriture, des teintures, des médicaments.

1) Alimentation

Le fruit de Noni fut un aliment de famine à Hawai (Degener, 1945 in Dixon et al, 1999)) et dans les îles Marquises où il était surtout utilisé comme nourriture pour les porcs. Dans d'autres régions du Pacifique comme les îles Samoa et Fidji, le fruit était moins communément mangé qu'il ne le fut par les aborigènes australiens.

Les feuilles de jeunes Noni sont consommées comme légume et utilisées comme enveloppe pour faire chauffer les aliments en papillote (Morton, 1992 in Dixon et al, 1999)

2) Artisanale

Bien que de nombreux habitants des îles du Pacifique consomment le Noni, il n'a jamais été aussi populaire que sous la forme d'un colorant en Asie, Sud Est asiatique et Polynésie. A Java la racine de Noni est employée pour la coloration des batiks. Les aborigènes australiens l'emploient pour colorer la laine et le coton tandis que les Indiens l'utilisent pour la coloration de turbans, de tapis et fils de coton (Morton, 1992 in Dixon et al, 1999). Nombreuses nuances de rouge, pourpre et jaunes peuvent être aussi obtenues en le mélangeant à d'autres composants. Par exemple, en Polynésie un colorant rouge est obtenu par le mélange de la racine de Noni avec de la poudre de corail et un jaune avec l'écorce du tronc (Degener, 1945 in Dixon et al, 1999). En Polynésie l'écorce du tronc participe à la construction de barques.

3) Médecine

3-1) utilisation traditionnelle

Avant ces utilisations comme aliment ou colorant, le Noni a surtout été connu pour ses propriétés médicinales. En vue de comprendre l'utilisation thérapeutique du Noni dans la société hawaïenne contemporaine, il est important de revoir brièvement ses applications médicales dans leurs pays d'origine en Asie du Sud-Est et dans toute la Polynésie.

*Utilisation du Noni dans différentes régions :

Tableau n°1:

Liste représentative des utilisations médicales traditionnelles de *Morinda citrifolia* dans le Sud Est de l'Asie et la Polynésie (Morton, 1992 in Dixon *et al*, 1999)

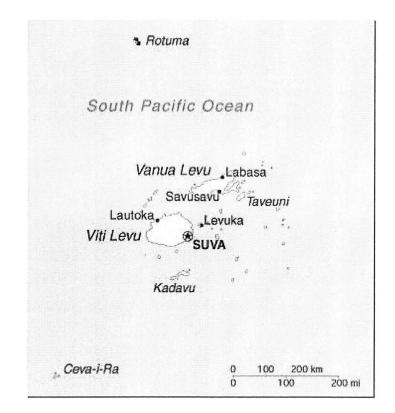
*Pour les îles Samoa (Dittmar, 1993 in Dixon et al, 1999)

| | Medicinal application | Country |
|--------|---|---|
| Fauit | | *************************************** |
| | unripe, charred, applied with salt for gum disorders | Malaysia; SE Asi |
| | pound with sugar case and kava mor for tuberculosis | Pacific Islands |
| | whole fresh eaten as verezinary anthelmintic | Philippines |
| | consumed fresh and applied for various disorders. | Sämoa* |
| | juice drunk to prevent adverse effects of kava | Pacific Islands |
| | seeds consumed as anthelmintic | Philippines |
| | seeds consumed as purgative | Philippines |
| lower | | |
| | juice applied to some eyes | Guam |
| | topical and consumed for various disorders | Samon* |
| auven. | | |
| | young leaves applied with oil for ringworm | Piji |
| | poultice for boils | Marquesis |
| | plaster for thermatic joints | Marquesas |
| | young, applied with oil for thermatic pain | Fiji |
| | warmed and applied for inflammation | Marquesas |
| | crushed in land, applied to the face for head colds, neuralgia | Marquesas |
| | chest plaster for cough and cold | Malay Peninsula |
| | chewed as poultice for inflammation | Fiji |
| | crushed in camphor aid, applied to the face for bend colds, neuralgia | Marquesas |
| | topical and consumed for various disorders | Sămoa* |
| | heated and applied to abdomen for swelling, internal bleeding and liver disease | Mulay Peninsula |
| | poultice for ofcers | Marquesas |
| | poultice for goin | Marquesas |
| lark | | |
| | topical and consumed for various disorders | Samoa* |
| | astringent for malaria | Philippines |
| tool | | |
| | infusion consumed for hypertension | Cambodia |
| | | |

Les différentes utilisations de *Morinda citrifolia* sont classées par partie de plante. Il est intéressant de noter, sous réserve de découverte plus récente, que certaines régions comme les îles Marquises ou Fidji n'utilisent qu'une seule partie de la plante, les feuilles en l'occurrence. Par contre les habitants des îles Samoa semblent utiliser chaque partie de la plante. Puis arrivent les Philippines où l'écorce ainsi que les fruits sont utilisés. Ce tableau nous montre une répartition éclatée de *Morinda citrifolia* dans l'océan Pacifique ainsi qu'en Asie avec le Cambodge.

*Traitements traditionnels des Iles Rotuma utilisant Morinda citrifolia

(McClatchey, 1993)



lles Fidji

Dermatologie: mycoses et plaies

* « Mea ta koi » (maladie de la peau d'origine fongique qui commence par une tâche rouge qui s'étend en cercle, puis se répand sur tout le corps et peut être mortelle si absence de traitement). Remède :

Deux noix de coco verte (*Cocos nucifera L*) sont broyées pour obtenir une fine pâte additionnée d'huile de noix de coco, le tout saupoudré de poudre de mena (*Curcuma longa L*). Le mélange est placé dans un Ununu puis enveloppé dans deux feuilles de Noni et placé sur un feu. Une fois chaudes, les feuilles de Noni sont retirées et l'Ununu est disposé au dessus de la zone affectée, pressé, pour extraire un jus chaud sur la peau. Le traitement est répété quotidiennement pendant cinq jours. Aucun bain ne doit être pris et la zone affectée ne doit pas être humidifiée.

*« Sunsun » (coups de soleil)

Remède:

Les feuilles de Noni sont appliquées sur les brûlures jusqu'au flétrissement et sont ensuite remplacées par des feuilles fraîches. Le traitement est répété jusqu'à ce que les feuilles ne se dessèchent plus et que la fièvre cesse.

*Plaies ou croûtes autour de la bouche, éventuellement associées au « mamosa » (léthargie, perte de poids, langue sèche et craquelée, avec perte d'appétit), ou seules (« nuj ko'») mais qui sont persistantes.

Remède

Des fruits verts du Noni est extrait le jus auquel est ensuite ajoutée le tégument frais et jaune provenant de la graine du Pinau (*Thespesia populnea*); ce mélange est appliqué sur la plaie. Le traitement ne se limite pas à la réduction des lésions mais il va aussi soulager les douleurs. Le fruit de Noni peut être utilisé seul pour traiter les plaies, dans ce cas là, les fruits verts broyés sont placés dans un « Ununu » (maille de fibre de pétiole de cocotier) et pressés jusqu'à ce que le jus coule du « Ununu ». Le « Ununu » est alors appliqué sur la lésion comme avait été appliqué le jus.

* « Nuj ko' » (plaies constatées à l'intérieur de la bouche)

Remède:

Des fruits verts de Noni sont écrasés puis mélangés avec de l'huile de noix de coco. Le mélange est placé dans un « Ununu », enveloppé dans des feuilles de bananes et chauffé sur le feu. Après chauffage, le « Ununu » est pressé et la solution chaude qui en sort est bue. Chez les enfants seule une petite dose est administrée car une dose trop importante peut provoquer des nausées et des vomissements.

*Saignement provoqué par la perforation d'un tissu par une pointe osseuse.

Remède:

Si un saignement persiste après la réduction de la fracture au niveau de la pénétration de l'os dans la chair, on peut appliquer un broyat de plusieurs feuilles de Sesei (*Phymatosorus scolopendrium* (Burm)) dans un peu d'eau. Les feuilles sont éliminées et la solution appliquée sur la plaie. Après un nettoyage complet, deux feuilles fraîches de Noni sont pressées à la main pour en extraire un jus vert épais appliqué sur la plaie pour stopper l'hémorragie.

*« Li ne uaf » (une blessure très infectée)

Remède:

Une solution est préparée comme précédemment pour la blessure par un os ; la zone infectée est nettoyée de façon approfondie. Une racine de Noni est rincée et l'écorce de la racine est rappée dans un Ununu. L'Ununu est maintenu au dessus de la plaie infectée puis pressé pour en extraire le jus. La blessure va commencer à excréter les toxines, ce qui montre que l'infection s'élimine vers l'extérieur. Aucune restriction nécessaire pour le patient, ni renouvellement de traitement.

Accouchement

*Incapacité néo natale à respirer immédiatement après la naissance.

Remède:

Après l'accouchement, si l'enfant ne respire pas, la sage femme enveloppe le cordon ombilical avec une paire de feuille de Noni pour déclencher la respiration. Si la respiration tarde encore, alors la sage femme commence à empiler des feuilles de Noni sur l'enfant jusqu'à apparition de la respiration.

*Assurance d'une bonne santé postpartum

Remède:

Une sage femme porte des feuilles de Noni à ébullition dans de l'huile de noix de coco. Elles sont ensuite mélangées à du « Mena » (poudre séchée de *Curcuma longa* L rhizomes) et l'on enduit en massant, la totalité du corps de la nouvelle mère.

Piqûre de poisson venimeux

* « Koi mosran » (piqûre empoisonnée de poisson pierre)

Remède:

Sur la présentation d'un patient qui a été blessé par le pic empoisonné d'un poisson pierre, le guérisseur arrache et nettoie une racine de Noni. Une fois nettoyée, l'écorce externe est râpée et placée dans un Ununu ou un morceau de tissu. La zone de la blessure sera légèrement élargie avec un couteau afin de permettre un écoulement libre du sang et des humeurs. Une fois que le sang s'écoule une feuille de « Majila » (*Chamaesyce atoto* (Forst) Croizat) est prélevée puis le « Pul » (latex) est appliqué sur la blessure. En badigeonnant minutieusement la blessure avec le Pul, le Ununu au dessus de la blessure est pressé pour obtenir quelques gouttes de jus de racine dans la plaie. La majeure partie du « Pul » peut être appliqué si la blessure continue à saigner. La douleur très intense de la piqûre du poisson pierre diffuse dans le membre blessé associée à une forte inflammation. Et grâce à cette application la douleur est dissipée au bout de 5mn.

L'inflammation, elle, cède dans les heures suivantes à une vitesse proportionnelle au laps de temps entre le moment de la blessure et le début du traitement. Toute Majila ou morceau de racine de Noni restant doit être jeté à l'océan. Ensuite aucun autre traitement n'est nécessaire et aucune restriction ou recommandation particulière ne sont faites au patient.

Un autre remède pour la même affection utilise la technique suivante :

De jeunes feuilles de Noni sont concassées avec des plantes entières lavées de Usogo (Laportea interupta (L) Chew). La mixture est placée dans un linge et l'on rajoute un peu d'huile de noix de coco. Le tissu est ensuite enveloppé avec deux feuilles de Noni et placé au dessus d'un feu pour être chauffé. Le site de la piqûre de poisson est élargi avec un couteau. L'enveloppe chaude est ensuite retirée du feu et l'on fait tomber goutte à goutte le jus dans la blessure. Le jus est uniquement appliqué sur la zone malade et on prend soin de s'assurer qu'il n'entre en contact avec aucune partie du corps de l'individu. Un massage est ensuite réalisé en utilisant une petite quantité de jus sur la peau adjacente. Le massage est toujours réalisé en direction de

la blessure. Du début de la préparation jusqu'à la fin du traitement et la disparition de la douleur il faut compter environ une heure.

Fracture osseuse

* « Hiaj ne to' » (fracture osseuse ou luxation)

Remède:

Les feuilles de Noni enveloppent la peau du membre et on les attache après que la fracture ait été réduite mais avant que les attelles aient été appliquées

Conclusion:

Tous ces remèdes nous montrent le mode traditionnel et ancestral de l'utilisation des plantes et plus particulièrement du Noni. Chez ce dernier on voit que des feuilles, des fruits verts et de la racine sont extraites des substances qui permettent de soigner des affections locales. Le jus de racine semble contenir un très puissant antiseptique ou antibactérien, alors que les feuilles en cataplasme ainsi que les fruits sous formes de broyat font plutôt office d'anti-inflammatoire lors de fracture ou d'antiseptique sur des plaies.

3-2) Evolution dans l'utilisation traditionnelle du Noni

Traditionnellement les hawaïens ont toujours utilisé le Noni en usage local et non par voie interne. Puis, lors de l'arrivée de nouvelles épidémies introduites par les Européens la plante de Noni fut utilisée comme ayant des propriétés purifiantes pour le sang, les intestins et d'autres parties du corps. La presse a proposé un intéressant éventail des utilisations populaires du Noni. De plus, le nombre et la diversité des traitements internes par le Noni ont considérablement augmenté dans la première partie du 20^{ième} siècle.

Le « Honolulu Star Bulletin » de **1930** relate l'existence d'un tonique très répandu et d'un stimulant de l'appétit fabriqué à partir de broyat de fruit de Noni et de l'ihi (bois jaune d'oseille) et mixé avec du jus de canne à sucre (Pope, 1930 in Dixon *et al*, 1999). La réputation du Noni comme un très puissant dépuratif a été confirmée.

Deux préparations de ce type datant des années 1930 sont indiquées ci-après :

-Jus de fruit frais de Noni, jeunes feuilles de Taro, feuilles de *Cenchrus agrimonioides*, mélangé avec du jus de canne à sucre.

-L'écorce interne de l'hibiscus infusée et bue, suivie par un lavement composé de jus de fruit frais de Noni mûr.

(Chun, 1994a in Dixon et al, 1999)

Du guérisseur polynésien à la vente de complément alimentaire.

Deux cultures très différentes : les îles Rotuma et Hawaii. En effet, Hawaii subit complètement la civilisation américaine alors que les îles Rotuma vivent en autarcie.

Les guérisseurs Rotuma se transmettent les remèdes ancestraux de maître à élève de façon constante, ils vivent en microcosme (2500 habitants). Pour eux, l'utilisation de la plante de Noni se fait essentiellement par voie locale.

A Hawai, lorsqu'on interroge de vieux guérisseurs sur *Morinda citrifolia*, ils déclarent cette dernière très difficile à utiliser. Sur six vieux guérisseurs interrogés à propos du Noni, tous précisèrent qu'ils avaient appris l'usage de cette plante par d'autre Hawaïens, et qu'ils ne pensaient pas savoir l'utiliser de façon traditionnelle.

Aucun des guérisseurs de plus de 50 ans, qu'ils soient Rotuma ou Hawaïens n'évoquent la fermentation du fruit de Noni à usage thérapeutique. L'élève (Mr Russell IIi) d'un vieux guérisseur qui s'efforce de suivre avec précision les remèdes ancestraux, déclare avoir utilisé souvent le fruit mûr en mélange pour le traitement d'une infection de la peau mais qu'il ne lui avait jamais été enseigné l'utilisation interne de jus de fruit fermenté ou non.

Une des raisons qui semble être la cause de l'utilisation du fruit de Noni est la rétribution des guérisseurs pour leurs actes et leurs remèdes. Selon les anciens guérisseurs, la vente est néfaste, car ils voient les traitements comme devant être un cadeau de la nature ne pouvant être acheté ou vendu. Ils se décrivent eux même imprégnés d'un pouvoir de guérison qui n'est pas le leur mais celui d'Ancêtres ou de Dieu.

En effet, confrontés à une société économique capitaliste, avec stress et pressions il n'est pas surprenant de voir certains guérisseurs modifier ou contourner les pratiques traditionnelles pour gagner de l'argent comme fournisseurs de remèdes.

(McClatchey, 2002 in McClatchey, 2003)

Conclusion:

L'homme s'approprie la nature afin de la transformer en source de richesse. Mais en utilisant le jus de fruit de façon fermentée et en l'administrant par voie orale, ils ne dénaturent pas la pratique ancestrale de ces remèdes à base de Noni. Simplement, les utilisations de Noni par voie orale ne sont qu'a leur début et son expansion ne semblant pas se limiter à la sphère pacifique nécessite la recherche de composants biologiquements actif afin de pouvoir faire un parallèle entre une structure chimique et une activité biologique.

BOTANIQUE

BOTANIQUE

1) Synonymes

Morinda citrifolia. Linn peut prendre diverses appellations suivant sa localisation.

-Inde: Indian Mulberry

-Chine: Ba ji tian

-Tahiti: Nono

-Hawaï: Noni

-Sud-Est asiatique : Nhau

-Iles Samoa: Nonu

-Australie : Cheese fruit

-Malaisie : **Mengkudu**

Autres appellations: great morinda, morinda, ananas de la souris, racine jaune, pain des éléphants, pomme à cochon, casse douleur, la rhubarbe des Caraïbes, bilimbi, pomme macaque, pomme de singe (Howard, 1989; Liogier, 1997; Little et Wadsworth, 1964; Nelson, 1996)

2) Place dans la classification

2.1) Selon Thorne (1992):

Embranchement:

Dicotylédones

Ordre:

Rubiales

Famille:

Rubiacées

Sous-Famille:

Rubioïdeae

Tribu:

Morindeae

Genre:

Morinda

Espèce:

citrifolia

(Thorne, 1992; références internet 90 et 91)

2.2) Selon Takhtajan:

Embranchement: Dicotylédones

Classe: Gentianae

Ordre: Rubiales

Famille: Rubiacées

(Références internet: 90; 94. Takhtajan, 1983)

2.3)Selon Cronquist (1981):

Embranchement: Dicotylédones

Classe: Astéridées

Ordre: Rubiales

Famille: Rubiacées

(Références internet : 91 ; 93 . Cronquist, 1981)

2.4) Selon des critères génétiques (la plus récente et la plus cohérente) :

Embranchement: Dicotylédones

Classe: Euastéridées

Ordre: Gentianales Lindl.

Famille: Rubiacées

Les différentes classifications n'apportent que de nouveaux critères morphologiques pris en

compte pour différencier les plantes. Par contre la classification basée sur des critères

génétiques permet, elle, d'utiliser des techniques scientifiquement plus élaborées. Les liens de

parenté entre les différentes plantes sont mises en évidence grâce à l'étude de leurs gènes

(Référence internet : 93 ; 97).

3) Caractéristiques botaniques

(Wong, 1984; Igersheim et Robbrecht, 1993; Johansson, 1994; Alejandro et al., 2000)

3-1) Famille

Les Rubiacées, ainsi nommées à cause de la couleur rouge extraite de leur racine, sont

remarquables par leurs feuilles entières disposées en verticilles autour de la tige. Leur corolle,

très petite, monopétale, régulière à quatre segments, porte autant d'étamines alternant avec eux,

et est implantée sur l'ovaire, qui adhère au calice, dont le limbe est nul ou réduit à quelques

dents. Cet ovaire ordinairement sec, rarement charnu, est formé de deux carpelles globuleux se

séparant à la maturité, et porte un style souvent bifide surmonté de deux stigmates. Les espèces

des climats tempérés sont herbacées, celles des climats tropicaux sont souvent des arbustes. La

famille des Rubiacées compte 3 sous familles : Rubioideae, Cinchinoideae, Guettardoideae.

15

Ensuite, la sous famille des Rubioideae compte 17 tribus dont :

Psychotrieae

Hedyotideae

Coussareeae

Anthospermeae

Opiorrhizeae

Spermacoceae

Morindeae

Rubieae...

Urophylleae

3-2) Genre Morinda

Arbre ou arbuste de trois à dix mètres, pas de tubercule, pas d'épine, raphides nombreuses. Partie végétative non fétide quand elle est broyée. Tronc et tige glabres et non ramifiés. Branches glabres. Pas de racines adventives sur les entre-nœuds, stipules interpétiolaires persistants directement rattachés, entières, de formes elliptique ou lanceolée, glabres.

Grandes feuilles pétiolées opposées, isophylles, lamina membraneuse à parcheminée voire à aspect de cuir tanné. Dimension de 12 à 25 cm de long sur 9 à 18 cm de large, forme elliptique, extrémité pointue. Non décurrentes et non poilues sur les bords, face supérieure glabre, inférieure glabre ou légèrement pubescente, nervures latérales proéminentes, 7 à 10 paires, pétiole de 1 à 2 cm de long glabre. Présence d'une inflorescence axillaire ou terminale, groupe de fleurs solitaires ou en faisceau sur un axe ramifié. Les inflorescences sont des cymes proches des ombelles. Présence ou non d'un involucre de bractées, présence de bractées et de bractéoles entre les fleurs. Fleurs composées de quatre à six parties, actinomorphes, bisexuées ou monoséxuées, hétérostyllées ou monostyllées, sans sémaphylles, parfumées, présence d'un pédicelle glabre. Tube du calice très réduit (moins de deux mm), poils présents ou non, lobes courts à très développés (sup à 2mm), égaux, glabres ou pubescents, corolle retournée (1 à 2 cm de long), extérieur du tube pubescent, partie intérieure glabre ou pubescente, lobes ovales ou arrondis, coté abaxial glabre ou pubescent, coté adaxial idem, bords non poilus. Les anthères sont dorsifixées, adhérentes ou semi-adhérentes au tube de la corolle. Ces anthères ont une forme linéaire, ovale ou elliptique. Déhiscence par des fentes longitudinales. Les stylles sont adhérents ou semi adhérents au tube de la corolle, térètes et sans poil. Les stigmates sont entiers, lancéolés et sans papille. L'ovaire à placentation axile a le plus souvent deux loges. L'ovule au nombre de un par loge est pendant. Les fruits charnus, nombreux sont des drupes de forme globuleuse ou ellipsoïde. Présence d'une couronne formée par des restes de calice. Les

graines, une par loge, non anguleuses, sans ailette, sont endospermes. Pollen binucléé, avec au moins trois orifices.

3-3) Espèce Morinda citrifolia Linn



Figure 1 Morinda citrifolia tree in Hawai'i.

C'est un arbuste d'au moins 6 m de hauteur et de treize centimètre ou plus de diamètre à la tige. L'écorce est grise ou marron d'aspect lisse à légèrement rugueux, la partie externe du bois, tendre, est d'un jaune foncé. Les petites branches sont d'un vert très clair et présentent une section carrée. Les feuilles, opposées, sont reliées à la tige par un solide pétiole de un à deux cm de longueur. Les limbes, d'un vert sombre et brillant ont une forme elliptique ou ovale : 14 à 30 cm de long sur 8 à 18 cm de large. Ils possèdent des nervures très marquées et saillantes. Les fleurs blanches tubulaires sont groupées en inflorescences dans la zone axilaire foliaire. Les tubules floraux pentalobés font environ 6 mm de long. Les fruits de couleur vert pâle à jaune pâle sont charnus, de forme ovoïde ou ronde ; ce sont des syncarpes de 5 à 7 cm de long. Ils ont

une odeur désagréable de fromage fermenté et abritent des graines d'environ 4 mm de longueur.

Chaque graine pèse en moyenne 0,0259 gramme, on en trouve ainsi 38600 par kilo.



Fruits de Morinda citrifolia: jeune fruit vert avec fleur, fruit vert et fruit mature blanc

4) Répartition géographique

Bien que le Noni puisse se disperser naturellement par des graines flottantes qui reprennent vie après de longs mois de voyage à travers l'océan, les hommes ont joué un rôle très important dans sa dissémination.

Les Marquisiens et les Tahitiens ont été parmi les premiers, les Hawaïens les derniers à avoir été approchés par les voyageurs polynésiens qui exportèrent le Noni dans ces îles. Que ces plantes de Noni aient été importées au delà de la plus lointaine contrée de Polynésie témoigne de leur importance. En effet *Morinda citrifolia L.* est présente en Australie, en Malaisie et dans le sud est de l'Asie, notamment la Chine. Sa localisation en Afrique occidentale ou dans les Caraïbes ne peut être que due à l'homme (Abott et Shimazu, 1985 in Dixon *et al*, 1999).

Pour la Polynésie Française, voici la répartition de la production de Noni dans les différentes îles avec Q la quantité de Noni produite en tonne et VT la valeur en millions de Francs Pacifiques (20 Francs Pacifiques = 0,15 euro).

<u>Iles du vent</u>:

Q:683,5

VT: 41,01=310000 euros

<u>Iles sous le vent</u>:

Q:1411,52

VT: 84,69 = 630000 euros

<u>Marquises:</u>

Q:1881,08

VT: 112,86 = 853000 euros

Australes:

Q:91,79

VT: 5,51 = 38750 euros

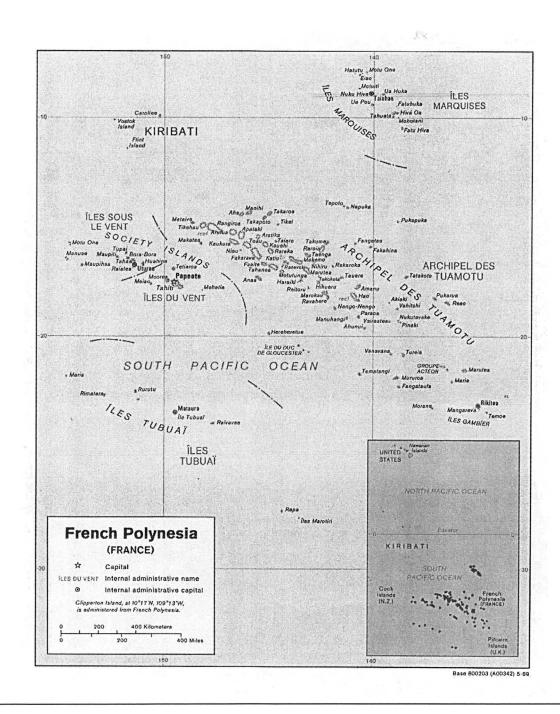
<u>Tuamotu/Gambier</u>:

Q:282,09

VT: 16,93 = 116000 euros

Valeur totale pour la production de 1999 : environ 2 millions d'euros qui ne correspondent qu'à la vente de produits bruts, c'est-à-dire encore sous forme de fruit, racine ou feuille.

Figure n°2 : Carte de la localisation des îles productrices de Noni en Polynésie française. Il est important de noter que les Iles Australes portent aussi le nom d'Iles Tubuaï.



5) Ecosystème

Le Noni se développe facilement sur les sols sableux et côtiers mais s'adapte aussi sur d'autres sols rocailleux, volcaniques et à moyenne salinité; C'est un arbre qui tolère l'ombre, il pousse aussi bien sous la canopée de la forêt qu'en terrain découvert. On le rencontre souvent en bordure de la mangrove côté interne de la frange côtière. Il est bien sûr maintenant cultivé dans de vastes plantations comme arbre d'ornement mais aussi comme arbre producteur de fruits comestibles et source de médicaments traditionnels. On le trouve en association symbiotique avec la fourmi tisserande (*Oecophylla smaragdina*) qui se nourrit et entretient son nid sur l'arbuste à condition de protéger le Noni contre les insectes prédateurs. La floraison et la fructification du Noni s'étalent tout au long de l'année. Dans son habitat naturel, les graines du Noni sont disséminées par les chauves souris et autres mammifères (Stevens, Ulloa, Pool et Montel, 2001; référence internet: 92)

CHIMIE

CHIMIE

Les substances extraites de différentes parties du Noni, puis mises en évidence, appartiennent pour la plupart aux classes chimiques des anthraquinones, des flavonoïdes ainsi qu'aux iridoïdes, aux acides gras et aux sucres. Les travaux concernant l'extraction de ces substances chimiques ont commencé au début du vingtième siècle pour connaître un regain d'intérêt plus particulièrement ces quinze dernières années. L'isolement de ces composés a permis de mieux comprendre les diverses activités biologiques que développe le totum de la plante *Morinda citrifolia*.

1) Fruits et Graines

Fruits

Alors que dans les autres parties de la plante ce sont surtout les anthraquinones qui signent l'appartenance aux Rubiacées, dans le fruit ce sont les iridoïdes.

1.1) Iridoïdes

Ce sont des hétérosides de terpènes, souvent caractérisés par l'amertume.

*Aspéruloside

Levand et Larson ont mis en évidence en 1979 un iridoïde, l'aspéruloside, dans la purée de fruit de Noni. Cet iridoïde doit son nom à la plante Aspérule où il a été trouvé pour la première fois.

La purée de fruit est pressée à travers une passoire pour éliminer les graines. Après filtration la pulpe est séchée à 60-70° puis on extrait successivement avec de l'hexane et du méthanol. On pratique après fixation du résidu méthanolique sur célite, une élution par l'eau. L'acétylation puis la chromatographie sur colonne de silice permettent alors d'isoler l'aspéruloside tétraacétate (Levand et Larson, 1979).

*Acide aspérulosidique

Extrait par Wang et Kikuzaki en 1999 grâce à un procédé décrit dans le 1.4). C'est la forme acide carboxylique de l'aspéruloside.

Cette formule est celle de l'aspéruloside.

1.2) Glycoside de flavonol

Rutine

Ce flavonoïde très courant a été isolé en 1999 par les chercheurs Wang et Kikuzaki , la méthode d'extraction et d'isolement du composé est décrite dans le paragraphe **4.3.2**) (Wang et al, 1999)

Formule:

1.3) Les composés volatils du fruit mûr

Farine, Legal, Moreteau et Le Quere ont établi en 1995 une liste de 52 composants chimiques volatils se trouvant dans le fruit mûr. Ils les ont regroupés dans les familles suivantes :

Acides

Alcools

Esters

Cétones

Lactones

Produits divers

A partir de fruits broyés est réalisé un extrait au dichlorométhane. Cet extrait est analysé par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Seuls les composés qui représentent plus de 0,03% du mélange sont retenus (Farine, Legal, Moreteau et Le Quere, 1995)

Il y a 20 acides qui représentent 83% des composants volatils, six alcools (5%) et 11 esters (3%). Les cétones et les lactones sont présentes en petite quantité (moins de 0,5%). Pour les aldéhydes, seules des traces d'hexanal ont été détectées. Cinq composants représentent 85% des composants volatils :

```
acide octanoïque (58%) (acide caprylique)
acide hexanoïque (19%) (acide caproïque)
3-méthyl-3-buten-1-ol (4%)
scopolétine (2%)
acide décanoïque (2%)
```

N.B: Une coumarine, la scopolétine est identifiée parmi les composés volatils

Tableau n°2: Composants volatils identifiés et isolés à partir du fruit mûr de *Morinda citrifolia* (Farine *et al*, 1995).

| 44 AL T. CAR. 2 | de de la como | communita | - No | a | the second of the second | A. V.Dr., 1984. |
|------------------------|-------------------|--|---------------------------|--|--------------------------|--|
| EAST COMPANY OF STREET | BOOK OF SELECTION | and in the property of the pro | . Programma arrange 1966s | The same of the Contract of th | SAR MARKETTANESS OF | 200 pp (\$1500 per \$150 per \$150 per \$1 |
| | | | | | | |

| Compounds | M, | Identification* | % | ppn |
|---------------------------------------|--|--------------------|--------------|---|
| Actils: | A CONTRACTOR OF THE PARTY OF TH | | | *************************************** |
| Acetic | 60 | a, b, c | 0,04 | 0.62 |
| 2-methyl propansic | 88 | a, b | 0.11 | 0.05 |
| Butanoic | 88 | a_*, b_*, c | 0.71 | 0.31 |
| 2-methylbutanoic | 102 | a, b | 0.54 | 0.23 |
| Hexanoic | 116 | a, b, c | 19.24 | 8.26 |
| 3-mathylthiopropanoic | 120 122 | a, b | 0.41 0.19 | 0.18 0.08 |
| Brazoli Fleptanois | 130. | a, b, c a, b, c | 0.09 | 0.04 |
| Octanoic | 1/44 | a, b, c | 58 | 24.98 |
| Hexanedioic | 146 | a, b | 0.08 | 0.03 |
| Nominoic | 158 | a, b | 0.03 | 10.0 |
| Decanoie | 172 | a, b, c | 1.54 | 0.66 |
| Undecanoic | 186 | a, b, c | 0.03 | 0.02 |
| Lauric | 200 | e, b, c | 0.16 | 0.07 |
| Myristic | 228 | a, b, c | 0.14 | 0.06 |
| Palmitic | 256 | a, b, o | 0.49 | 0.21 |
| Linoleic | 280 | a, b, c | 0.05 | 0.02 |
| Elaidic . | 282 | a, b, c | 0.29 | 0,12 |
| Oleic | 282 | u, b, c | 0.06 | 0.03 |
| (Z,Z, Z)-8,11,14-cicosatriencio | 306 | a, b | 0,68 | 0.30 |
| Votal | | | 82.88 | 35.68 |
| Alcohols | | | 1,78 | |
| 1-Butanot | 72 | a, b, c | 0.07 | 0.03 |
| 3-Methyl-3-buten-1-ol | 86 | n _e b | 4.13 | 1.78 |
| 3-Methyl-2-buten-1-o1 | 86 | a, b | 0.30 | 0.13 |
| 1-Hexanol | 102 | a, b, c | 0.11 | 0.05 |
| Benzyl alcohol | 108 | s., b, c | 0.05 | 0.02 |
| Eugenol | 164 | a, b | 0.03 | 0.01 |
| (Z,Z)-2,5-Undecadien-1-o1 Total | 168 | a, b | 0.41 5.1 | 0.18 2.20 |
| Enters | | | 20.10-00 | wanter v |
| Esters Methyl hexanoate | 130 | a, b, c | 0.37 | 0.16 |
| Methyl 3-methylthio-propanoute | 134 | a, b | 0.03 | 0.01 |
| Ethyl hexanous | 144 | a, b, c | 0.12 | 0.05 |
| Methyl octanoste | 158 | a, b, c | 0.85 | 0.37 |
| Ethyl octanoste | 172 | a, b, c | 0.45 | 0.19 |
| Methyl decanoate | 186 | a, b, c | 0.57 | 0.25 |
| Ethyl decanoate | 200 | a, b, c | 0.19 | 0.08 |
| Methyl pulmitate | 270 | a, b, c | 0.04 | 0.02 |
| Ethyl palmitate | 284 | a, b, c | 0.03 | 0.02 |
| Methyl elaidate | 296 | a, b, c | 0.05 | 0.02 |
| Methyl oleate | 296 | a, b, c | 0.03 | 0.01 |
| Total | | · | 2.76 | 1.18 |
| Krimer | min. | "BELL" L. | m dist | 11.11 |
| 3-Hydroxy-2-butarione | 88 114 | a b c | 0.06 | 0.03 |
| Z-Haptanone Total | 2.2.4 | a, b, c | 0.35 0.41 | 0.15 0.18 |
| , Premar | | | e .ii. iki | - Said Angel |
| Lociones (E)-6-Dodecene-y-lacione | 196 | n, b | 0.09 | 0.04 |
| (Z)-6-Dodeceno-y-lactone | 196 | | 0.09 | 0.04 |
| Total | wife, ohn. | u, b | 0.18 | 0.8 |
| Viscellaneous compounds | | | | |
| viscenameous componinas Hexanamide | 115 | n, b | 0.03 | 0.01 |
| Limonene | 136 | a, b, c | 0.39 | Õ.Į7 |
| (Ethylthiomethyl) benzene | 152 | a, 6 | 0.07 | 0.03 |
| Unknown 1 | 166 | ъ | 1.48 | 0.64 |
| Unknown 2 | 168 | 6 | 0.56 | 0.25 |
| Unknown 3 | 184 | ь | 0.57 | 0.25 |
| Scopoletin | 192 | s. b | 1.97 | 0.85 |
| Vomifolial | 206 | a, b | 0.95 | 0.40 |
| Unknown 4 | 212 | Ъ | 1.65 | 0.71 |
| Total | | | 7.67 | 3.31 |

1.4) Glycosides d'alcool et d'acides gras

Trisaccharide ester d'acide gras

Les chercheurs Wang et Kikuzaki ont isolé dans le fruit de Noni en 1999 un nouveau composé, le trisacharide d'un acide gras en C8 ainsi que deux autres molécules telles que la rutine et l'acide aspérulosidique (Wang et al, 1999).

Le fruit de Noni est d'abord lyophilisé puis extrait à l'aide d'une solution d'éthanol à 95% à température ambiante. L'extrait est concentré et le résidu est mis en suspension dans l'eau puis fractionné successivement avec de l'hexane, de l'acétate d'éthyle et du n-butanol.

Après plusieurs chromatographies sur colonne on obtient le 2-6-di-O-(beta-D glucopyranosyl-1-O-octanoyl-beta -D-glucopyranose.

Diglucosides

L'équipe de Wang et Kikuzaki a isolé et caractérisé en 2000 deux disaccharides d'acide gras (octanoïque, hexanoïque) et un diglucoside d'alcool en C15 .

Des fruits de Noni séchés sont extraits avec une solution éthanolique à 95% à une température ambiante. L'extrait concentré donne un résidu mis en suspension dans l'eau et fractionné successivement avec l'hexane, l'acétate d'éthyle et le butanol (Wang et al, 2000). La fraction butanolique placée dans une colonne de gel de silice est éluée avec un mélange d'acétate d'éthyle, méthanol et eau. Puis la purification par CLHP sur une colonne RP18 permet d'isoler :

3-méthylbut-3-enyl 6-O-beta-D-glucopyranosyl-beta-D-glucopyranoside

6-O-(beta-D-glucopyranosyl)-1-O-octanoyl-beta-D-glucopyranose

6-O-(beta-D-glucopyranosyl)-1-O-hexanoyl-beta-D-glucopyranose

Graines

1.5) Acide gras

Les graines fournissent une huile dans laquelle un acide gras particulier a été caractérisé : l'acide ricinoléïque.

Ce dernier, extrait, isolé et caractérisé en 1989 par Daulatabad et Mulla a été identifié sur la base de CCM, IR, RMN, spectrométrie de masse et réactions chimiques. Les graines séchées à l'air sont broyées en poudre puis on extrait avec un éther de pétrole pour obtenir de l'huile (Daulatabad, Mulla et Mirajkar, 1989).

Mais l'huile de graine de Morinda citrifolia contient aussi une grande quantité d'acide linoléique (55%), constituant majeur des acides insaturés. On peut aussi noter la présence d'acide oléique (20,5%). Les acides gras saturés sont les acides palmitiques (12,8%) et stéarique (4,9%).

2) RACINES

Dans la racine de Noni cinq anthraquinones différentes ont été isolées, elles existent sous forme d'aglycones et sont responsables du pouvoir colorant.

Anthraquinones aglycones.

* 7-hydroxy-8-méthoxy-2-méthylanthraquinone.

Cette anthraquinone a été isolée de la racine en 1989 par Kalpna Rusia. L'isolement et la caractérisation de ce composé se sont faits par les réactions colorimétriques, spectrales et les analyses chimiques. L'extrait hexanique est fractionné par chromatographie sur colonne d'alumine; le produit pur cristallise en rouge, c'est la 7-hydroxy-8-méthoxy-2-méthylanthraquinone (Kalpna, Santosh et Srivastava, 1989)

7-hydroxy-8-methoxy-2-methylanthraquinon

*Morénone 1 et Morénone 2

Ces deux anthraquinones ont été isolées en 1992 à partir de la racine de *Morinda citrifolia* par Jain et Srivastava. L'isolement et la caractérisation de cette molécule sont obtenus sur les bases de réactions spectrales et chimiques. L'extrait CHCL3 est concentré puis chromatographié à travers une colonne de gel de silice utilisant le mélange CHCL3 : EtOAC comme éluant pour obtenir la **Morénone 1**. Les cristaux obtenus sont rouges (Jain et Srivastava, 1992).

L'extrait EtOAC est concentré puis chromatographié à travers la colonne de gel de silice et élué avec le mélange EtOAC : MeOH. L'éluant est concentré et le produit obtenu, cristallisant avec une couleur orange, est la **Morénone 2**.

Morenone 2

*damnacanthal et nordamnacanthal

Do Quoc, Plaim et Mai Ngoc ont isolé ces deux anthraquinones en 1999. De la racine traîtée par du chloroforme est isolé le nordamnacanthal puis le damnacanthal (Doc-Quoc *et al*, 1997) par extraction au méthanol. L'identification est faite sur la base de leurs propriétés spectrales (RMN, SM, IR et UV).

Damnacanthal

nordamnacanthal

3) Bois

*Anthraquinones

Du bois, Srivastava et Singh ont isolé en 1993 un nouveau composé, le Physcion-8-O-[{alpha-L-arabinopyranosyl (1-3)}{Beta-D-galactopyranosyl (1-6)}-Beta-D-galactopyranoside] qui est un hétéroside d'anthraquinone, avec le Physcion et la Morindone, deux anthraquinones aglycones.

L'extraction à partir du bois a été répétée de nombreuses fois avec de l'éthanol bouillant. L'extrait, après concentration est versé dans de l'eau glacée en excès pour obtenir une fraction soluble et une autre insoluble dans l'eau. La fraction insoluble est extraite avec différents solvants successifs. De la fraction benzénique, on obtient le composé 1, le Physcion et le composé 2, la Morindone. De la fraction EtOAc le Physcion-8-O-[{alpha-L-arabinopyranosyl(1 - 3)}{Beta-D-galactopyranosyl (1 - 6)}-Beta-D-galactopyranoside] est isolée sous la forme de cristaux jaunes. L'identification est faite après analyse de ses propriétés spectrales (Srivastava et Singh, 1993)

Physcion-8-O-[{alpha-L-arabinopyranosyl(1 - 3)}{Beta-D-galactopyranosyl (1 - 6)}-Beta-D-galactopyranoside]

4) Fleurs

Singh et Tiwari ont réussi à isoler et caractériser trois composés, deux glycosides de flavones et une anthraquinone glycosylée.

4.1) Glycosides de flavones

C'est en 1976 que Tiwari et Singh ont extrait les deux glycosides de flavones suivants (Singh et Tiwari, 1976). Leur identification est faite avant et après hydrolyse par analyse des propriétés spectrales.

Acacetine-7-O-beta-D-glucopyranoside

5-7-diméthyl-apigénine-4'-beta-D-galactopyranoside

4.2) Anthraquinone glycosylée.

Tiwari et Singh ont isolé en 1977 l'anthraquinone suivante :

st 6,8-dimethoxy 3-méthylanthraquinone-1-O-beta-glucopyranosyl rhamnoside

La caractérisation se fait sur la base de réactions colorimétriques, des propriétés spectrales des aglycones (IR et UV) et des propriétés chromatographiques (Tiwari et Singh, 1977).

5) Feuilles

Des feuilles sont isolés des flavonoïdes de la classe des flavonols glycosylés et des iridoïdes.

5.1) Glycosides de flavonols

Shengmin et Cheng ont identifié cinq glycosides de flavonols en 2001. Les aglycones sont la quercétine et le kaempferol. Les glycosides sont constitués de 1, 2 ou 3 sucres : rhamnose, glucose et galactose.

Les feuilles de Noni séchées sont extraites par de l'éthanol à 95% à une température de 50°C pendant un jour. L'extrait obtenu est concentré, le résidu obtenu est ainsi mis en suspension dans l'eau puis fractionné successivement avec l'hexane, l'acétate d'éthyle et le n-butanol. La fraction butanolique est chromatographiée sur colonne (Shengmin *et al*, 2001b)

Après plusieurs fractionnements et chromatographies sont isolées et identifiées

- la Quercétine-3-O-beta-D-glucopyranoside
- le Kaempferol-3-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-beta-D-glucopyranoside
- la Quercétine-3-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-beta-D-glucopyranoside qui est la rutine.
- la Quercétine-3-O-beta-D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[alpha-L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-beta-D-galactopyranoside
- le Kaempferol-3-O-beta-D-glucopyranosyl- $(1\rightarrow 2)$ -[alpha-L-rhamnopyranosyl- $(1\rightarrow 6)$]-beta-D-galactopyranoside.

-Quercétine-3-O-beta-D-glucopyranoside

-Kaempferol-3-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-beta-D-glucopyranoside R=H -Quercétine-3-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-beta-D-glucopyranoside R=OH appelée rutine.

-Quercétine-3-O-beta-D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[alpha-L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-beta-D-galactopyranoside R=OH

-Kaempferol-3-O-beta-D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[alpha-L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-beta-D-galactopyranoside R=H

5.2) Iridoïdes glycosilés : Citrifolinoside A et Citrifolinine B

A coté de l'aspéruloside et de l'acide aspérulosidique, deux iridoïdes isolés du fruit, Shengmin et son équipe ont identifié en 2001 le citrifolinoside A et la citrifolinine B, des iridoïdes plus complexes et moins répandus.

Les feuilles de Noni séchées sont extraites avec l'éthanol à 95% à une température de 50 °C pendant un jour. L'extrait obtenu est concentré, le résidu obtenu est ainsi mis en suspension dans l'eau puis est fractionné successivement avec l'hexane, l'acétate d'éthyle et le n-butanol. La fraction butanolique donne après plusieurs chromatographies trois composés différents :

-la citrifolinoside A

- -l'aspéruloside
- -l'acide aspérulosidique

Les techniques d'identification utilisées sont toujours la RMN, IR, SM et UV (Shengmin et al, 2001a).

citrifolinoside A

*Citrifolinine B

Les chercheurs Sang et Cheng ont isolé en 2001 cet iridoïde avec la méthode décrite dans le paragraphe **5.1**) (Shengmin et al, 2001b)

R1 = H et R2 = OH

5.3) Stérols et Terpènes.

(Saludes et Garson, 2002)

Saludes et Garson ont réussi en 2002 à isoler plusieurs stérols à partir de feuilles séchées. Celles-ci sont extraites avec de l'éthanol pour donner un extrait sirupeux vert qui est ensuite fractionné par de l'hexane, du dichlorométhane, de l'acétate d'éthyle et du n-butanol. La fraction hexanique après plusieurs chromatographies successives donne :

-le diterpène (E)-phytol:

-le triterpène cycloarténol:

-le cétostéroïde stigmasta-4-ène-3-one.

-le cétostéroïde stigmasta -4-22-diène-3_one.

Une autre fraction donnera:

-le Δ 5 stérol β sitostérol. (5)

-le Δ 5 stérol stigmastérol. (6)

-le Δ 5,7 stérol campesta -5,7,22-triène-3 β -ol.

Conclusion

Le tableau suivant permet de visualiser très rapidement les grandes familles de composés chimiques de *Morinda citrifolia* ainsi que les différentes parties de la plante les contenant.

Tableau n° 3: Composition chimique des différentes parties de plantes.

| | Racine | Bois | Fleur | Fruit | Graine | Feuille |
|----------------------------|--------|------|-------|-------|--------|---------|
| Anthraquinones aglycones | x | x | | | | |
| Anthraquinones glycosylées | | x | x | | | |
| Flavones glycosylées | | | х | | | |
| Flavonols glycosylés | | | | x | | x |
| Iridoïdes glycosylés | | | | x | | x |
| Glycosides d'acides gras | | | | x | | |
| Acides gras | | | | | x | |
| Composants volatils | | | | x | | |
| Stérols et terpènes | | | | | | x |

Les anthraquinones libres ou glycosylées sont responsables de la coloration de la racine et des fleurs. Les iridoïdes sont présents dans les feuilles et les fruits alors que les glycosides d'acides gras ainsi que des composants volatils se retrouvent dans les fruits.

ACTIVITE BIOLOGIQUE

ACTIVITE BIOLOGIQUE

Les activités biologiques seront classées en fonction des différentes parties de la plante. L'étude débutera par le fruit.

1) Fruits

1.1) Activité anti-tumorale

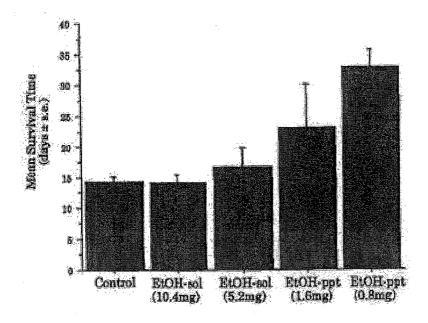
Des fruits de Noni ont été récoltés au stade blanc ou légèrement jaune et mis à mûrir jusqu'à obtenir une consistance tendre, puis ils sont rincés. On les dispose dans un récipient en verre stérile et fermé où ils sont exposés pendant 1 à 3 jours à la lumière du soleil pour permettre le suintement du jus. On sépare par centrifugation ou filtration la fraction insoluble du jus de fruit de Noni qui est alors concentrée par une évaporation éclair :

- -L'addition d'une quantité importante d'éthanol à 95° permet de séparer le jus en une fraction soluble (Noni-sol) et une fraction précipitable (Noni-ppt).
- -Le ppt de Noni est ensuite obtenu par centrifugation puis rincé avec de l'éthanol.
- -Une évaporation éclair élimine l'éthanol de la fraction soluble du jus de fruit de Noni. Le précipité correspond à 13% du poids du fruit.-Ce précipité de Noni purifié par précipitations successives pour les essais *in vitro*, est tout de suite dissout dans du RPMI-1640 supplémenté avec 10% de FCS et des antibiotiques pour les études *in vitro* et seulement de H2O ou PBS pour les essais *in vivo* (Hirazumi, 1999).

1.1.1) Mise en évidence de la partie active du jus de Noni

Le fractionnement de la phase éthanolique démontre que le précipité (ppt) de jus de fruit de Noni possède une activité significative contre le cancer pulmonaire de Lewis chez la souris, entraînant une augmentation de l'espérance de vie de 105 et 123% avec des doses respectives de 1,6 et 0,8 mg par souris. Par contre la fraction soluble du jus de fruit de Noni n'a pas d'activité sur le cancer pulmonaire de Lewis (Hirazumi, 1999).

Figure n°1: Durée de survie des souris en fonction du type et de la quantité de produit administré (Hirazumi *et al*, 1994).



EtOH-sol est la fraction éthanolique soluble du jus de Noni alors que **EtOH-ppt** représente la fraction éthanolique précipitable du jus de Noni.

<u>Remarque</u>: Il est surprenant de constater que la dose la plus faible de fraction éthanolique précipitable du jus de Noni est la plus active. Une dose de 1,6 mg de EtOH-ppt augmente la durée de vie des souris de 7 jours par rapport au témoin contre une augmentation d'un peu moins de 20 jours pour une dose de 0,8 mg de ETOH-ppt.

1.1.2) Effet du ppt de jus de fruit de Noni sur le carcinome pulmonaire de Lewis

1.1.2.1) principes et résultats

In vivo sur la souris

Les souris sont traitées par des cellules de carcinome pulmonaire de Lewis. Les extraits de plante sont injectés 24 heures après inoculation de la tumeur et pendant 4 à 5 jours. Les souris survivantes ont vécues plus de 50 jours. Les souris non traitées sont mortes de cancer péritonéal accompagné d'une la dissémination de grosses tumeurs indurées et d'importants saignements ascitiques seulement deux semaines après l'inoculation de la tumeur. Les statistiques montrent que l'espérance de vie des souris traitées avec du jus de Noni à la dose de 15mg augmente significativement de 119%, avec 9 souris sur 22 qui dépassent les 50 jours. De plus des expériences similaires sur d'autres lots de souris donnent les mêmes résultats.

In vitro

Des cellules cancéreuses de carcinome pulmonaire de Lewis (LLC) sont injectées intra péritonéalement à des souris. On recueille sur ces souris un exsudat de cellules péritonéales qui est ensuite mis à incuber soit dans du PBS (phosphate buffered saline) ou du ppt de jus de fruit de Noni pendant 48h. L'exsudat de cellules péritonéales incubé avec du ppt de jus de fruit de Noni a des effets significatifs sur les cellules de carcinome pulmonaire de Lewis comparativement à l'exsudat de cellules péritonéales incubé avec du PBS (Solution tampon phosphatée).

En effet l'exsudat de cellules péritonéales incubé avec le ppt de jus de fruit de Noni réduit la viabilité des cellules de carcinome pulmonaire de Lewis de 37% alors que l'exsudat de cellules péritonéales obtenu avec le PBS ne la réduit que de 4%.

Tableau n° **4** : Cytotoxicité de l'exsudat de cellules péritonéales préalablement incubées avec du PBS ou du ppt de jus de fruit de Noni sur des cellules cancéreuse LLC1 (Hirazumi *et al.*, 1999).

Cytotoxicity test of PBS-elicited vs noni-pptelicited PEC against LLC1 cells

PEC PBS-elicited Noni-ppt-elicted Cytotoxicity (%) 4.03 ± 2.39 37.4 ± 2.80°

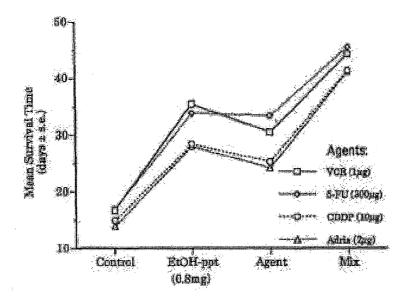
PEC : Peritonealy Exsudate Cells ; PBS : solution tampon saline phosphate ; LLC1 cells : lignée cellulaire 1 porteuse du carcinome pulmonaire de Lewis

Par des effets in vitro, les effets in vivo ont été confirmés. Ainsi on peut souligner les effets bénéfiques du ppt de jus de fruit de Noni sur le carcinome pulmonaire de Lewis.

1.1.2.2) Synergie des traitements chimiothérapeutiques standards et du traitement avec le ppt de jus de fruit de Noni sur les cellules LLC1.

Le traitement au ppt de jus de fruit de Noni associé à des agents anticancéreux comme l'Adriamycine, le Cisplatine, le 5-Fluorouracil et la Vincristine augmente l'espérance de vie des souris porteuses de tumeurs cancéreuses pulmonaires de Lewis, de respectivement 70, 64, 37 et 46% comparativement à une chimiothérapie seule (Hirazumi et al, 1994).

Figure n°2 : Comparaison de l'efficacité de divers agents anticancéreux et du ppt de jus de Noni sur la durée de survie de souris porteuses de tumeurs (Hirazumi *et al*, 1994).



VCR: Vincristine; 5-FU: 5-Fluorouracil; CDDP: Cis-Platine; Adria: Adriamycine; EtOH-ppt: fraction éthanolique précipitable du jus de fruit de Noni; Mix: mélange de chaque agent anticancéreux avec une dose de 0,8mg de Et-OH.

Mean Survival Time : durée de survie des souris exprimée en jours.

En 1994 les expériences de Hirazumi montrent qu'un traitement concomitant de ppt de jus de Noni et d'agent anticancéreux augmente l'espérance de vie des souris porteuses de tumeurs cancéreuses pulmonaires de Lewis. De plus, l'administration quotidienne sur 5 jours de ppt de jus Noni seul permet d'obtenir une augmentation plus importante de la durée de survie que l'administration unique au premier jour d'un agent anticancéreux.

L'espérance de vie des souris porteuses de la tumeur augmente de plus de 150% grâce à l'administration de ppt de jus de Noni et d'agents anticancéreux (on passe d'une espérance de vie de 15 jours environ à plus de 40 jours). On note aussi une amélioration du taux de guérison c'est-à-dire une augmentation du nombre de souris survivantes 50 jours après le début de l'expérience.

Tableau n° 5: Comparaison des durées de survie (MST) et des augmentations d'espérance de vie (ILS) chez des souris porteuses de tumeurs, traitées avec un agent anticancéreux, du ppt de jus de fruit de Noni ou la combinaison des deux (Hirazumi *et al*, 1999).

| | of suboptimal doses of chemothe | and the second second | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Agent | Dose/mouse, schedule (route) | MST ≥ SEM | No, mise autvived/total | ILS (%) |
| Exp. 1 | | and the control of the control | and the same | |
| Control | and the second s | 13,9 ± 0.9 | 0/9 2/9 | in which |
| Noni-ppt | 0.8 mg, QOD × 5 (i.p.) | 28.0 ± 4.9 ^b | 2/ <u>9</u> | 101 |
| Adria | 2 μg, day 1 (i.p.) | 24.2 ± 3.9 ^b | 1/9 | 74 |
| Adria + Noni-ppt | same as above | 42.3 ± 4.0° | 6/9" | 204 |
| Ехр. 2 | | | | |
| Control | | 14.9 ± 1.4 | 0/10 | |
| Noni-pot | 0.8 mg, QOD x 5 (i.p.) | 28.4 ± 5.3 ^b | 0/10 2/8 | 91 |
| CDDP | 10 ng, day 1 (l.p.) | 25,2 ± 5.0 ^b | 1/6 | 69 |
| CDDP + Nani-ppt | same as above | 41.4 ± 4.5° | 1/6 5/8* | 91 69 178 |
| Ежр. 3 | | | | |
| Control | | 16.9 ± 2.4 | សរក | |
| Noni ppt | 0.8 mg, $QOD \times 5 (l.p.)$ | 33.8 ± 6.6 ⁶ | 0/7 4/8 ⁶ | 100 |
| 5-FÜ | 300 µg, day 1 (Lp.) | 33.4±6.3° | 9.6 | 100 |
| 5-FU + Noni-ppt | seme as above | 45.6 ± 4.4 | 3/8 7/8* | 98 170 |
| The control and the control | eding no muyer | 4770 X 474 | 110 | 179 |
| Exp. 4 | | Carlotte and the second | | |
| Control | | 15.7 ± 1.4 | 0/10 | |
| Noni-ppt | 0.8 mg, QOD x 5 (l.p.) | 35.5 ± 4.6° | 3/8" | 113 |
| VCR | 1 μg, day 1 (i.p.) | 30.5 ± 4.8 ^b | 2/8 6/8* | 83 166 |
| VCR + Non-ppt | same as above | 44,4 ± 4,4° | 6/8° | 166 |

1.1.3) Mise en évidence des effets du ppt de jus de fruit de Noni sur le système immunitaire (souris).

1.1.3.1) Temps de survie, ppt de jus de fruit de Noni et agents immunosuppresseurs.

La recherche de toxicité indique que le ppt de jus de fruit de Noni est essentiellement non toxique. Des études in vivo ont démontré une action anti-tumorale contre le cancer pulmonaire de Lewis (LLC). Ainsi, l'administration concomitante d'agents immunosuppresseurs avec le ppt de jus de fruit de Noni a été mise en place pour voir si l'activité anti-tumorale du ppt de jus de fruit de Noni implique le système immunitaire de l'hôte. Les résultats indiquent que le chloro-adénosine (Cl-Ade, inhibiteur des macrophages) inhibe complètement l'activité anti-tumorale du ppt de jus de fruit de Noni, alors que la cyclosporine A (Cys-A, inhibiteur des lymphocytes T) atténue modérément l'activité anti-tumorale (Hirazumi et al, 1999).

Ces agents immunosuppresseurs diminuent ainsi l'activité du ppt de jus de fruit de Noni, montrant son rôle immunomodulateur qui impliquerait une activation des macrophages et des lymphocytes T.

Tableau n° 6 : Comparaison de la durée de survie de souris cancéreuses traitées par différents agents (Hirazumi *et al*, 1999).

Combination of immunosuppressive agents with noni-ppt against LLC peritoneal carcinomatosis

| Agent | Doze/mouse, schedule (route) | MST ± SEM | No, mice survived total | LS (%) |
|-------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------|
| Control | | 15.0 ± 1.7 | 0/10 | |
| Noni-ppt | 0.8 mg, QOD x 5 (i.p.) | 35.9 ± 5.68 | 5,0 ⁰ | 139 |
| CI-Ade | 50 μg, QQD x 5 (i.p.) | 12,2 ± 0,9 | | -19 |
| Cl-Ade + Noni-ppt | same as above | $12.8 \pm 0.8^{\circ}$ | 6 /0 6/0 | **15 |
| Cys-A | 2 mg, day 1 (s.c) | 15,4 ± 1,4 | 0,9 | 3 |
| Cys-A + Nonl-ppt | same as above | 19.2 ± 1,6 ^{b,d} | 0/9 | 28 |

LLC: Lewis Lung Cancer; i.p: intra peritonealy; QOD: Quantity Of Dose; s.c: souscutanée; MST: Mean Survival Time; ILS: Increase in Life Span; Cl-Ade: chloroadénosine; Cys-A: cis-platine.

1.1.3.2) Stimulation de la production de cytokines et de NO par le ppt de jus de fruit de Noni et leurs rôles

Les tests de cytotoxicité du ppt de jus de fruit de Noni vis-à-vis des cellules cancéreuses du carcinome pulmonaire de Lewis, montrent que cette cytotoxicité n'est pas directe. Le ppt de jus de fruit de Noni induirait plutôt une libération de divers médiateurs à action anti-tumorale dans l'exsudat de cellules péritonéales (Hirazumi *et al*, 1999).

NO (monoxyde d'azote), TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha), IL-1beta (Interleukine 1-beta, IL-12p70 (interleukine 12p70)

Les effets du ppt de jus de fruit de Noni sur les fonctions des macrophages ont été mises en évidence en mesurant les quantités de NO, TNF-alpha, IL-1-beta, IL-12p70 extraites de l'exsudat de cellules péritonéales. Ces cytokines et le NO libérés par les

macrophages sont considérés comme d'importants médiateurs de la cytostase et /ou de la cytotoxicité cellulaire.

Le réactif de Griess est utilisé pour évaluer le taux de nitrites qui est la production finale du métabolisme du NO. L'exsudat de cellules péritonéales incubé pendant 24 heures avec du ppt de jus de fruit de Noni montre une élévation considérable du taux de nitrites. La production de nitrites s'élève à 0,56nmol pour 1 millions de cellules dans le milieu de référence et à 1,85nmol avec le ppt de Noni (Hirazumi *et al*, 1999).

Le ppt de jus de fruit de Noni stimule la libération des IL-1-beta et IL-12p70 qui augmente de manière très significative. Par ailleurs, le ppt de jus de fruit de Noni augmente fortement la production de TNF-alpha (Hirazumi *et al*, 1999).

D'après les résultats de travaux de recherches, on peut donner un rôle à chacune des cytokines et au NO :

- -Le NO pourrait induire une toxicité cellulaire à travers une inhibition de la synthèse d'ADN et de la respiration mitochondriale (Stuehr et Nathan, 1989 in Hirazumi *et al*, 1999).
- -Le TNF-alpha serait capable de causer directement une nécrose hémorragique des tumeurs (Mannel *et al*, 1996 in Hirazumi *et al*, 1999).
- -L' IL-1-beta est montré comme un médiateur de la cytostase tumorale (Lovett *et al*, 1986 in Hirazumi *et al*, 1999).
- -L' IL-12p70, hétérodimère biologiquement actif de l'IL-12 induirait indirectement des effets toxiques en augmentant la réponse immunitaire cellulaire par les lymphocytes T helpers (Trinchieri et Scott, 1995 in Hirazumi *et al*, 1999).

La série d'essais sur les cytokines et sur la présence de NO corrobore l'hypothèse selon laquelle le ppt de jus de fruit de Noni pourrait induire une activation des macrophages. En effet le ppt de jus de fruit de Noni augmente la production de NO, TNF-alpha, IL-1-beta et IL-12p70 à partir du PEC, composé en grande partie de macrophage (Hirazumi, 1999).

IL-2, IL-4, IL-10 (interleukines) et IFN-gamma (interferon gamma)

Les effets du ppt de jus de fruit de Noni sur les **splénocytes** et les **thymocytes** ont été estimés en mesurant les niveaux de cytokines telles que IL-2, IL-4, IL-10 et IFN-gamma.

Le ppt de jus de fruit de Noni n'a aucun effet sur IL-2 libérée par les splénocytes lorsqu'il est combiné avec la concavaline A (Con A), activateur des lymphocytes T (Hirazumi et al, 1999).

Le ppt de jus de fruit de Noni exerce un effet inhibiteur significatif sur la production d'IL-4 quand il est combiné à des concentrations de concavaline A de 3 à 6 mg/ml (Hiruzami, 1999).

La libération d'IL-10 par les splénocytes augmente significativement en présence de ppt de jus de fruit de Noni, de plus on a une augmentation du taux d'IL-10 lorsque le ppt de jus de fruit de Noni est combiné à une augmentation de la [con A] (Hiruzami, 1999).

La production d'IFN-gamma par les thymocytes n'est pas obtenue par le ppt de jus de fruit de Noni seul, mais des effets synergiques apparaissent lorsque le ppt de jus de fruit de Noni est combiné avec con A (Hirazumi, 1999).

Conclusion

Finalement la fraction soluble du jus de fruit de Noni est inactive en ce qui concerne l'activité anti-tumorale mais le jus de fruit de Noni est actif avec la forme précipitée qui résulte de la fraction éthanolique précipitable. Les composés chimiques susceptibles d'être présents dans ce précipité parmi les structures chimiques connues dans le fruit seraient des polysaccharides. Il ne faut pas oublier la synergie du ppt de jus de fruit de Noni avec les divers agents anti-cancéreux, cette association permet de lutter plus efficacement contre le développement des cellules cancéreuses dans le cas du carcinome pulmonaire de Lewis.

Le ppt de Noni pourrait induire une activité anti-tumorale en stimulant les macrophages, libérant ainsi tout un arsenal de médiateurs anti-tumoraux. Le ppt de jus de fruit de Noni augmenterait aussi la libération d' IFN-gamma à partir des thymocytes stimulés par con A. L' IFN-gamma, puissant activateur des macrophages pourrait intervenir dans un mécanisme positif de feed back pour induire une activation secondaire des macrophages stimulés initialement par le ppt de jus de fruit de Noni. Par ailleurs, le ppt de jus de fruit de Noni provoque également une forte augmentation des taux d'IL-10, inhibiteur de la synthèse des cytokines et désactivateur des macrophages par l'intermédiaire des splénocytes. On peut concevoir que l'IL-10 agirait dans un

mécanisme de feed back négatif pour prévenir des effets délétères d'une activation excessive des macrophages (Hiruzami, 1999).

L'influence du ppt de jus de fruit de Noni sur la cytotoxicité cellulaire induite par les cellules Natural Killer et les Lymphocytes T peut s'expliquer par l'effet suppressif sur la production d'ILA à partir des splénocytes stimulés par con A, aussi bien que par son effet de stimulation de la production d'IL-12p70.

Généralement IL4 et IL12 ont des effets opposés sur l'induction de l'immunité cellulaire. IL4 agit dans la plupart des cas en opposition avec la réponse immunitaire cellulaire des lymphocytes T-helper-1 tandis que IL12 augmente la réponse des Lymphocytes Th1. Ainsi les effets contraires du ppt de jus de fruit de Noni sur la production d'IL4 et d'IL12 pourraient favoriser la réponse des LyTh1 et augmenter la cytotoxicité des LyTh1 et des cellules NK.

1.1.4) Inhibition de la protéine activatrice de la transcription (AP-1) et de la transformation cellulaire dans la lignée cellulaire JB6 de l'épiderme de souris.

Cette action anti-tumorale ne s'étudie plus sur le même modèle, ici il s'agit d'étudier des produits purs sur des cellules d'épiderme de souris. Les deux composés tels que l'acide aspérulosidique et le glycoside 6-O-(beta-D-glucopyranosyl)-1-O-octanoyl-beta-D-glucopyranose sont isolés du jus de fruit pour étudier dans la lignée cellaire JB6 leur effet sur la transactivation de AP-1 puis sur la transformation de ces cellules JB6 d'épiderme de souris.

Parce que AP-1 a un rôle très important dans la carcinogenèse, les résultats de l'investigation permettent de proposer de nouvelles théories dans les mécanismes de suppression de tumeur par le jus de fruit de Noni et ses possibles applications dans la prévention de la tumeur par son traitement (Liu et al, 2001).

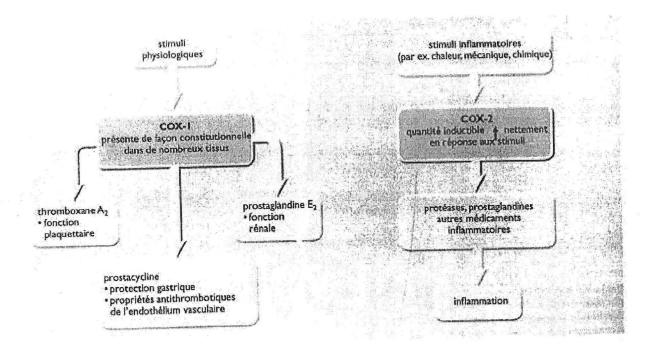
Ces deux composés

- -supprimeraient l'activité de AP-1 dans les cellules JB6, donc inhibe la transcription cellulaire.
- -supprimeraient le point de départ de la transformation cellulaire.
- réprimeraient la fixation de AP-1 sur l'ADN.

1.2) Activité anti-inflammatoire

Il existe deux formes de cyclo-oxygénase (COX), la COX-1 et la COX-2. COX-1 est liée à la production physiologique de prostaglandines dans le rein et l'estomac, alors que COX-2 est impliquée dans la formation de prostaglandines pro-inflammatoires. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) courants inhibent préférentiellement COX-1 ou ne sont pas sélectifs. D'autres AINS agissent 200 à 300 fois plus sur COX-2 et sont susceptibles d'améliorer la sécurité gastro-intestinale et rénale en évitant d'inhiber la production de prostacyclines, protecteur gastrique (Page et al, 1999).

Figure n°3: Les deux isoformes de la cyclo-oxygénase : COX-1 et COX-2. (Page *et al*, 1999)



1.2.1) inhibition de la COX 1 par Morinda citrifolia (poudre de fruit)

Cette activité anti-inflammatoire de *Morinda citrifolia* est mise en évidence dans une étude générale sur plusieurs plantes Australiennes et Chinoises. En premier lieu, chaque échantillon de plante est séché dans l'obscurité et réduit en poudre. La poudre subit une extraction en continu à l'éthanol chaud au Soxhlet pendant 12 heures à une température de 70 °C. L'extrait éthanolique est récupéré et concentré par distillation sous vide à 50° C afin de le sécher. On reconstitue ensuite pour chaque plante un extrait éthanolique de sa partie la plus active sur COX-1 pour disposer d'une réserve d'extrait éthanolique à la concentration de 34 mg/ml. En l'occurrence ici, la partie de la plante de Morinda citrifolia la plus active sur COX-1 est la poudre de fruit.

La COX 1 est mise en contact avec l'acide arachidonique dont les métabolites PGE2 et PGD2 sont ensuite extraites et quantifiées. Ainsi, en rajoutant l'extrait de plante dont on veut connaître les propriétés anti-inflammatoires, on pourra comparer les différents taux de PGE2 et PGD2 obtenus qui reflètent le pouvoir anti-inflammatoire de chaque plante.

- Etude dose réponse

L'indométacine est l'AINS utilisé comme référence. Les effets inhibiteurs des extraits de plante à des concentrations diverses telle que 3400, 340 et 34 microgrammes par litre sur les métabolites de l'acide arachidonique (PGE2 et PGD2) ont été mesurés et les CI50 ont été déterminés par des courbes de régression analytique. Pour la poudre de fruit de *Morinda citrifolia*, il est obtenu une CI50 de 163,30 µg/ml alors que l'indométacine possède une CI50 de 1,19 µg/ml. On a des effets inhibiteurs de COX-1 sur le mode dose dépendant. L'indométacine inhibe COX-1 à 70% avec une concentration de 10µg/ml. Pour *Morinda citrifolia* on note une inhibition de plus de 70% de COX 1 avec une concentration de 3,4mg/ml (Li *et al*, 2003).

1.2.2) inhibition sélective de l'activité de la COX 2 par le Tahitian Noni Juice (TNJ)

Ici nous pouvons encore faire le lien avec l'activité anti-tumorale du jus de fruit de Noni car l'intérêt dans la chimioprévention du cancer avec les inhibiteurs de la COX2 s'est accru avec les observations épidémiologiques mettant en évidence la diminution de l'incidence du cancer du colon et des poumons lors de l'utilisation d'aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (Decesi et al, 2000 in Wang et al, 2002; Schreinemachers et al, 1994 in Wang et al, 2002; Brigatic et al; 2002 in Wang et al, 2002). Deux isoformes de COX ont été identifiés: COX 1 la forme constitutive et COX 2 la forme inductible (Dermond et al, 2002 in Wang et al, 2002). COX 2 peut subir une induction rapide en réponse à des agents chimiques carcinogènes (Marrogi et al, 2000 in Wang et al, 2002). Il est donc suggéré qu'une surexpression de la COX 2, puisse mener à une augmentation de l'angiogénèse et de la réaction inflammatoire (Colville-Nash et al, 2001 in Wang et al, 2002; Donnan et al, 2002 in Wang et al, 2002). Ainsi l'inhibition de la COX 2 a un effet préventif général sur le cancer à travers l'activité anti-inflammatoire et la diminution de l'angiogenèse.

L'activité inhibitrice de TNJ sur COX 1 et COX 2 est comparée à un AINS tel que l'indométacine et à un inhibiteur sélectif de COX 2, le Celebrex (Komoike *et al*, 2002 in Wang et al, 2002 ; Koki *et al*, 2002 in Wang et al, 2002 ; Horton *et al*, 1999 in Wang et al, 2002).

Les activités de COX 1 et de COX 2 ont été mesurées en se basant sur le taux de PGE2 générées durant l'incubation de plaquettes humaines testées avec les divers réactifs ou le témoin (Su *et al*, 2001).

Les CI50 de TNJ, Indométacine et Celebrex sont respectivement de 5%, 0,01µmol/L et 1,4µmol/L pour la COX 1 et de 3,8%, 0,4µmol/L et 0,47µmol/L pour la COX 2. Le Ratio de CI50 COX 2/COX 1 donne 0,76 pour le TNJ, 40 pour l'Indométacine et 0,34 pour le Celebrex. La découverte de l'inhibition sélective de la COX 2 par le TNJ est très importante car le TNJ est un jus de fruit naturel sans effets secondaires indésirables. C'est la première preuve scientifique de la très forte activité anti-inflammatoire du TNJ (Wang et al, 2002).

1.3) Action diurétique

Il a été démontré que le fruit de Noni avait des propriétés diurétiques, ce qui pourrait contribuer sûrement à la baisse de <u>la tension observée</u> (Asahina *et al*, 1994 in Wang et al, 2002).

1.4) Activité insecticide

Les fruits verts et les fruits pourris ne semblent pas toxiques pour différentes espèces de Drosophiles. Par contre, c'est avec le fruit mûr que l'on note une très forte toxicité sur ces mêmes espèces excepté sur *Drosophila sechellia* (Farine, Legal, Moreteau et Le Quere, 1995).

Le fruit mûr est caractérisé par une forte teneur en acide carboxylique. Les effets biologiques de ces fruits mûrs ont été mis en évidence dans des études antérieures. Le composé responsable de la toxicité générale du fruit mûr est l'acide octanoïque (Legal, Chappe et Jallon, 1994), alors que l'acide hexanoïque semble jouer un rôle dans l'attraction et la ponte des œufs. L'acide hexanoïque entraîne une paralysie non mortelle et réversible sur toutes les espèces de drosophiles, excepté *Drosophila sechellia* (Higa et Fuyama, 1993 in Farine et al, 1995;Moreteau, R'Kha et David, 1994 in Farine et al, 1995). Ainsi en étudiant les proportions exactes du mélange de produits insecticides présents dans le fruit de Noni, les chercheurs peuvent mettre au point de nouveaux insecticides naturels et donc non polluants. De plus ils peuvent comprendre pourquoi cette *Drosophila sechellia* en particulier résiste là où toutes les autres meurent ou sont repoussées, en isolant le gène de résistance à cet insecticide naturel.



2) Racines

2.1) Activité antivirale in vitro

Umezawa et son équipe ont découvert qu'une anthraquinone isolée de la racine du Noni, appelé damnacanthal (1-méthoxy-2-formyl-3-hydroxyanthraquinone) supprimait les effets cytopathologiques du HIV sur les cellules MT-4 infectées sans inhiber la croissance cellulaire (Umezawa, 1992 in Wang et al, 2002).

2.2) Activité analgésique sur animaux

Les effets analgésiques sont recherchés sur la souris selon un protocole classique. Toutes les doses sont exprimées ici par rapport à la poudre de racine séchée dont 30 mg correspondent à 2,9 mg d'extrait aqueux lyophilisé.

Les effets analgésiques centraux sont confirmés par les effets antagonistes de la Naloxone, un antagoniste spécifique des récepteurs morphinomimétiques (Ruckebusch et Bueno, 1983 in Younos et al, 1990). A 800 mg/kg d'extrait aqueux lyophilisé de racine de Noni, ce qui représente une quantité très importante de produit, il apparaît des effets analgésiques qui réduisent significativement les contorsions induites par le test de la douleur par injection d'acide acétique et augmente le temps de réaction sur la plaque chaude. L'extrait aqueux de racine de Noni réduit l'activité locomotrice des animaux à une dose de 500 mg/kg.

La détérioration des paramètres sensoriels ainsi que l'induction du sommeil, après administration d'une dose infra hypnotique de Pentobarbital , qui apparaissent normalement avec des doses élevées suggèrent que *Morinda citrifolia* induit des effets sédatifs. Comme les opioïdes connus pour réduire les paramètres comportementaux, l'effet sédatif de *Morinda citrifolia* pourrait être lié à des effets analgésiques centraux. (Younos et al, 1990)

Même si l'extrait aqueux de racine est peu actif car il demande une très grande quantité pour obtenir un effet, cette expérience montre l'activité biologique de la racine.

2.3) Activité hypotensive (sur chien)

Dès 1927, il a été mis en évidence que l'extrait éthanolique de la racine de Noni diminue la pression sanguine chez un chien anesthésié (Moorthy, 1970 in Wang et al, 2002 ; Yougken et al, 1958 in Wang et al, 2002 ; Davison, 1927 in Wang et al, 2002).

2.4) Stimulation de l'apoptose induite par les radiations UV in vitro

Le produit qui attire l'attention des chercheurs dans cette expérience est le damnacanthal, anthraquinone issue de la racine de *Morinda citrifolia*. On note dans les fibroblastes une activation très précoce des tyrosines kinases après une irradiation UV qui cause quelques dommages dans la croissance cellulaire. Cependant, les différents stades morphologiques des cellules irradiées sont similaires à ceux des cellules non irradiées.

On étudie les activités inhibitrices de différents inhibiteurs de protéines kinases tels que herbamycine, génistéine et erbastine pour les comparer à celle du damnacanthal.

Le traitement avec herbamycine seul, induit un changement marginal dans la morphologie des cellules, et provoque des dommages avec une exposition UV, i.e que la membranes plasmiques devient irrégulières et les cycles cellulaires plus longs. Certaines cellules se détachent des plaques de culture. De telles synergies sont observées lors du prétraitement avec damnacanthal et irradiation UV.

Le traitement avec damnacanthal seul ne cause pas de changement morphologique majeur sur les cellules de fibroblastes à des concentrations inférieures à $10\mu g/ml$. Cependant les cellules prétraitées avec le damnacanthal puis irradiées aux UV montrent une différence d'apparence très nette. Des cellules avec de longs cycles mitotiques et des formes irrégulières sont fréquemment observées. D'un autre coté le traitement avec de la génistéine seule induit une irrégularité membranaire aussi bien que des longs cycles, et les radiations UV accentuent ce phénomène.

Pour pouvoir vérifier si ces changements de morphologie reflètent l'apoptose, on utilise la technique d'analyse par fragmentation de l'ADN. L'irradiation aux UV induit une série d'ADN fragmentés qui est typique de l'apoptose. Aucun des inhibiteurs des

tyrosines kinases ne donne de fragmentation de l'ADN. Par contre les cellules de fibroblastes prétraitées avec ces inhibiteurs puis irradiées aux UV montrent une augmentation remarquable de l'ADN fragmenté. On observe que c'est le damnacanthal qui montre le plus d'effets potentiels parmi les inhibiteurs étudiés.

Il est montré que les irradiations avec UV entraînent en premier lieu une activation de la tyrosine kinase. Cela suggère que l'induction par irradiation UV de la mort cellulaire par apoptose a comme médiateur les tyrosines kinases. Ainsi on a pensé que l'inhibition des tyrosines kinases entraînait la suppression de l'apoptose. Cependant la présente étude révèle que les tyrosines kinases stimulent plutôt l'apoptose qui est préalablement induite par les UV.

En ce qui concerne le damnacanthal, il a été montré comme inhibant spécifiquement les tyrosines kinases avec une CI50 comprise entre 17 et 700nM (Faltyneck, Schroeder, Mauvais, 1995 in Hiwasa et al, 1999). Il montre un haut potentiel d'effets stimulateurs sur l'induction par UV de l'apoptose à travers les inhibiteurs de kinases étudiés.

Cela serait du à l'activité inhibitrice spécifique du damnacanthal sur les tyrosines kinases. Le damnacanthal pourrait posséder une autre activité en plus de l'inhibition des protéines kinases. Une étude des même chercheurs révèle que le damnacanthal a une activité inhibitrice de la serine et la cystéine protéinase (Hiwasa *et al.*, 1999). Il est alors possible que cette activité inhibitrice sur les protéases soit aussi impliquée dans l'activité biologique du composé.

3) Feuilles

3.1) Activité antituberculeuse in vitro

Des substances isolées des feuilles de Noni ont une activité bactéricide sur le germe responsable de la tuberculose. L'extrait éthanolique de feuilles de Noni ainsi que la fraction hexanique de feuilles de *Morinda citrifolia* montrent respectivement une inhibition de 89% et 95% contre *Mycobactérium tuberculosis* à une concentration de 100µg/ml. A la même concentration un antituberculeux de référence, la Rifampicine a un taux d'inhibition de 97% (Wang et al, 2002; Référence n°3 in Wang et al, 2002)

Dans l'extrait hexanique le E-phytol et le cycloarténol montrent une CMI de $32\mu g/ml$ et de plus de $64\mu g/ml$. Le stigmastérol, le Δ 5,7 stérol campesta -5,7,22-trièn-3-beta-ol et l'épidioxystérol montrent des CMI respectives de 128, 32 et 2,5 $\mu g/ml$ alors que le mélange dans des proportions 2 : 1 des kétostéroïdes stigmasta-4-ène-3one et stigmasta-4-22-dièn-3one montrent une CMI inférieure à $2\mu g/ml$ (Saludes *et al*, 2002). Il faut souligner que l'extrait éthanolique contient lui des glycosides de flavonoïdes et des iridoïdes.

3.2) Activité antihelminthique

Un extrait éthanolique de feuilles de Noni induit une paralysie et la mort du nématode parasite de l'homme qu'est *l''Ascaris lumbricoïdes*, en un jour (Raj, 1975 in Wang, 2002)

4) Fruits et feuilles

Activité antibacterienne

Le L-Aspéruloside, un iridoïde provenant du fruit et des feuilles de Noni, a prouvé son action antibactérienne. Ces substances luttent contre les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgaii*, *Staphilococcus aureus*, *Baciilis subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella et Shigela*. Ces composés du type iridoïde du fruit et des feuilles de Noni sont donc utilisés dans le traitement des infections cutanées, des rhumes et des fièvres. Par contre des extraits de fruits de Noni murs montrent une activité modérée sur *Pseudomonas aeruginosa*, *M. pyrogenes* et *E. coli* et ont aussi démontré de faibles activités antibactériennes contre *Salmonella typhosa*, *Salmonella montevideo*, *Salmonella schottmuelleri*, *Shigella paradys*, *BH* et *Shigella paradys*, *III-Z* (Wang et al, 2002).

Bien que les expériences aient été effectuées in vitro, l'utilisation par les habitants du Pacifique de cette plante démontre bien son activité antibactérienne chez l'homme : il suffit de remarquer l'utilisation des feuilles et des fruits dans les différents remèdes des îles Rotuma pour soigner les plaies infectées.

5) Fruits, feuilles et racines

Activité anti-oxydante

Principe

Une étude menée en 2002 par Zin, Abdul-Hamid, Osman permet de déterminer l'activité anti-oxydante d'extraits de différentes parties de *Morinda citrifolia* incluant les feuilles, les fruits et la racine. La peroxidation lipidique a été définie comme un dommage biologique causé par des radicaux libres qui sont formés pendant le stress oxydant. L'activité anti-oxydante provenant de source naturelle est due aux composés actifs présents dans la plante. La plupart des anti-oxydants naturels peuvent être trouvés dans le bois, l'écorce, la tige, les feuilles, le fruit, les fleurs et l'huile. Ces composés sont

en grande partie des dérivés phénoliques ou polyphénoliques, des tocophérols, des flavonoïdes et des dérivés d'acide cinammique, phosphatidique et autres acides organiques.

La méthode au Thiocyanate ferrique (FTC) est utilisée pour mesurer le taux de peroxyde durant la phase initiale de l'oxydation lipidique. Des valeurs basses pour l'absorbance indiquent une haute activité anti-oxydante.

Pendant le processus d'oxydation, les peroxydes sont graduellement décomposés en substances de faible poids moléculaire. Un de ces composés, le malonaldéhyde, est mesuré par la méthode au thiobarbiturique (TBA) au dernier jour de la période d'incubation.

Produits testés

Les solvants utilisés pour l'extraction des diverses parties de la plante *Morinda citrifolia* sont le méthanol et l'acétate d'éthyle; les méthodes de mesure de l'activité anti-oxydante sont le Thiocyanate ferrique (FTC) et le test à l'acide Thiobarbiturique (TBA). Les résultats obtenus pour chaque partie de plante et avec chacune des deux méthodes, sont toujours comparés à deux produits anti-oxydants de référence comme le toluène hydroxybutyle et l'alpha tocophérol.

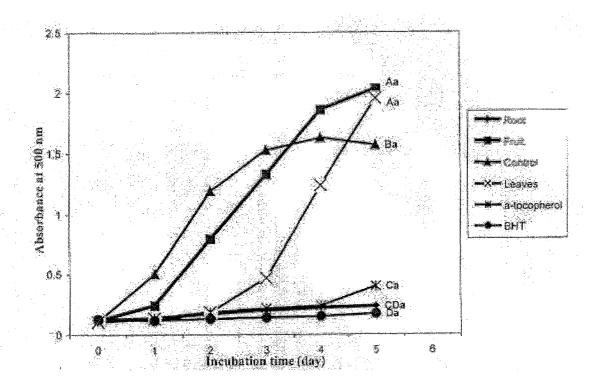
Résultats

L'extrait méthanolique de la racine montre une haute activité anti-oxydante qui n'est pas significativement différente de celles de l'alpha tocophérol et du toluène hydroxybutyle (BHT), alors que l'extrait méthanolique de fruit et de feuille montre une activité négligeable. Par ailleurs l'extrait d'acétate d'éthyle de chaque partie de *Morinda citrifolia* montre une activité anti-oxydante qui est comparable à la fois à l'alpha tocophérol et au BHT. La racine montre donc la plus haute activité anti-oxydante parmi les différentes parties testées. Les résultats suggèrent que plusieurs composés contribuent à l'activité anti-oxydante de chaque partie. L'activité de la racine peut être due à la fois aux composés polaires et non polaires, mais dans le fruit, elle est due seulement à des composés non polaires (Mohd Zin *et al.*, 2002)

9-1) Méthode FTC

-Activité anti-oxydante de l'extrait méthanolique de Morinda citrifolia.

Figure n°4 : Activité anti-oxydante de l'extrait méthanolique des différentes parties de *Morinda citrifolia* mesurée par FTC (Mohd Zin *et al*, 2002).



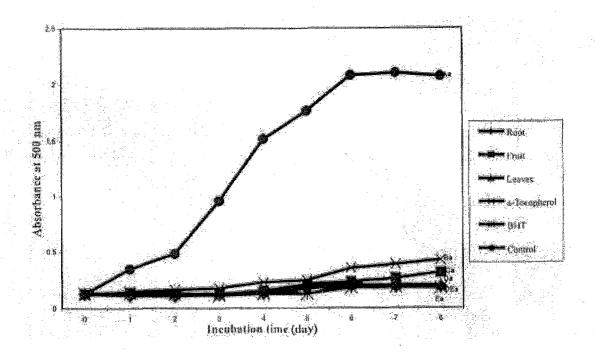
Les échantillons portant la même lettre « a » signifient que le temps d'incubation est le même. Les valeurs d'absorbance avec les mêmes lettres (A, B, C, D) ne sont pas significativement différentes.

Il est intéressant de noter que l'extrait de racine montre une activité plus élévé que celle du fruit et des feuilles. De plus il n'y a pas de différence significative entre l'activité anti-oxydante de la racine de *Morinda citrifolia* et l'alpha-tocophérol ou le BHT.

-Activité anti-oxydante de l'extrait d'acétate d'éthyle de Morinda citrifolia.

L'action anti-oxydante de l'extrait d'acétate d'éthyle de chaque partie de *Morinda citrifolia* est très élevée, comparable à l'alpha-tocophérol et au BHT. Il est important de noter que l'activité anti-oxydante des parties de racines et de feuilles à celles du BHT et de l'alpha-tocophérol.

Figure n°5 : Activité anti-oxydante de l'extrait d'acétate d'éthyle de différentes parties de *Morinda citrifolia* mesurée par FTC (Mohd Zin *et al*, 2002).



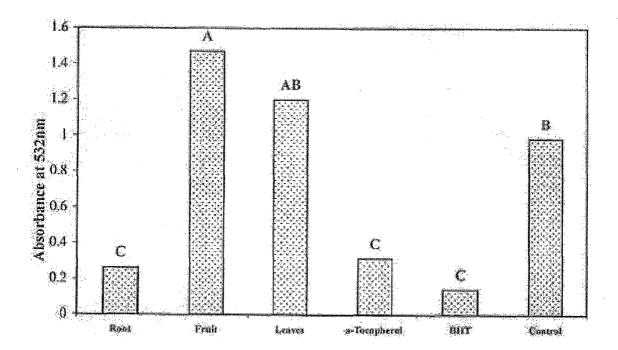
Les échantillons portant la même lettre « a » signifient que le temps d'incubation est le même. Les valeurs d'absorbance avec les mêmes lettres (A, B, C, D) ne sont pas significativement différentes.

9-2) Méthode TBA

-Activité anti-oxydante de l'extrait méthanolique de Morinda citrifolia.

Cette méthode révèle que l'activité anti-oxydante de l'extrait méthanolique de la racine n'est pas significativement différente de celle de l'alpha-tocophérol ou du BHT. Ces résultats correspondent bien à ceux obtenus par la méthode FTC. Il n'y a pas d'activité ni dans le fruit ni dans les extraits de feuilles.

Figure n°6 : Activité anti-oxydante de l'extrait méthanolique de différentes parties de *Morinda citrifolia* mesurée par TBA (Mohd Zin *et al*, 2002).

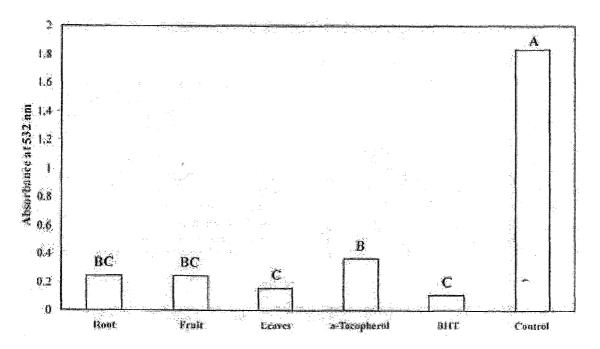


Les valeurs d'absorbance avec les mêmes lettres (A, B, C, D) ne sont pas significativement différentes.

-Activité anti-oxydante de l'extrait d'acétate d'éthyle de Morinda citrifolia.

L'activité anti-oxydante mesurée au huitième jour par la TBA pour le fruit, la racine ou les feuilles ne montre pas de différence significative avec le BHT ou l'alpha-tocophérol.

Figure n°7 : Activité anti-oxydante de l'extrait d'acétate d'éthyle de différentes parties de Morinda citrifolia mesurée par TBA (Mohd Zin *et al*, 2002).



Les valeurs d'absorbance avec les mêmes lettres (A, B, C, D) ne sont pas significativement différentes.

En se basant sur ces données, il est très possible que plusieurs composés de polarités différentes contribuent à l'activité anti-oxydante des feuilles, des fruits et de l'extrait de racine de *Morinda citrifolia*.

L'extrait méthanolique contiendrait des composés hydroxy-phénoliques et phénoliques avec des alcools, des acides et des glycosides (Kim and Pratt, 1993). Une partie de l'activité anti-oxydante serait due aux flavonoïdes. Cependant, depuis la parution de l'article du Docteur Heinicke, on pourrait penser que le principal anti-oxydant présent dans l'extrait d'acétate d'éthyle du fruit soit un alcaloïde, depuis que leur présence a été suspectée dans *Morinda citrifolia* (Heinicke, 1985 in Mohd Zin *et al*, 2002).

On pourrait supposer que l'activité anti-oxydante observée dans cette plante repose sur les effets synergiques d'au moins deux types de composés qui ont pour l'instant été isolés dans la plante. Il a été reporté que la plupart des produits anti-oxydants naturels agissaient souvent en synergie les uns avec les autres pour donner un large spectre d'activité anti-oxydante qui crée un système de défense contre les attaques des radicaux libres (Lu et al, 1995 in Mohd Zin et al, 2002).

TOXICITE

TOXICITE

1) <u>Cytotoxicité du ppt de jus de fruit de Noni en culture</u> cellulaire

Le précipité (ppt) de jus de fruit de Noni contient la partie active du jus de fruit de Noni qui a été mise en évidence par Hirazumi et son équipe en 1999. Une série de dilutions de ppt de jus de fruit de Noni ont été incubées avec des cellules atteintes du carcinome pulmonaire de Lewis pendant 72 heures dans un kit Elisa pour déterminer le degré de cytotoxicité. Des essais ont été pratiqués pour estimer la viabilité cellulaire. Bien que de très hautes doses (6,25mg/ml) de ppt de jus de fruit de Noni exercent des effets cytotoxiques, l'importance de la cytotoxicité observée est substantiellement moindre que la cytotoxicité de l'agent de référence Cis-Platine (CDDP) (22% contre 74%). Le ppt de jus de fruit de Noni n'est pas cytotoxique en dessous d'une concentration 2mg/ml (Furasawa, Chou et Hirazumi, 1995 in Hirazumi et Furusawa, 1999).

Tableau n° 7: Cytotoxicité du précipité de Noni sur des cellules cancéreuses (Hirazumi 1999).

Table 3. Cytotoxicity of noni-ppt against LLC1 cells

| Acont | Dose (mg/mL) | Abs (450 nm) | Cytotoxocity (%) |
|----------|--------------|-----------------------|---------------------|
| Control | | 2.049 ± 0.196 | |
| Noni-ppt | 6.25 | 1.590 ± 0.105° | 22.4 |
| | 2,08 | 2.136 ± 0.151^{6} | 1.4.3 |
| | 0.69 | 2.054 ± 0,220 | -+0.2 |
| CDDP | 0.Ö05 | 0.530 ± 0.060° | 74.1 |

LLC: Lewis Lung Cancer; Abs: absorbance à 450 nanomètres

Fréquemment, des extraits de produits naturels sont dits non toxiques lorsqu'ils ne sont pas toxiques à des concentrations de 1 à 2mg/ml. On peut donc dire que le jus de Noni n'est pas

toxique pour l'homme car il n'est jamais ingéré dans des proportions aussi élevées (Hirazumi et Furusawa, 1999).

2) Effets hyperkaliémiants

Anecdote:

Un patient souffrant d'une insuffisance rénale chronique est suivi régulièrement par des analyses sanguines. Ces dernières révèlent une élévation très significative de la concentration en potassium (5,8mEq/L) en plus d'une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinémie. Sachant que le patient s'est vu expliquer par une diététicienne les précautions à suivre pour éviter des désordres au niveau rénal, il est interrogé pour identifier les causes d'hyperkaliémie.

Il répond qu'il se plie au régime alimentaire, mais d'autres questions révèlent qu'il a commencé à boire un complément alimentaire appelé jus de Noni, car cette plante aurait contribuée à guérir de nombreux cancers. Son frère, lui aussi atteint d'une pathologie rénale, lui a conseillé de boire du jus de Noni pour augmenter son potentiel énergétique. Il admet boire une dose de jus de Noni avant chaque repas. Pour faire baisser cette kaliémie qui peut entraîner une fatigue inutile de ses reins, on lui administre du polystyrène sulfonate de sodium. L'équipe soignante le met en garde du fait que le jus de Noni est une source potentielle de Potassium.

Lors de la visite suivante sa kaliémie est toujours très élevée et il admet toujours boire du jus de Noni. Les médecins qui réitèrent leur mise en garde se voient répondre qu'ils ne peuvent pas comprendre le « pouvoir du jus de Noni ». Ce patient ne reviendra plus à la clinique.

Une analyse du taux de potassium révèle que le jus de Noni a une concentration de 56 mEq/L. Ce qui est similaire aux autres jus de fruit tels que le jus d'orange à base de concentré (51mEq/L), le jus de pomme (32mEq/L), le jus de raisin (43mEq/L) et le jus de tomate (58mEq/L) dont l'utilisation doit être fortement limitée chez les patients avec une pathologie rénale au dernier stade. (Référence : 91)

Chaque dose de Noni prise avant les repas contient 1,66mEq de potassium. Les patients avec une pathologie rénale ou une hyperkaliémie non expliquée doivent donc faire attention à l'ingestion de remède phytothérapeutique car ils peuvent être des sources cachées de potassium. (Mueller, Scott, Sowinsky, Prag, 2000)

3) Pharmacocinétique (récentes avancées dans les recherches sur le Noni)

La fréquence de consommation et les doses quotidiennes ingérées de jus de Noni de Tahiti (TNJ : Tahitian Noni juice) sont les questions les plus couramment posées par les utilisateurs de TNJ.

La pharmacocinétique du Noni a été étudiée chez des rates après administration de doses de 1ml de purée de Noni par 100 g de poids. Un composant majeur connu, la scopolétine a été choisi pour être le marqueur et suivre l'absorption dans le plasma et dans les différents organes par CLHP.

La pharmacocinétique de la scopolétine de la purée de fruit de Noni a été étudiée et donne les résultats suivants :

- -la concentration dans le plasma atteint un pic 2 heures après l'administration du Noni.
- -L'absorption est rapide, avec 50% du maximum de la scopolétine absorbée seulement 30 mn après l'administration.
- -Le taux de scopolétine diminue de 50% en 4 heures.
- -Seulement 12% et 2% de la scopolétine initiale est présente dans le plasma respectivement 12 et 24 h après.
- -la concentration de scopolétine dans les différents organes montre que le Noni est absorbé environ une heure après l'administration. Le pic de concentration dans les différents tissus apparaît 3 heures après avec une diminution rapide dans les instants qui suivent.

PRODUCTION ET STRATEGIE COMMERCIALE AUTOUR DU NOM

PRODUCTION ET STRATEGIE **COMMERCIALE AUTOUR DU NONI**

1) Place du Noni dans l'agriculture Polynésienne.

Tableau nº 8 : Production agricole en Polynésie Française en 1999

Q = Quantité en tonnes VT = Valeur en francs Pacifique

IDV = Iles Du Vent

ISV = Iles Sous Le Vent

| PRODUITS | | ЮV | ISLV | Australes | Marquises | Tuamotu/ Gambler | TOTAL 1999 | Variation 99/98 |
|--|----|----------|----------|-----------|-----------|---------------------|---------------|--------------------|
| Coprah = | Q | 112,44 | 512,71 | 70,53 | 1 277,51 | 5 490,62 | 7 469,81 | 14,9% |
| | VT | 8,82 | 40,97 | 5,79 | 105,13 | 448,37 | 609,08 | 23,2% |
| Léaumes 🗕 | Q | 4.710,65 | 245,55 | 1 277,80 | 115,75 | 23,00 | 6 372,75 | 18,0% |
| | VT | 1 184,87 | 61,88 | 135,66 | 33,18 | 0,22 | 1 374,81 | 3,7% |
| Fruits | Q | 6 308,99 | 1 041,78 | 208,69 | 185,68 | 8,00 | 7 753,14 | 9,8% |
| | VΤ | 695,00 | 166,89 | 23,94 | 38,46 | 2,80 | 926,89 | 0,6% |
| T I WARREN | Q | 1 120,90 | 163,34 | 134,11 | 24,27 | 1,00 | 1 443,62 | 11,9% |
| | VΤ | 176,33 | 24,68 | 18,88 | 2,94 | 0,34 | 223,15 | -4,8% |
| Produits animaux | VΤ | 1 279,26 | 55,54 | 20,94 | 76,94 | 16,58 | 1 452,28 | 5,5% |
| A WEIGHT T | Q | | 16,31 | * | .* | ¥ | 16,31 | -48,0% |
| | VT | ** | 68,50 | dar. | * | | 68,50 | 13,5% |
| Café - | Q | * | rei | 7,55 | • | * | 7,55 | -53,8% |
| | VΤ | ÷ | * | 2,94 | * | | 2,94 | -47,9% |
| forticultur e et Produits végétaux pour artisanat | V | 1 404,78 | 2,98 | 27,62 | *** | 0,69 | 1 435,98 | 1,2% |
| Wono | Q | 683,49 | 1411,52 | 91,79 | 1881,08 | 282,09 | 4 349,97 | 11,0% |
| | VΤ | 41,01 | 84,69 | 5,51 | 112,86 | 16,93 | 261,00 | 11,0% |
| TOTAL | VT | 4 734,07 | 508,03 | 250,26 | 369,51 | 494,73 | 6 354,60 | 4,6% |

Le Nono de Tahiti ou Noni est un fruit, on peut donc s'apercevoir que la progression de ce dernier par rapport à l'ensemble de la culture fruitière est en nette augmentation. La production en tonnage est en hausse de 10% pour les fruits et de 11% pour le Nono en particulier mais la valeur marchande est beaucoup plus importante pour le Nono (11% d'augmentation) contre seulement 1,2% pour les fruits. Il est intéressant de souligner la progression fulgurante du Nono, qui en 10 ans a permis de dégager des bénéfices considérables pour quelques entreprises ayant relevé le défi. Cela peut aussi s'expliquer par une culture très facile du Noni qui pousse à l'état naturel dans ce type de climat en donnant des fruits tout au long de l'année limitant ainsi les coûts de culture et favorisant le rendement.

2) Idées véhiculées.

L'intérêt commercial porté à la production de Noni peut s'expliquer par une publication un peu extravagante, sujette à controverse, dans le Bulletin des Jardins Botaniques Tropicaux du Pacifique (Heinicke, 1985 in McClatchey, 2003). Cet article publié mais non reconnu par la communauté scientifique révèle la présence d'un composé actif dans *Morinda citrifolia*, la Xéronine, dérivant d'un précurseur connu, la Proxéronine.

Il est très étrange que cette annonce de similitude biochimique soit publiée dans le Bulletin des Jardins Botaniques alors qu'elle avait déjà été publiée précédemment dans le Journal des Résultats Non Reproductibles.

Aucune structure chimique n'est proposée pour l'alcaloïde Xéronine, bien que de nombreux résultats aient été discutés sans réelles précisions sur les recherches scientifiques concernées.

C'est parmi les affirmations suivantes du Docteur Heinicke que le Marketing puise ses arguments pour faire consommer les produits dérivés du Noni :

- 1. La Xéronine est dérivée d'une molécule connue la Proxéronine de poids important : 16000 D. Cette dernière ne contient ni sucre, ni acide aminé, ni acide nucléique.
- 2. Le jus de Noni est pharmacologiquement inactif à moins qu'il ne soit absorbé à jeun En effet la pro enzyme permettant la conversion de Proxéronine en Xéronine est détruite par la pepsine et l'acidité stomacale.
- 3.Le Noni est moins efficace quand il est pris avec du café, du tabac ou de l'alcool, et de sa prise concomitante avec ces derniers peuvent même résulter des effets indésirables.

4.Le fruit vert de Noni a des composants potentiellement plus efficaces et surtout une odeur moins désagréable que celle du fruit mûr.

5.Les indications potentielles sont: « pression sanguine élevée, règles douloureuses, arthrite, ulcères gastriques, entorses, blessures, dépression, sénilité, mauvaise digestion, athérosclérose, problème circulatoires, toxicomanie » (McClatchey, 2002)

Il faut bien sûr rester prudent car toutes ces affirmations n'ont jamais été validées par la communauté scientifique.

3) Formes galéniques

La forme pasteurisée du jus de Noni est la plus couramment exportée vers les USA, le Japon, la Chine et Taiwan. Même si elle correspond aux exigeances des pays importateurs, elle soumet le jus de Noni à une fore température qui ne respecte pas la technique polynésienne de fermentation traditionnelle moderne décrite ci après.

Après nettoyage de fruits de Noni très mûrs, ceux-ci sont disposés dans un bocal de verre. Habituellement le bocal est rempli avec les fruits sans les tasser. On verse de l'eau de pluie jusqu'à les recouvrir et un couvercle est ensuite installé, la décomposition peut alors commencer, soit dans le réfrigérateur, soit à température ambiante, soit au soleil (Dixon, McMillen, Etkin, 1999 in McClatchey, 2003). Au bout de quelques jours le liquide du bocal peut être filtré et consommé. Habituellement une cuillère à soupe à une tasse du liquide est absorbée une fois par jour. On rajoute aussi de l'eau au fur et à mesure que le volume diminue dans le bocal.

Bien que cette forme d'extrait de fruit de Noni soit très couramment utilisée à Hawaï et en Polynésie, d'autres formes ont été développées pour faciliter la commercialisation et une constance dans la concentration des produits :

- -Les jus de fruit de Noni pasteurisés.
- -Des préparations lyophilisées.
- -Des extraits concentrés.
- -Des poudres.
- -Des solutions hydroalcooliques.
- -des feuilles séchées.

La plupart de ces préparations sont élaborés avec des fruits mûrs sans addition d'eau. Le fruit peut aussi être coupé en tranche et séché pour ensuite être commercialisé vers des usines qui procèdent à sa réhydratation.

Tableau n°9 : Compagnie vendant du Noni ainsi que leurs produits (dixon et al, 1999).

| Company | Co. Oper | Product | Form | Sim | Price | Ou MKT |
|--|----------|---|--|-----------|--|----------------------------------|
| Bady Systems Toch, Cusselberry, FL | MLM | Polynesian Noni® | fulce | 32 ox. | \$28,50 | 1997 |
| Cell Tech Klamath Falls, OR | MLW | Alpha Gold [©] (#125) | capsuko (500 mg.) | 120 gl | \$45.00 | 1997 |
| Sandara Vincentina de de desperara anterior | | Alpha Gold* (#258) | cupsules (500 mg.) | 120 ct. | \$38,00 | 1997 |
| Enricht ^{to} International Orem, UT | MLM | Hawaisan Noni | capsules | Speakener | decemen. | 1996 |
| | | Hawailan Nori | drink powder | 21 ov. | 542.95 | 1997 |
| Mawailan Herbol Blessings [©] Maiku, Mani, Hl | direct | Hawailan Noni Juice Noni Pulp Noni Lesif Extract | juice frair palp incture | 4 04. | 525,00 \$15.00 \$13.00 | ca. 1996 ca. 1996 ca. 1996 |
| | | Mani Organic Gingerade Noni Ginger Turon Spray | concentrated extract | | \$12.00 \$10.00 | ca. 1996 ea. 1996 |
| Innovative Health, Inc Provo, LIT | . direkt | New Immediates bulk product bulk product | sofigel (7 mg.) powder (for capsules) liquid | | n relation | 100fgg destin- tegeneratest |
| LAMETCOÖ Cajale Rock, (X) | MLM | Hawaiian Nonigi | enpsules (375 mg.) | 60 et. | 535.00 | 1998 |
| Mauí Noui Maui, HÍ | direct | Mani Noni | capsades (620 mg.) | (A) cs. | \$21,00 | 1992, 199 |
| Merinda ^{ns} , Inc. Proses, UT | MLM | Tabitian Mour [®] Noni Hoa I Noni Hou II Tabitian Moni [®] supplement | juice drink powder drink powder skin emolliem | 12 oz | \$40,00 \$35,00 \$35,00 \$25,00 | 1998 1998 1998 |
| Nguye's Sunshine Privo UT and | MLM | Liquid Morinda | Juice | 2/12 102 | | 1997 |
| Spanish Fork, UT | **. | Morinda capsules | capsules | 100 et. | \$24.00 | 1997 |
| Rabbi Moshe's Kironea Koon'i III | direct | Wild Hassaiian Nemi | "fruit leather" | 2 02. | \$40.00 | 1997 |

MLM : multilevel marketing firm ; direct : direct sales and/or supplier.

Grâce à ce tableau il est facile de remarquer la jeunesse de ce marché, les premiers produits commercialisé datant de 1992 et 1995.

L'absence de standardisation de la préparation artisanale avant commercialisation continue de caractériser la production industrielle de Noni, alors que les nouveaux procédés de fabrication nécessitent une uniformisation de la qualité. Le grand nombre de préparations et d'ingrédients rend l'étude pharmacologique et la comparaison très difficile entre les différents produits proposés. Les produits de Noni encapsulés illustrent les avantages de cette forme galénique : longue conservation, transport facile, stockage et absence de goût ou d'odeur nauséabonde. Dans les formes liquides, ou les produits en poudre pour boisson, le pourcentage de jus de Noni peut varier de 10 à 96%. Certains jus de Noni sont pasteurisés, d'autres ne le sont pas, ce qui soulève le problème des enzymes et autres substances chimique comme la Proxéronine et la Xéronine (les prétendus composants actifs du Noni selon Heinicke) qui seraient détruites par la chaleur.

Mais même avec la pasteurisation, le jus de Noni présente des problèmes de production, de stockage et de transport que les capsules n'ont pas. Donc beaucoup de firmes pour conserver leur part de marché proposent le Noni à la fois sous forme encapsulée et liquide.

4) Brevets

Ils sont très nombreux à avoir été déposés, ce qui prouve l'intérêt commercial et financier suscité par le Noni. Les brevets déposés concernent les préparations à base de Noni qui indiquées pour de nombreuses affections :

Traitement des mycoses (référence 98)

Effet anti-mutagène et anti-tumoral (référence 99)

Prévention du diabète (référence 100)

Prévention du cancer du colon (référence 102)

Prévention et traitement de l'arthrose (référence 103)

Prévention des migraines (référence 104)

Hépato protection (référence 106)

Préparation cosmétologique pour les lèvres (référence 107)

Dermatologie (références 110, 112, 113, 114)

Inhibition de l'enzyme de conversion (références 109, 115)

Nourriture pour animaux (référence 116)

Complément alimentaire à base de fibres (références 118,117)

Glycosides anti-tumoraux (111)

Inhibition de l'angiogénèse (108)

Les industries ayant déposés ces brevets anticipent sur de futures découvertes scientifiques qui leur permettraient de commercialiser de nombreux produits dérivés du Noni. Pour l'inhibiteur de l'enzyme de conversion et les migraines, il est probable que les chercheurs aient fait le lien avec des études démontrant les propriétés hypotensives du Noni.

Par exemple on peut rapprocher le brevet pour l'action anti-mutagène aux iridoïdes qui vont inhiber AP-1, protéine activatrice de la transcription, de plus tous les résultats de recherche d'activité anti-tumorale sur animaux laissent entrevoir de possibles débouchés chez l'homme avec un autre brevet déposé sur l'inhibition de l'angiogénèse.

Pour les brevets concernant les préparations cosmétologiques pour lèvres, il est possible de faire le lien avec le pouvoir colorant de la racine de Noni ainsi que des fleurs de Noni qui contiennent de nombreuses anthraquinones.

Pour le diabète, les laboratoires s'appuient sur les travaux du docteur Heinecke qui prétend que l'acaloïde Xéronine dérivant de la molécule Proxéronine (présente en grande quantité dans le fruit de Noni) serait responsable du maintien et de la restauration de la structure des protéines membranaires. Ces dernières ont plusieurs rôles, de l'absorption d'éléments nutritifs essentiels (acides aminés, vitamines, sels minéraux) aux échanges d'informations entre les différents organes de notre corps, notamment les récepteurs aux endorphines et de l'insuline (contrôle de la glycémie).

Grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, le Noni peut être présenté comme remède préventif de l'arthrose.

DISCUSSION

DISCUSSION

A propos de *Morinda citrifolia*, on pourrait déclarer que le fond est bon mais que la forme est mauvaise. Les techniques de marketing sauvage et la multiplication de l'offre diminuent la crédibilité de ce produit dont les propriétés thérapeutiques traditionnelles locales ont pourtant toujours permis de traiter un grand nombre d'affections. Les Polynésiens qui ont depuis longtemps appris à apprécier et respecter ce fruit, souhaitent le proposer à la consommation dans le cadre d'une commercialisation à plus grande échelle. Sans nul doute une grande partie des affirmations basées sur le vécu des patients est de bonne foi, mais celles-ci restent des témoignages demandant à être étayés par des études cliniques plus approfondies.

Dans notre société de consommation, la promesse d'une vie meilleure accessible par l'achat d'un produit sur Internet permet de multiplier très vite les ventes de ce dernier. C'est pourquoi il convient de rester vigilant car paradoxalement, l'absence d'information scientifique corroborée et les allégations tout azimut des fabricants laissent une grande latitude aux consommateurs du Noni, plutôt que de les mettre en garde.

Pour répondre à la demande asiatique de cette plante la culture intensive s'est développée, cela a conduit les chercheurs à explorer son activité biologique potentielle. Leurs recherches ont initialement suivi les indications implicites des cultivateurs, utilisateurs ou guérisseurs. Mais d'autres voies peuvent être explorées en fonction des résultats expérimentaux obtenus au Japon, en Inde et aux USA.

Actuellement un grand nombre de rapprochements peuvent se faire entre les structures chimiques identifiées et les activités prétendues du Noni. Mais il convient de rester prudent. A partir des propriétés anti-oxydantes de la racine, des fruits et des feuilles ainsi que des propriétés anti-tumorales du fruit (glycoside 6-O-(beta-D-glucopyranosyl)-1-O-octanoyl-beta-D-glucopyranose) établies sur animaux, il est concevable d'envisager une utilisation de poudre de fruits et de racine en gellules ou de jus de fruit comme préventif contre le cancer et non comme un remède thérapeutique. Avec les propriétés anti-inflammatoires du fruit et l'activité analgésique de la racine on peut penser à des traitements de l'arthrose ou autres pathologies inflammatoires, douloureuses et invalidantes. Pour l'hypertension, la scopolétine (dans le fruit),

coumarine qui permet de relâcher la paroi des vaisseaux sanguins et de diminuer la pression artérielle, est associée aux propriétés diurétiques du fruit de Noni. Le L-aspéruloside avec ses propriétés antibactériennes ne peut jouer un rôle thérapeutique qu'en utilisation locale, ce qui pourrait être une bonne alternative pour des pays en voie de développement ne pouvant se procurer des antiseptiques et antibactériens fabriqués dans les pays occidentaux. Quant aux propriétés anti-tuberculeuses et anti-helminthiques, même si on peut noter une recrudescence de la tuberculose ces dernières années, elles correspondent à des pathologies très marginales en occident.

Le marché européen potentiel, encore vierge de ces produits polynésiens à base de Noni pourrait vite devenir rentable. Pour cette raison, les différentes firmes désireuses de pénétrer ce marché se doivent de donner des informations plus ou moins scientifiques à leurs clients. Ainsi de nombreuses recherches ont été réalisées et se poursuivent afin de mettre en évidence de nouvelles activités biologiques, ou simplement trouver la preuve scientifique irréfutable qui multipliera les ventes de *Morinda citrifolia* dans le monde et assurera sa réputation.

En Polynésie l'utilisation du Noni est ancrée dans la culture médicale traditionnelle, mais il est vrai que les firmes ne peuvent attendre que le bouche à oreille fonctionne et traverse les océans pour commercialiser leurs produits; les investissements nécessitant un amortissement rapide impliquent d'obéir à une politique commerciale agressive qui peut nous paraître choquante. Pourtant il paraîtrait hypocrite de rejeter ce produit sous prétexte que les produits dérivés du Noni se présentent comme une panacée bénéfique pour la santé. Aussi serait-il peut être nécessaire que les autorités compétentes en la matière posent des limites aux allégations sur le jus de fruit de Noni pour ne pas avoir ensuite à se justifier vis-à-vis des consommateurs. Ces derniers doivent être légitimement renseignés sur la valeur des produits mis sur le marché; ce n'est pas Internet qui doit servir d'élément de référence mais plutôt l'avis du Comité Scientifique pour l'Alimentation de la Commission Européenne.

Mon séjour en Polynésie m'a permis de découvrir cette plante et de rencontrer différentes personnes l'ayant utilisé et le commercial pour le Noni. Les techniques des guérisseurs sont toujours d'actualité en Polynésie sur les petites îles éloignées de Tahiti et des lieux touristiques, mais les traitements au jus de fruit de Noni correspondent mieux au mode de vie occidental répandu à Papeete. Les utilisateurs de Morinda citrifolia m'ont rapportés que des douleurs digestives, un mauvais transit intestinal, des douleurs lombaires ou encore un état de fatigue générale avait été traité avec d'assez bons résultats après des cures prolongées de jus de fruit de Noni.

Je ne voudrais pas conclure sans parler d'une vaste étude menée par le Docteur Neil Solomon depuis 1997, qui inclut 75 professionnels de santé et plus de 15000 patients. Ces thérapeutes comme Ces patients devaient boire du jus de fruit de Noni pendant une période de 7mois avec une dose de charge de 4 onces (124g) par jour le premier mois, une dose thérapeutique de 3 onces (93g) par jour les 5 mois suivants et une dose de maintenance /prévention de 2 onces (62g) par jour le 7ième mois. Les quantités étaient divisées par deux pour un enfant. Dans cette étude, 75% des 15000 patients déclarent une amélioration de leur état de santé. Ceux qui n'ont rien ressenti n'ont pas, selon le Docteur Solomon, suivi correctement le protocole de prise journalière de jus de fruit de Noni. De plus 95% de ceux qui ont ressenti des effets bénéfiques les ont éprouvés dans les trois premiers mois.

Ce sont des résultats empreints d'un certain empirisme dans le cas d'une étude menée par une personnalité du monde scientifique Américain (Neil Solomon) se portant caution et commanditée par un laboratoire Morinda Inc., le même qui a obtenu en 2002 l'autorisation de vente de son jus de fruit de Noni par le Comité Scientifique de l'Alimentation de la Commission Européenne. Par son étendue, sa durée et les résultats qu'elle évoque dans ses conclusions, cette étude mérite considération.

Enfin, si le Noni veut revendiquer son statut de complément alimentaire en Europe, il serait sûrement plus intéressant pour les fabricants de travailler directement avec des professionnels de santé afin de pouvoir définir des allégations justifiées et éviter que les qualités de ce produit ne soient vantées par des personnes n'ayant pas la compétence pour le distribuer.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR: NICOLAS TROUILLON

TITRE: Morinda citrifolia L.: THE NONI GOLD RUSH

CONCLUSION

La plante Morinda citrifolia (Noni) de la famille des Rubiacées est originaire de la sphère Pacifique. Par une dissémination naturelle de ces graines Morinda citrifolia est présente dans de nombreux archipels. De plus les voyageurs polynésiens emmenèrent des graines dans des contrées plus lointaines telles que Hawaii ou l'Océanie et l'Asie du sud-est, ce qui prouve l'intérêt de cette plante. La plupart des données sur les utilisations thérapeutiques traditionnelles de la racine, des feuilles et du fruit de Noni proviennent d'un ouvrage de 1839, date à laquelle un grand nombre de remèdes à visée locale (cicatrisation de plaies, entorses, inflammations, œdèmes, piqûres de poisson...) fut répertorié à Hawaii.

Ces dix dernières années, la recherche concernant le Noni s'est considérablement développée sur le plan chimique et de très nombreux composés ont été mis en évidence. Les Anthraquinones aglycones sont communes à la racine et au bois qui contient aussi des anthraquinones glycosylées comme la fleur. Les flavones glycosylée sont présente uniquement dans la fleur. Puis le fruit contient comme les feuilles des flavonols et des iridoïdes glycosylés. Mais les produits caractéristiques du fruit sont les glycosides d'acides gras et les composants volatils tandis que les feuilles contiennent spécifiquement des stérols et terpènes.

Mais les activités biologiques mises en évidence par les chercheurs sont restreintes aux fruits, aux feuilles et à la racine. Dans cette dernière, une anthraquinone telle que le damnacanthal est, in vitro, aussi bien responsable d'une activité anti-virale que de la stimulation de l'apoptose de cellules irradiées aux UV. Avec cette même racine, les chercheurs ont pu observer diverses activités biologiques : analgésiques, hypotensives et anti-oxydante.

Pour le fruit de Noni on note une activité diurétique, anti-oxydante, anti-inflammatoire par inhibition des enzymes COX-1 et COX-2. Concernant l'activité anti-tumorale, il convient de rester très prudent et de bien préciser que celle ci n'a eu lieu que par expérimentation animale ou

in vitro sur des cellules cancéreuses. Enfin les feuilles montrent une légère activité anti-oxydante ainsi qu'une activité anti-bactérienne, anti-tuberculeuse et anti-helminthique. Actuellement, le fruit de Noni est au centre des recherches et de la politique commerciale des différentes firmes. Le jus de fruit ou les gélules, à base de poudre de fruit, ne sont pas considérés comme des médicaments dans les pays où ils sont commercialisés. La FDA (Food and Drug Administration) a donné son aval aux produits à base de fruits de Noni pour la commercialisation sur le territoire américain, en tant que complément alimentaire. Considérant l'absence d'études cliniques, ainsi que la diversité des dosages et des formes administrées aux patients, il est difficile de recenser de possibles effets indésirables du jus de fruit de Noni. De la même façon en Europe, un jus de Noni tahitien a obtenu le statut de nouvel aliment et ainsi une autorisation de mise sur le marché le 4 Décembre 2002, par le Comité Scientifique de l'Alimentation de la Commission Européenne. En effet, les firmes commercialisant ces dérivés de fruit de Noni jouent sur les deux tableaux et tirent avantage de l'absence de contrôle trop sévère envers les aliments tentant de vendre leur Jus de Noni comme un remède miraculeux. Il n'est pas gênant que des aliments alors inconnus dans nos régions fassent leur apparition mais il est dangereux de confondre aliment et médicament, ce que les fabricants de produits dérivés de fruits de Noni ont tendance à faire en avançant de très nombreuses allégations telles que : Prévention du cancer, traitement de l'arthrite, asthme, dépression, hypertension, règles douloureuses, tabagisme, sclérose en plaque, diabète type I et II. Ces réflexions et constatations nous imposent la prudence en ce qui concerne l'utilisation du jus de fruit de Noni mais il est néanmoins souhaitable de le considérer avec intérêt tant sur le plan de la prévention de certaines pathologies que celui d'une source potentielle de produits actifs sur le vieillissement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12 janvier 2004

U.F.R. DE

LE DOYEN

P.DHM

LE PRESIDENT DE LA THESE

Domaino de la Merci

38706 LA TRONCHE CEPEX - FRANCE

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1. ABBOT I, SHIMAZU C. The geographic origin of the plants most commonly used for medicine by Hawaiians. *Journal of Ethnopharmacology*. 1985, **14**: 213-214.
- 2. ALEJANDRO G, LIEDE S. The phillipine Rubiaceae Genera: Description, Illustration, Identification and Information Retrieval. Version: 21st September 2000.
- 3. American Chemical Society: Noni plant may yield new drugs to fight tuberculosis. Press release the 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. 2000.
- 4. ASAHINA A.Y, EBESU J.S.M, ICHINOTSUBO D, TONGSON J, HOKAMA Y. Effect of okadaic acid and Noni fruit extraction in the synthesis of tumor necrosis factor-α by peripheral blood mononuclear cells *in vitro*.

The Procedings of the International Symposium of Ciguatera and Marine Natural Products. 1994, 197-205.

5. BERTRAM J.S, JANIK P. Establishment of a cloned line of Lewis lung carcinoma cells adapted to cell culture.

Cancer.Lett. 1980, 11: 63-73.

6. BRIGATI C., NOONAN D.M., ALBINI A., BENELLI R. Tumors and inflammatory infiltrates : friends or foes?

Clin.Exp.Metastasis.2002,**19**: 247-258.

- 7. BUSHNELL O. *The gifts of civilisation : germs and genocide in hawaii*, University of Hawaii Press, Honolulu, 1993 in Wang *et al*, 1999.
- 8. CHUN M.N. Hawaiian medicine book: He Buke Laau Lapaau, Bess Press, Honolulu, 1986 in Dixon et al, 1999.
- 9. CHUN M.N. Must we wait in despair: the 1867 report of the 'Ahahui La'au Lapa'au of Wailuku, Maui on native Hawaiian health, First People's Productions, Honolulu, 1994b.
- 10. CHUN M.N. Native Hawaiian medicine, First People's Production, Honolulu, 1994a in Dixon et al, 1999.
- 11. COLVILLE-NASH P.R., GILROY D.W. Potential adverse effects of cyclooxygenase-2 inhibition: evidence from animal models of inflammation. *Biodrug.* 2001, **15**: 1-9.

- 12. CRONQUIST A. An Integrated System of classification of flowering plants, Columbia University Press, New-York, 1981.
- 13. CROSBY A.W. Germs, seeds and animals: studies in ecological history, M.E. Sharpe, New York, 1994 in Dixon et al, 1999.
- 14. DAULATABAD C.D., MULLA G.M., MIRAJKAR A.M. Ricinoleic acid in Morinda citrifolia seed oil.

Journal of the Oil Technologist Association of Iindia. 1989: 26-27.

15. DAVISON C. Hawaiian medicine.

The Queen's Hospital Bulletin with Palama clinic Section. 1927, 47: 2-5 in Wang et al, 2002.

16. DECENSI A., COSTA A. Recent advances in cancer chemoprevention, with emphasis on breast and colorectal cancer.

Eur.J.Cancer.2000,36: 694-709.

- 17. DEGENER O. Plants of Hawaii National Park illustrative of plants and customs of the South Seas, Edwards Brothers, Ann Harbor, MI, 1945 in Dixon et al, 1999.
- 18.DERMOND O., RUEGG C. Inhibition of tumor angiogenesis by non-steroidal antiinflammatory drugs: emerging mechanisms and therapeutics perspective. *Drug.Resist.Updat.*2001,4:314-321.
- 19. DITTMAR A. *Morinda citrifolia* L.-use in indigenous Samoan medicine. *Journal of Herbs, Spicies and Medicinal Plants*. 1993, **1**: 77-92.
- 20. DIXON A.R, McMILLEN H, ETKIN N.L. Ferment this: The Transformation of Noni, a Traditional Polynesian Medicine (*Morinda citrifolia* Rubiaceae). *Econ.Bot.* 1999, 53: 51-68 in McClatchey, 2003.
- 21. DONNAN G.A., DAVIS S.M. Aspirin therapy should be first line : probably, but watch this space.

Stroke. 2002, 33: 2139-2140.

- 22. DO-QUOC VIET, PHAM-GIA DIEN, MAI-NGOC TAM. *et al.* Cytotoxicity of some anthraquinone from the stem of Morinda citrifolia growing in vietnam. *Tap chi Hoa hoc.* 1999, 37: 94-97.
- 23. ETKIN N.L, MEILLEUR B.A. Ethnomedicine in Polynesia : past trend and future directions. *Journal de la Société des Océanistes*. 1993, **96** : 19-27 in Dixon *et al*, 1999.
- 24. FALTYNECK C.R, SCHROEDER J, MAUVAIS P. Et al. Biochemistry. 1995, 34: 12404-12410 in Hiwasa et al, 1999.
- 25. FARINE J.P, LEGAL L,MORETEAU B, LE QUERE J.L. Volatile component of ripe fruits of Morinda citrifolia and their effects on Drosophila. *Phytochemistry*.1995,**41**: 433-438.

- 26. FURASAWA E, CHOU S.C, HIRUZAMI A. Antitumor potential of pollen extract of Lewis lung carcinoma in syngeneic mice. *Phytother.Res.* 1995, **9**: 255-259.
- 27. HANDY E.S, PUKUI M.K, LIVERMORE K, Outline of Hawaiian physical therapeutics, Bishop Museum Press, Honolulu, 1934 in Dixon et al,1999.
- 28. HEINICKE R.M. The pharmacologically active ingredient of Noni. *Bulletin of the National Botanical Garden*. 1985, 165 in Mohd Zin *et al*, 2002.
- 29. HIGA I, FUYAMA Y. Genetics of food preference in Drosophila sechellia .I. Responses to food attractants. *Genetica*. 1993, 88: 129-136.
- 30. HIRAZUMI, A; FURASAWA, E. Proc.West.Pharmacol.Soc.1996, 39: 7-9.
- 31. HIRAZUMI A., FURASAWA E.An immunomodulatory Polysaccharide-Rich substance from the Fruit Juice of Morinda citrifolia (Noni) with Antitumor Activity. *Phytother.Res.*1999, **13**: 380-387.
- 32. HIRAZUMI A., FURASAWA E., CHOU S.C., HOKAMA Y. Anticancer activity of Morinda citrifolia (Noni) on intraperitoneally Implanted Lewis Lung Carcinoma in Syngeneic Mice. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1994, 37: 145-146.
- 33. HIWASA T, TAKEDA A, UMEZAWA K. Stimulation of Ultraviolet-induced Apoptosis of human fibroblast UV^r -1 cells by tyrosine kinase inhibitors. *J.Biochem.Mol.Biol.Biophys.* 1998 (in press).
- 34. HIWASA TAKAKI, ARASE YOSHIKO, CHEN ZHENG. *et al.* Stimulation of ultraviolet-induced apoptosis of human fibroblast UV-1 cells by Tyrosine kinase inhibitors. *FEBS.Letters*.1999, 44: 173-176.
- 35. HORTON J.K, WILLIAMS A.S, SMITH-PHILLIPS Z, MARTIN R.C, O'BEIRNE G. Intracellular measurement of prostaglandin E2: effect of anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity and prostanoid expression.

 Anal.Biochem. 1999, 271: 18-28.
- 36. HOWARD R.A. Flora of the Lesser Antilles, Leeward and Windward Island. Dicotyledoneae, Harvard University, Jamaica Plain, 1989.
- 37. IGERSHEIM A, ROBBRECHT E. The character states and relationships of the Prismatomerideae(Rubiaceae-Rubioideae). Opera Bot.1993, 6: 61-79.
- 38. JAIN R.K, SRIVASTAVA S.D.Two new anthraquinone in the root of Morinda citrifolia. *Proc.Nat.Acad.Sci.India*.1992, **62**(A).
- 39. JOHANSSON J.T. The genus Morinda in new caledonia: taxonomie and phylogeny. *Opera Bot*.1994, 7, 122.

40. KALPNA RUSIA, SANTOSH K, SRIVASTAVA. A new anthraquinone from the root of Morinda citrifolia Linn.

Current. Science., 1989, 58, 249.

- 41. KAMAKAU S.M, Ka Po'e Kahiko, Bishop Museum Press, Honolulu, 1991 in Dixon et al, 1999.
- 42. KIM M.C, PRATT D.E. Thermal degradation of phenolic antioxydant. In M.T., et al. Huang Eds, *Phenolic compounds in food and health* (200-217). Washington: American Chemical.Society. 1993.
- 43. KOKI A.T, MASFERRER J.L. Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. *Cancer.Control.* 2002, **9**: 28-35.
- 44. KOMOIKE Y, TAKEEDA M, TANAKA A, KATO S, TAKEUCHI K. Prevention by parenteral aspirin of indomethacin-induced gastric lesions in rats: mediation by salicilic acid. *Dig.Dis.Sci.* 2002, **47**: 1538-1545.
- 45. LEGAL L, CHAPPE B, JALLON J.M. Molecular basis of Morinda citrifolia (L) : toxicity on Drosophila.

J.Chem.Ecol. 1994, 20: 1931.

- 46. LEVAND O, LARSON H.O. Some chemical Constituents of Morinda citrifolia. *Planta.Med.* 1979, **36**: 186-187.
- 47. LIU G, BODE A, MA W.Y, SANG S, HO C T, DONG Z. Two Novel Glycosides from the Fruit of *Morinda citrifolia* (Noni) Inhibit AP-1 Transactivation and cell Transformation in the Mouse Epidermal JB6 cell line.

Cancer Research. 2001, 61: 5749-5756.

48. LI R.W, MYERS S.P. A cross cultural study: anti-inflammatory activity of Australian and Chinese plants.

Journal. Ethnopharmacology. 2003, 85: 25-32

- 49. LITTLE E.L, WADSWORTH F.H. Common trees of Puerto Rico and the Virgin Islands, Agriculture Handbook, Washington, 1964.
- 50. LIOGIER H.A. Descriptive flora of Puerto Rico and adjacent island, Editorial de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, 1997.
- 51. LOVETT D, KOZAN B, HADAM M, RESCH K, GEMSA D. Macrophage cytotoxicity: Interleukin 1 as a medaitor of tumor cytostasis. *J.Immun.* 1986, 136, 340-347 in Hirazumi *et al*, 1999.
- 52. LU F, FOO L.Y. Phenolic antioxydant component of evening primrose. In A.S.H Ong, E Niki, L Packer Eds, *Nutrition, lipids, health and disease*. Champaign: American Oil Chemists Society Press. 1995 in Mohd Zin *et al*, 2002.

- 53. MANNEL D, MURRAY C, RISAU W, CLAUSS M. Tumor necrosis: factor and principles. *Immun.Today.* 1996, **17**: 254-256 in Hirazumi *et al*, 1999.
- 54. MARROGI A.J, TRAVIS W.D, WELSH J.A, KHAN M.A, RAHIM H, TAZELAAR H *et al.* Nitic oxyde synthase, cyclooxygenase 2, and vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of no-small cell lung carcinoma. *Clin.Cancer*, Res. 2000, 6: 4739-4744.
- 55. McCLATCHEY W. From Polynesian Healers to health Food Stores: Changing Perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae). *Integrative Cancer Therapies*. 2002, **1**: 110-120.
- 56. McCLATCHEY W. The traditional Medicinal System and Ethnopharmacopoeia of Rotuma, thèse de master. Provo, Utah: Brigham Young University; 1993.
- 57. MOHD ZIN Z, ABDUL-HAMID A,OSMAN A. Antioxydative activity of extract from Mengkudu (Morinda citrifolia L.) root, fruit and leaf. *Food.Chemistry*.2002,78: 227-231
- 58. MOORTHY N.K, REDDY G.S. Preliminary phytochemical and pharmacological study of *Morinda citrifolia*, Linn. *Antiseptic*. 1970, **67**: 167-171 in Wang *et al*,2002.
- 59. MORETEAU B, R'KHA S, DAVID J.R. *Behav.Genetics*. 1994, **24**: 433.
- 60. MORTON J. The ocean-going Noni, or Indian Mulberry (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae) and some of its "colorful" relatives.

 Economic Botany. 1992, 46: 241-256 in Dixon et al, 1999.
- 61. MUELLER B.A,SCOTT M.K,SOWINSKI K.M,PRAG K.A. Noni juice (Morinda citrifolia) : Hidden potential for hyperkalemia? *American Journal Kidney Disease*. 2000, **35** : 310-312.
- 62. NELSON G. The shrubs and woody vines of Florida, Pineapple Press, Sarasota, 1996.
- 63. PAGE C.P, CURTIS M.J, WALKER M.J, SUTTER M.C, HOFFMAN B.B. Pharmacaologie intégrée. De Boek Université, Paris, 1999.
- 64. PIETRUSEWSKY M., DOUGLAS M., An osteological assessment of health and disease in precontact and historic (1778) Hawaii, *In*: LARSEN C.S., MILNER G., eds. *In the wake of contact: biological responses to conquest*, Wiley, New York, 1994: 179-196 in Dixon *et al*, 1999.
- 65. POPE K. Native healing as found in Hawaii, Honolulu Star Bulletin, 1930, 19 july: 2 in Dixon et al, 1999.
- 66. RAJ J.K. Screening of indigenous plants for antihelmintic action against human Ascaris Lumbricoides.

Indian .J.Physiol.Parmacol. 1975, 19: 47-49 in Wang et al, 2002.

67. RUCKEBUSCH Y, BUENO L. Involvment of growth factor receptors in the mamalian UVC response.

Revue .Med. Vet. 1983, 134: 77-82.

68. SALUDES J.P, GARSON M.J. Antitubercular Constituents from the hexane Fraction of Morinda citrifoliaLinn(Rubiaceae).

Phytotherapie Research.2002,16: 683-685.

69. SCHREINEMACHERS D.M, EVERSON R.B. Aspirin use and lung colon and breast cancer incidence in a prospective study.

Epidemiology.1994,5: 138-146. 10) SHENGMIN SANG., MINGFU WANG., KAN HE.et al. Chemical components in Noni Fruits and Leaves.

American. Chem. Soc. 2002, 10: 134-150.

70. SHENGMIN SANG, GUANGMING LIU, KAN HE et al. New unusual iridoid from the leaves of Noni (Morinda citrifolia L.) show inhibitory effect on ultraviolet B-induced transcriptional activator protein-1(AP-1) activity.

Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2003, 11: 2499-2502.

71. SHENGMIN SANG, KAN HE, GUANGMING LIU.et al. Citrifolinin A, a new unusual iridoid with inhibition of Activator Protein-1 (AP-1) from the leaves of Noni (Morinda citrifolia

Tetrahedron Letters., 2001, 42: 1823-1825

72. SHENGMIN SANG, XIAOFANG CHENG, NANQUN ZHU.et al. Iridoid Glycosides from the leaves of Morinda citrifolia.

J.Nat.Prod. 2001a, 64: 799-800

73. SHENGMIN SANG, XIAOFANG CHENG, NANQUN ZHU, STARK R.E, BADMAEV V, GHAI GEETHA et al. Flavonol glycosides and novel Iridoïd Glycoside from the leaves of Morinda citrifolia.

J.Agric.food.Chem. 2001b, 49: 4478-4481

74. SINGH J, TIWARI R.D. Flavone glycosides from the flowers of Morinda citrifolia. J.Indian.Chem.Soc.1976,53: 424.

75. SRIVASTAVA M, SINGH J. A New Anthraquinone Glycoside from Morinda citrifolia. Int.J.Pharmacog.,1993, 31: 182-184.

76. STEVENS W.D, ULLOA U, POOL A, MONTIEL O.M. Flora de Nicaragua. Monographs in Systematic Botany. 2001, 85.

77. STUEHR D.J, NATHAN C.F. Nitric oxide: A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells.

J.Exp.Med. 1989, **169**: 1543-1555 in Hirazumi *et al*, 1999.

78. SU C., WANG M.Y., NOWICKI D., JENSEN J., ANDERSON G. Selective COX-2 inhibition of Morinda citrifolia (Noni) in vitro. In: LOEWS VANDERBILT.,eds. The proceeding of the Eicosanoids

and other bioactive lipids in cancer, inflammation and related disease. The 7th Annual conference, Nashville, Tennessee, USA, 14-17 Oct 2001.

79. TAKHTAJAN A. In: Metcalfe et Chalk, 1983: 180-201.

80. THORNE R.F. Classification and geography of flowering plants. *Bot.Revue*. 1983, **58**: 225-348.

81. TIWARI R.D, SINGH J. Structural Study of Anthraquinone Glycoside from the Flowers of Morinda citrifolia. *J.Indian.Chem.Soc.*,1977, 429-430.

82. TRINCHIERI G, SCOTT P. Immunoregulation by interleukin-12. *Res.Immun*. 1995, **146**: 423-431 in Hirazumi *et al*, 1999.

83. UMEZAWA K. Isolation of 1-methoxy-2-formyl-3-hydroxy-anthraquinone from M.citrifolia and neoplasm inhibitors containing the same. Japan Kokai Tokyo Koho JP 06 87, 736 (94-87,736) appl 1992; 92/264,311 07.

84. WANG MIAN-YING, WEST BRETT.J, JENSEN C.JARAKAE *et al*.Morinda citrifolia (Noni): A literature review and recent advances in Noni research. *Acta.Pharmacol.Sin.*2002,**23**: 1127-1141.

85. WANG MINGFU,KIKUZAKI HIROE,CSISZAR KATALIN *et al*.Novel Trisaccharide Fatty Acid Ester Identified from the Fruits of Morinda citrifolia (Noni). *J.Agric.Food.Chem.*1999,47: 4880-4882

86. WANG MINGFU,KIKUZAKI HIROE,YI JIN *et al.* Novel Glycosides from Noni (Morinda citrifolia). *J.Nat.Prod.*, 2000, **63**: 1182-1183.

87. WONG K.M. A synopsis of Morinda(Rubiaceae) in the Malay Peninsula. *Malay.Nat.J.*1984, **38**: 89-98.

88. YOUGKEN H.W, JENKINS H.J, BUTLER C.L. Studies on Morinda citrifolia L. II. J Am Pharm Assoc. 1958, 47: 162-165 in Wang et al, 2002.

89. YOUNOS C.,ROLLAND A.,FLEURENTIN J.,LANHERS M.,MISSLIN R.,MORTIER F.Analgesic and behaviousal effect of Morinda citrifolia. *Planta.Med.*1990,**56**: 430-434.

90. http://www.naturia.per.sg./buloh/plants/morinda.htm. 3 p.

91. http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp.

92.http://www.sysbot.uu.se/classification/overview.html

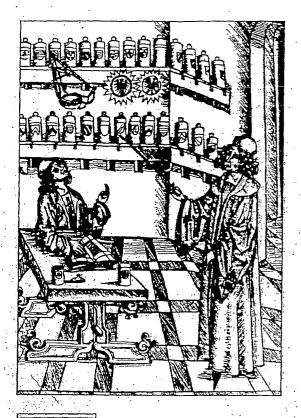
93.http://bush.cs.tamu.edu/FLORA/

94.http://ludovic.thebault.free.fr/download/thorne.txt

- 95.http://ludovic.thebault.free.fr/download/takhtajan.txt
- 96. http://ludovic.thebault.free.fr/download/cronquist.txt
- 97. http://ludovic thebault.free.fr/download/apg.txt
- 98. WEST B.J, JENSEN C.J, PALU A.K, OGDEN R.V, GERSON S. Method and formulation for treating candidiasis using *Morinda citrifolia*. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 99. JENSEN C.J, SU C, WANG M, JENSEN S, FRITZ J.W, STORY S.P. Inhibitory and preventive effects of processed morinda citrifolia on mutagenesis and carcinogenesis in mammals. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 100. JENSEN C.J, PALU A.K, OHISHI H, TANI H. Preventative and treatment effects of Morinda citrifolia on diabetes and its related conditions. U.S. Pat. Appl.Publ. 2003.
- 101. JENSEN C.J, OCAMPO E. Method for treating visual impairment through the prophylactic administration of a Morinda citrifolia-based naturaceutical. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 102. JENSEN C.J, PALU A.K, STORY S.P, JENSEN S, SU C. Preventative and treatment effects of Morinda citrifolia as a colon cancer growth inhibitor. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.

 103. JENSEN C.J, PALU A.K. Preventative and treatment effects of Morinda citrifolia on osteoarthritis and its related conditions. U.S. Appl. Publ. 2003.
- 104. STORY S, JENSEN C.J, PALU A.K. Morinda citrifolia enhanced naturaceutical formulation and method for treating and preventing migraine headaches. U.S Pat. Appl. Publ. 2003.
- 105. MURAD H. Pharmaceutical compositions for treating dermatological disorders with Morinda citrifolia. U.S Pat. Appl. Publ. 2003.
- 106. WANG M, JENSEN C.J, SU C. Method for treating carbon tetrachloride induced liver damage by administering Morinda citrifolia. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 107. JENSEN C.J, ROBINSON H. Morinda citrifolia enhanced lip treatment. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 108. WOLTERING E.A, HORNICK C.A, MYERS A.E. Inhibition of angiogenesis and destruction of angiogenic vessels with extracts of Noni juice Morinda citrifolia. PTC Int. Appl. 2003.
- 109. YAMAGUCHI S, MARU Y, OTA Y, TSUKADA Y. Deodorized Morinda citrifolia extracts as angiotensin-converting enzyme inhibitors. Jpn. Kodai Tokkyo Koho. 2003.
- 110. MURAD H. Pharmaceutical compositions and methods for managing dermatological conditions. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 111. GHAI G, HO C, ROSEN R.T, WANG M, BOYD C.D, CSISZAR K. Glycosides from Noni extract for treatment of tumors. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.

- 112. JENSEN C.J, ROBINSON H. Morinda citrifolia (noni) enhanced cosmetic intensive repair serum. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 113. JENSEN C.J, ROBINSON H. Morinda citrifolia (noni) enhanced protective night cream moisturizer. U.S. Pat. Appl. Publ. 2003.
- 114. JENSEN C.J, ROBINSON H. Morinda citrifolia (noni) enhanced cosmetic skin care toner. U.S. Pat. Appl. Publ. 2002.
- 115. YAMAGUCHI S, OHNISHI J, SOGAWA M, MARUN I, OHTA Y, TSUKADA Y. Inhibition of angiotensin 1 converting enzyme by Noni (Morinda citrifolia) juice. Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi. 2002.
- 116. WADSWORTH J, STORY S.P, JENSEN C.J. Morinda citrifolia (noni) enhanced animal food product. Eur. Pat. Appl. 2002.
- 117. SU C.X, JENSEN C.J, STORY S.P. Morinda citrifolia juice dietary supplement for reducing cellular damage in the human body. PCT Int. Appl. 2002.
- 118. Wadsworth J, Story S, Jensen J. Morinda citrifolia dietary fiber. PCT Int. Appl. 2001.



Serment

des

Apothicaires



Te jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer reux qui m'ant instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant tidèle àleur 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 moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis tidèle à mes promesses. Que je sois convert d'opprobre et méprisé de mes contrères si j'y manque.

TROUILLON NICOLAS

TITRE:

Morinda citrifolia L.: The Noni gold rush.

MOTS CLES:

Morinda citrifolia, Noni, anti-tumorale, damnacanthal, iridoïde, anti-inflammatoire

RESUME:

La plante Morinda citrifolia L. (Noni) de la famille des Rubiacées est originaire de la sphère Pacifique. Les Anthraquinones aglycones sont communes à la racine et au bois qui contient aussi des anthraquinones glycosylées comme la fleur. Les flavones glycosylées sont présentes uniquement dans la fleur. Puis le fruit contient comme les feuilles des flavonols et des iridoïdes glycosylés. Mais la caractéristique du fruit sont les glycosides d'acides gras et les composants volatils tandis que les feuilles contiennent spécifiquement des stérols et terpènes. Mais les activités biologiques mises en évidence par les chercheurs sont restreintes aux fruits, aux feuilles et à la racine. Dans cette dernière, une anthraquinone telle que le damnacanthal est, in vitro, aussi bien responsable d'une activité anti-virale que de la stimulation de l'apoptose de cellules irradiées aux UV. Avec cette même racine, les chercheurs ont pu observer des activités analgésiques, hypotensives et anti-oxydantes. Le fruit de Noni possède une activité diurétique, anti-oxydante, anti-inflammatoire par inhibition des enzymes COX-1 et COX-2. Concernant l'activité anti-tumorale, il convient de rester très prudent et de bien préciser qu'elle n'a eu lieu que sur animaux ou in vitro sur cellules cancéreuses. Enfin les feuilles montrent une légère activité anti-oxydante ainsi qu'une activité antibactérienne, anti-tuberculeuse et anti-helminthique. Comme le jus de fruit de Noni ou les gélules à base de poudre de fruit de Noni ne sont pas considérés comme des médicaments, ces constatations imposent la prudence en ce qui concerne l'utilisation des produits à base de Noni.

JURY:

Président : Madame le professeur Anne-Marie Mariotte

Membres:

Madame Anne RAVEL

Maître de Conférence

Mademoiselle

Géraldine COUTELEN

Docteur en Pharmacie

Monsieur

Michel OGIER

Docteur en Médecine

Thèse soutenue le 06 février 2004

Adresse postale:

5 place Ste Claire,

38000 Grenoble