

Prof. J. Quetin-Leclercq

Ecole de Pharmacie UCL
(Pharmacognosie)

LE VOYAGE INSOLITE DE LA PLANTE AU MÉDICAMENT

Bref historique

Depuis les temps les plus reculés, l'homme a utilisé des plantes, d'abord pour se nourrir, puis pour se soigner. Il a appris, petit à petit, à reconnaître les plantes comestibles et les plantes toxiques, utilisant certaines d'entre elles à des fins guerrières, criminelles, magiques ou pour faciliter la pêche ou la chasse. Ces connaissances, d'abord transmises oralement, l'ont été ensuite dans des écrits, ce qui nous a permis de retrouver des traces de l'utilisation de plantes dans les plus anciennes civilisations des différentes parties du monde (Sumérienne, Babylonienne, Egyptienne, Chinoise, Hindoue, Aztèque, Inca,...). C'est ainsi que l'on retrouve les noms des premières drogues en écriture cunéiforme sur des documents Sumériens et Babyloniens (4.000 avant JC) recopiés sur des tablettes d'argile datant du 7^{ème} siècle avant JC. Un papyrus découvert à Ebers (Egypte) donne également des informations concernant les maladies et leurs remèdes utilisés en 1600 avant JC. Les connaissances sont empiriques et l'influence de la magie est très importante. Plus près de notre époque, les grecs comptaient des médecins célèbres, tel Hippocrate, qui utilisaient, à côté d'animaux et de minéraux, de nombreuses plantes. En 77 après JC, Dioscoride écrit le « De materia medica », un recueil de plus de 500 drogues. Cette œuvre ne décrit pas seulement l'usage de ces drogues, mais aussi les doses, les modes de préparation, de conservation,... Certains de ces remèdes sont tombés en désuétude, mais 54 plantes décrites par Dioscoride étaient reprises dans la liste des plantes essentielles de l'OMS en 1978.

La traduction et la publication de cet ouvrage au 15^{ème} siècle est une étape importante dans la dissémination des connaissances sur les vertus des plantes. La liste des drogues décrites par Dioscoride est élargie par Celse et Pline l'Ancien, romains du 1^{er} siècle de notre ère, alors que Galien, considéré comme le père de la pharmacie galénique (maintenant appelée technologie pharmaceutique) décrit avec plus de détails le mode de préparation de ces « médicaments ».

Après la chute de l'Empire Romain, la rédaction de traités en la matière se raréfie. Cependant, la culture des plantes médicinales est poursuivie dans les monastères (Capitulaires de Charlemagne vers 800 après JC, création au 11^{ème} siècle de l'école médicale de Salerne où furent écrits différents ouvrages dont le « Flos medicinae » qui mentionne 100 drogues importantes). Par contre, durant la même période, le monde arabe élargit ses connaissances (1500 drogues décrites par Ibn al-Baitar au 13^{ème} siècle dans son ouvrage traduit en latin sous le titre : « Corpus simplicium medicamentorum »).

Les croisades, la découverte de l'Amérique et les contacts avec d'autres cultures entraînent l'apparition en Europe de nouvelles drogues « exotiques » et de nouvelles épices.

Paracelse (1493-1541) marque le début de la pharmacie expérimentale en introduisant les premières notions de spécificité et de principes actifs. Dans sa « théorie des signatures », il reprend l'idée de Théophraste (372-287 avant JC), philosophe grec qui prétendait que toute plante était porteuse d'un message. D'après cette théorie, les plantes donneraient, par exemple, par la forme de certains de leurs organes, leur goût ou leur couleur, une indication des maladies qu'elles seraient susceptibles de soigner. Ainsi, l'hépatique (*Hepatica nobilis*, Renonculacée), petite plante des zones montagneuses dont les feuilles rappellent un lobe de foie, soignerait les maladies du foie et de la vésicule. Les quelques travaux réalisés sur cette plante n'ont pas mis en évidence d'effet positif sur le système hépatique.

Un autre exemple est la chélidoine (*Chelidonium majus*, Papavéracée), dont le latex jaune ferait penser à la bile. Cette plante était donc utilisée pour combattre les affections hépatiques et biliaires. Les recherches ont montré que la chélidoine contient des alcaloïdes à noyau tétrahydroisoquinoléinique (chélidonine, sanguinarine, berbérine,...) à actions spasmolytique et cholagogue, mais aussi cytotoxiques, antibactériennes et antivirales *in vitro*. La plante est utilisée à faibles doses pour traiter les crampes du système biliaire.

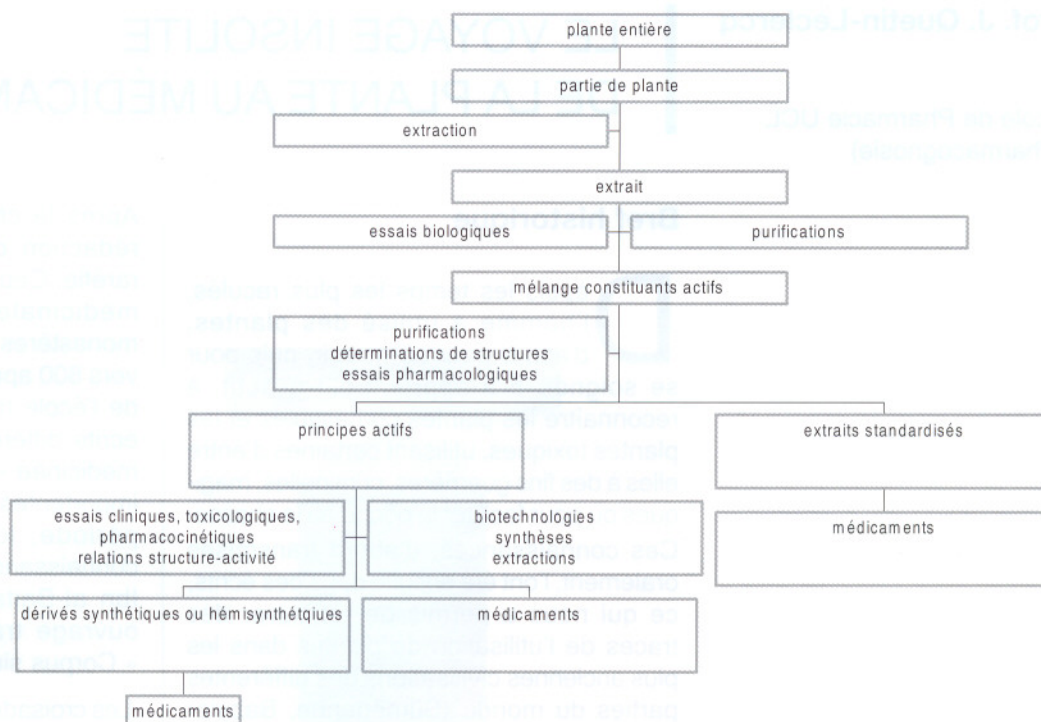


Figure 1 De la plante aux médicaments

et gastro-intestinal en Allemagne par exemple, mais, en Belgique, on n'utilise que le latex en usage externe pour traiter les verrues.

Cette théorie, « redécouverte » et remise au goût du jour par certains auteurs contemporains peut engendrer des risques pour la santé publique: plantes inactives et/ou toxiques, remplacement de médicaments essentiels dans des maladies graves,... Citons la betterave rouge (*Beta vulgaris* var *conditiva*, Chénopodiacée) dont le jus, rouge, est censé être, d'après cette théorie, un reconstituant sanguin et est préconisé, dans certaines publications récentes "pseudo-scientifiques" dans le traitement de leucémies.

Les 16^{ème}-18^{ème} siècles voient l'apparition des premières publications scientifiques, la classification systématique des plantes (Linné) et la séparation nette entre médecine et pharmacie.

Les progrès de la chimie aux 18^{ème} et 19^{ème} siècles permettent l'extraction des premiers principes chimiques, dont les structures ne seront déterminées que plus tard.

Les débuts de la pharmacie et de la médecine modernes datent de l'époque de Claude Bernard (1813-1878) qui introduit les essais pharmacologiques et l'étude des relations structure-activité.

De la plante au médicament : généralités

Les connaissances empiriques accumulées depuis des milliers d'années ont permis la sélection de plantes pour soigner diverses maladies. Certains de ces usages anciens sont aujourd'hui vérifiés par des études scientifiques et ont conduit à l'isolement de nouveaux principes actifs et/ou à la mise sur le marché de médicaments à base de plantes ou d'extraits standardisés. De la plante entière ou partie de plante utilisée au départ, on a ensuite utilisé des extraits totaux (obtenus par décoction, macération, infusion ou percolation avec différents solvants) liquides ou secs pour faciliter la prise et standardiser les traitements. Les recherches pharmacologiques et chimiques menées pour identifier les effets de ces extraits et en isoler les molécules actives (les végétaux contiennent rarement un seul principe actif, mais plutôt une série de composés du même type dont certains sont beaucoup plus actifs que les autres) ont mené à la préparation, souvent par les apothicaires de l'époque, de mélanges de constituants actifs, puis à la purification et à la détermination de structure des composés les plus actifs qui ont alors été commercialisés sous forme purifiée (fig. 1).

Ces molécules naturelles ont ensuite servi de modèles pour la synthèse ou l'hémisynthèse de nouveaux médicaments plus spécifiques, plus actifs, présentant moins d'effets secondaires ou plus facilement brevetables. On considère qu'environ 50 à 60% de notre arsenal thérapeutique moderne est constitué de molécules naturelles (plusieurs principes actifs naturels ont conservé une place de choix dans certains traitements) ou dérivées de molécules naturelles. Ces médicaments peuvent être obtenus par synthèse chimique, hémisynthèse (synthèse à partir d'un composé naturel) ou par extraction (synthèses difficiles, peu rentables par rapport à l'extraction). Les méthodes biotechnologiques commencent également à être utilisées pour obtenir ces molécules.

Dans certains cas, il n'est pas possible ou il est inutile de recourir à des substances purifiées. C'est notamment le cas quand plusieurs principes actifs sont présents et ont un effet synergique ou additif, quand certains composés améliorent la biodisponibilité, la conservation ou l'activité des principes actifs, quand on ne connaît pas tous les principes actifs ou quand l'utilisation d'un principe isolé ne présenterait pas d'avantage économique par rapport à l'utilisation d'un extrait total ou partiellement purifié, quand il n'y a pas de toxicité marquée,.... Certains médicaments sont donc constitués d'extraits plus ou moins purifiés et standardisés et parfois, mais plutôt dans le circuit alimentaire, de poudres végétales en gélules qui peuvent contenir des composants éventuellement toxiques ou allergisants non présents dans les extraits.

Tous ces médicaments d'origine végétale ne découlent pas toujours de plantes toxiques ou utilisées en médecine locale ou traditionnelle. Des screenings systématiques dans certains domaines bien particuliers sont réalisés sur toutes les plantes disponibles par des firmes pharmaceutiques ou des organismes nationaux pour découvrir de nouveaux modèles pour nos futurs médicaments. Mais la découverte de nouveaux principes actifs relève aussi, parfois, du hasard associé au sens de l'observation et à la curiosité des scientifiques.

Les quelques exemples ci-dessous donnent un aperçu des différents aspects du passage de la plante au médicament où se mêlent hasard, sens de l'observation, curiosité, obstination de certains chercheurs et démarches scientifiques.

De la plante au médicament : exemples

A. Principes actifs isolés de plantes toxiques

1. Solanacées à bases tropiques

La famille des Solanacées comprend de nombreuses plantes alimentaires (tomates : *Solanum lycopersicum* ou *Lycopersicum esculentum*, pomme de terre : *Solanum tuberosum*, piments et poivrons : *Capsicum* sp,...), toxiques (tabac : *Nicotiana tabacum*, morelle noire : *Solanum nigrum*, douce amère : *Solanum dulcamara*, ...) ou médicinales. Parmi celles-ci, la mandragore (*Mandragora officinarum*), la belladone (*Atropa belladonna*), les jusquiames (*Hyoscyamus niger*, *H. alba*, ...), les stramoines et autres Daturas (*Datura stramonium*, ...) dont les principes actifs sont dérivés du noyau tropane.

Certains effets de ces plantes sont connus depuis très longtemps. Le rhizome anthropomorphe de la mandragore était paré de vertus magiques. Théophraste (3^{ème} siècle avant JC) a, par exemple, décrit le rituel qu'il fallait absolument suivre pour arracher ses racines, qui étaient utilisées par les grecs et les romains comme calmantes, soporifiques et analgésiques. On retrouve également des traces de cette plante sur les tombeaux des rois de Thèbes (1800 avant JC).

La toxicité des jusquiames était déjà signalée par Dioscoride. Au Moyen-Age, les sorcières s'enduisaient la peau d'onguents à base de ces plantes pour provoquer des hallucinations ou dans des séances de lévitations.

La belladone, dont le nom vient de l'utilisation qu'en faisaient les italiennes, qui appliquaient le suc des fruits sur leurs yeux pour provoquer la dilatation de la pupille (*bella dona*), et les stramoines étaient d'abord connues pour leur toxicité. Elles seraient notamment responsables de la mort de certains dignitaires de la Cour de la Rome impériale. Elles ont ensuite été utilisées dans des rites magiques (comme les jusquiames) ou pour faciliter les vols (endormissement des victimes suivi d'amnésie), puis comme plantes médicinales, comme l'indique l'extrait du livre édité en 1765 à Paris chez Desprez et Desaint (cfr fig.2).

PLANCHE 572.

Stramonium, Pomme épineuse, ANN.

ON se sert des feuilles.
La racine est grosse, fibreuse, blanche.
La tige s'élève de trois à quatre pieds & plus, creuse, un peu velue; les feuilles sont verd foncé, d'une odeur très-puante & assoupissante.

Les fleurs sont monopétales en entonnoir, blanches ou violettes, d'une odeur moins désagréable; il leur succède un fruit gros comme une noix, armé de piquants assez mols, séparé intérieurement en quatre loges, qui contiennent plusieurs graines noires, faites en rein, d'un goût désagréable: elle fleurit en été.
On la cultive dans les Jardins de Botanique; on la trouve quelquefois à la campagne.

VERTUS ET USAGES.

Il est dangereux de s'en servir intérieurement; cependant depuis peu quelques-uns en ont employé l'extrait, mais en très-petite dose, pour les affections du cerveau.

Extérieurement elle est adoucissante, anodine, résolutive.

Les feuilles entrent dans le Baume tranquille.

Fig. 2 Planche d'un livre édité à Paris en 1765

Leurs principes actifs, principalement l'hyoscyamine (ou son racémique : l'atropine) et la scopolamine (fig. 3) ont des propriétés parasympatholytiques (antimuscariniques): ce sont des antagonistes compétitifs réversibles de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques centraux et périphériques.

Ces alcaloïdes sont toujours utilisés : l'atropine pour des examens oculaires et la scopolamine en patch pour le mal des transports. Différents dérivés ont été préparés, d'abord par quaternarisation de l'azote pour réduire les effets centraux (passage réduit de la barrière hémato-encéphalique), puis ensuite par modification des cycles. Ces médicaments sont principalement destinés à l'usage ophtalmique (cyclopentolate), au traitement de l'asthme (bromure d'ipratropium, d'oxytropium,...) ou utilisés comme antispasmodiques (bromure de N-butylscopolamine, de propanthéline,...).

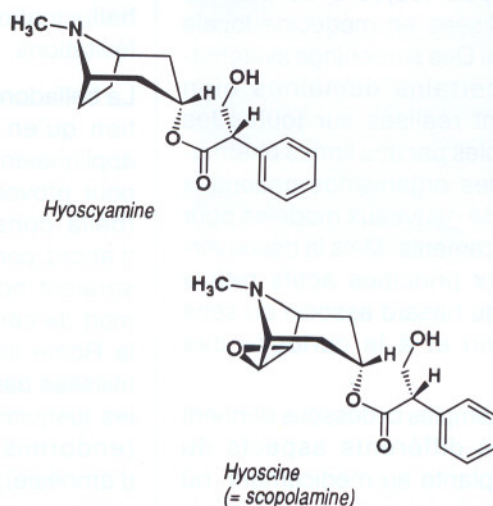


Fig. 3 Structures de l'hyoscyamine et de la scopolamine

2. Curares

La première référence aux curares date de 1548 : Alonso Perez de Tolosa relate l'utilisation par les indiens vivant autour du lac de Maracaïbo (Colombie) de flèches provoquant, chez leurs ennemis, une paralysie de 2-3 heures qu'ils mettaient à profit pour fuir. En 1596, Raleigh cite pour la première fois l'utilisation du mot *ourari* pour qualifier ces poisons. Les observations de leurs modes de préparation sont de plus en plus nombreuses au 18^{ème} siècle. Il s'agit d'extraits végétaux (auxquels on ajoute parfois des extraits animaux : venins,...) sirupeux ou durs et préparés par extraction aqueuse puis concentration à la chaleur.

Ces poisons ont une composition souvent complexe et qui varie selon les tribus. Cependant leurs actions sont semblables (paralysie, relaxation musculaire). Les observations montrent que les plantes actives appartiennent principalement à deux familles : les Loganiacées et les Ménispermacées.

Les curares sont d'abord classés en fonction du récipient utilisé pour les conserver qui dépend de la région dans laquelle ils étaient préparés. On s'apercevra plus tard que cette classification correspond également à des différences de composition des curares. Ainsi, on distingue :

- les curares en calebasses, en général à base de différentes espèces de *Strychnos* (Loganiacées) d'Amazonie et de Guyane;
- les curares en tubes, le plus souvent à base de *Chondodendron* sp, *Curarea* sp. (Ménispermacées) des Andes et du Rio Napo;
- les curares en pots contenant souvent un mélange de Loganiacées et de Ménispermacées que l'on retrouve dans une région intermédiaire entre les deux précédentes.

Les modes d'action de ces curares ont été étudiés dès 1820 par Charles Waterton puis par Claude Bernard (1844) alors que les plantes utilisées pour leur préparation n'étaient pas encore identifiées. Ils provoquent un relâchement musculaire en se fixant de manière compétitive aux récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine (provoquant un blocage) et saturant les récepteurs présynaptiques, ce qui induit une libération réduite d'acétylcholine empêchant la contraction musculaire des muscles striés. Ils sont inactifs par voie orale (ce qui permet aux indiens de se nourrir des animaux curarisés).

Le premier principe actif fut isolé en 1835 à partir d'un échantillon de curare en tube du British Museum : on lui a donné le nom de tubo-curarine. D'autres principes actifs ont été ensuite isolés d'échantillons de curares : curarine, calebassine,...ou des plantes utilisées pour leur préparation. Il s'agit, dans tous les cas, d'alcaloïdes dimères possédant un squelette rigide et deux azotes quaternaires distants d'environ 1 nm (fig. 4).

La connaissance de ces structures et des récepteurs a conduit à la synthèse de nouvelles molécules, dont certaines, comme p. ex. le suxaméthonium, à squelette plus souple, agissent par un mécanisme différent (provoquant une dépolarisation persistante).

La première utilisation clinique des curares dans une opération chirurgicale date de 1912. Les curares, dont les activités étaient parfois inconstantes, puis les curarisants naturels ont été longtemps utilisés pour provoquer une relaxation musculaire. Ils sont maintenant remplacés par des dérivés synthétiques utilisés principalement en anesthésiologie (intubation endotrachéale, myorelaxation, ...), pour faciliter la ventilation artificielle, mais aussi parfois pour réduire l'intensité des convulsions en cas d'électrochocs ou dans le traitement du tétanos.

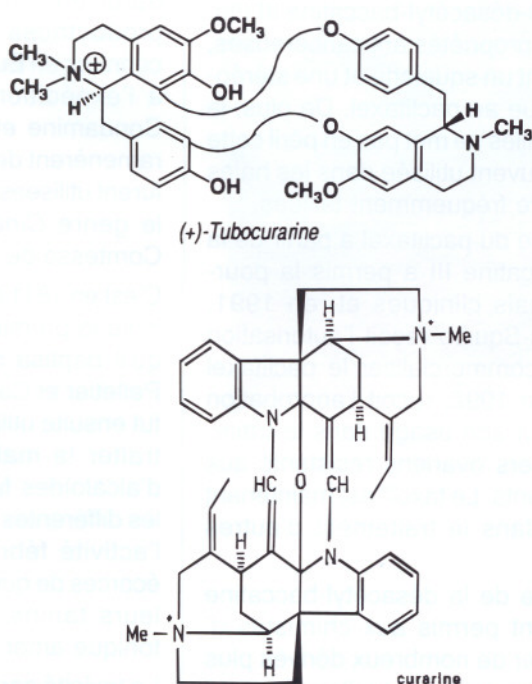


Fig. 4 Structures de la tubocurarine et de la curarine

3. Les ifs

Les ifs (genre *Taxus*) sont des arbres dont la toxicité est connue depuis l'Antiquité : les Grecs considéraient qu'il y avait un risque mortel à dormir à l'ombre d'un if, alors que les Celtes le considéraient comme un arbre sacré. C'est une plante très fréquente dans les cimetières, où elle était un symbole de mort. Les ifs étaient utilisés pour la préparation de poison de flèches, mais aussi pour fabriquer des lances ou des arcs (Azincourt, 1415). Ces plantes n'étaient cependant jamais utilisées comme remèdes.

En 1958, le National Cancer Institute (NCI) aux USA lance un programme de recherche d'anticancéreux par screenings d'extraits végétaux *in vitro*. Ils observent, en 1962, l'activité cytotoxique d'un extrait éthanolique d'écorces d'un if récolté au Canada : le *Taxus brevifolia*, mais l'activité sur les tumeurs animales testées à l'époque ne semble pas suffisamment intense pour que cet extrait soit considéré comme prioritaire. La molécule la plus active (paclitaxel) est isolée en 1967, mais sa structure n'est déterminée que 4 ans plus tard (fig.5).

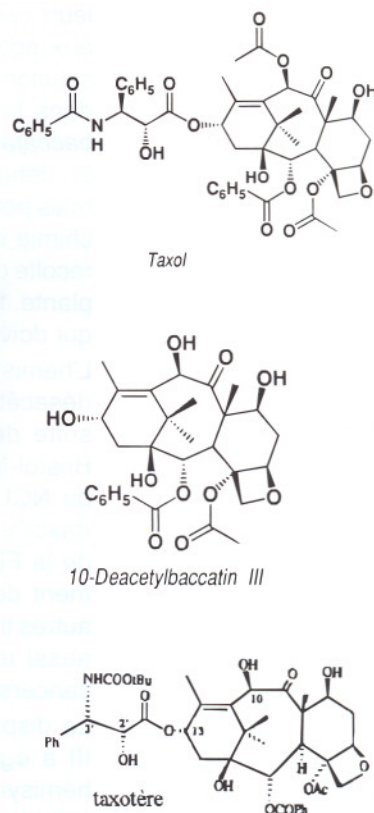


Fig. 5 Structures du taxol, de la désacétylbaccatine III et du taxotère

La découverte, en 1979, de son mécanisme d'action original (le paclitaxel favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules et stabilise les microtubules formés, ce qui empêche la division cellulaire) relance l'intérêt pour cette molécule.

Les essais cliniques commencent en 1983, mais deux problèmes principaux les freinent considérablement :

- l'extraction est difficile et les rendements très faibles. Il faut les écorces d'environ 6.000 arbres pour obtenir 1 kg de paclitaxel. Or, l'écorçage provoque la mort de l'arbre. De plus, le *Taxus brevifolia* ne pousse que dans une région bien déterminée du Nord de l'Amérique et a une croissance très lente. L'obtention de la quantité de paclitaxel nécessaire aux essais cliniques détruirait complètement les forêts de ces régions et provoquerait un désastre écologique.

- Le paclitaxel a une mauvaise solubilité aqueuse, il faut donc l'administrer en IV dans un solvant lipophile (on utilisait le Cremophor® EL) qui pouvait provoquer de sévères allergies.

La structure étant fort complexe et comportant une dizaine de centres asymétriques, les synthèses totales n'étaient économiquement pas réalisables. Les chercheurs commencent alors à analyser tous les ifs et espèces apparentées de la planète, à la recherche de plantes plus riches, à cultiver leurs cellules ou des champignons associés aux écorces de *T. brevifolia in vitro*. Une solution est trouvée lorsque l'on découvre, dans les feuilles de l'if européen (*Taxus baccata*), la 10-désacétyl-baccatine III (fig. 5), dénuée de propriétés anticancéreuses, mais possédant un squelette et une stéréochimie identique au paclitaxel. De plus, la récolte des feuilles ne met pas en péril cette plante, très souvent utilisée dans les haies qui doivent être fréquemment taillées.

L'hémisynthèse du paclitaxel à partir de la désacétyl-baccatine III a permis la poursuite des essais cliniques et, en 1991, Bristol-Meyers-Squibb reçoit l'autorisation du NCI pour commercialiser le paclitaxel (taxol®) qui, en 1992, reçoit l'approbation de la FDA pour son usage dans le traitement de cancers ovariens résistants aux autres traitements. Le taxol® est maintenant aussi utilisé dans le traitement d'autres cancers.

La disponibilité de la désacétyl-baccatine III a également permis aux chimistes d'hémisynthétiser de nombreux dérivés plus solubles ou plus actifs. Actuellement, seul le docétaxel (taxotère®, fig. 5) est commercialisé (Rhône-Poulenc Rorer – Aventis).

B. Principes actifs isolés de plantes utilisées en médecine traditionnelle et à priori non toxiques

1. Les quinquinas

La première mention de l'utilisation du quinquina date du 17^{ème} siècle quand des missionnaires observent que les indiens du Pérou, frissonnant après avoir été exposés au froid et à l'humidité dans les mines, consomment de la poudre d'écorce de quinquina macérée dans l'eau chaude. Ils ont alors l'idée d'utiliser cette écorce pour soigner les fièvres, notamment celles dues à la malaria, maladie dont l'origine parasitaire n'était pas encore connue à l'époque. Cette poudre fut ensuite introduite en Espagne puis en Europe comme remède secret, appelé « poudre des jésuites », « poudre de la Comtesse » (une légende, démentie par la suite, rapporte que la Comtesse de Chinchon, femme du Vice-Roi de Pérou, aurait été guérie des fièvres par ces écorces) ou « poudre du Cardinal » (le Cardinal de Lugo l'ayant introduit à Rome).

C'est l'anglais Talbot qui utilisa cette poudre mystérieuse pour guérir des grands de l'époque comme la reine d'Espagne, Charles II d'Angleterre,.... Ce n'est qu'à sa mort, en 1681, que l'on divulgua la composition de son remède : il s'agissait de fortes doses d'écorces de quinquina dans du vin. Cependant, les plantes productrices de ces écorces ne furent connues en Europe que bien plus tard, suite à l'expédition à Quito en 1737, de La Condamine et de Joseph de Jussieu qui ramenèrent des dessins et descriptions qui furent utilisées par Linné en 1742 pour créer le genre *Cinchona* en l'honneur de la Comtesse de Chinchon.

C'est en 1811 qu'un Espagnol, le Dr Gomes, isole le premier alcaloïde des quinquinas, qu'il baptisa cinchonine, et en 1820 que Pelletier et Caventou isolent la quinine, qui fut ensuite utilisée sous forme purifiée pour traiter la malaria. Plus d'une trentaine d'alcaloïdes furent ensuite identifiés dans les différentes espèces de quinquina. Outre l'activité fébrifuge et antimalarique, les écorces de quinquina sont astringentes, par leurs tanins, et aussi utilisées comme tonique amer.

La toxicité cardiaque (réduction de l'excitabilité, de la conductivité et de la contractilité) est signalée dès le 17^{ème} siècle, mais

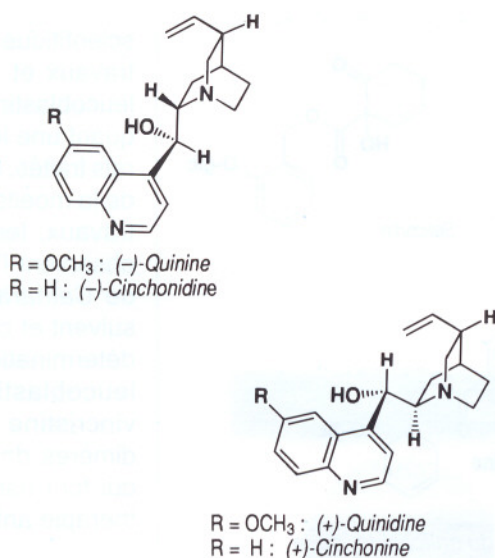


Fig. 6 Structures de la quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine

l'utilisation de la quinine dans les arythmies cardiaques date du 19^{ème} siècle, après que L. Traube, clinicien allemand, remarque qu'il obtenait de meilleurs résultats en associant la quinine aux digitaliques en cas de tachycardie. Elle est maintenant remplacée par la quinidine, un stéréoisomère de la quinine, aussi présente dans les écorces de quinquina et 4 à 6 fois plus active au niveau cardiaque (fig. 6).

Différents essais de synthèse de la quinine sont réalisés à partir de 1855. Woodward et Dering y parviennent en 1944, mais l'extraction continue à être la méthode la plus rentable pour obtenir ces molécules qui sont toujours utilisées en thérapeutique: la quinidine dans le traitement préventif de tachycardies paroxystiques supraventriculaires, en cas d'extrasystoles ou pour maintenir le rythme sinusal après régularisation d'une fibrillation auriculaire, la quinine, en association avec d'autres molécules pour traiter les états grippaux ou les affections fébriles et en I.V. dans le traitement des accès pernicioeux de paludisme. La quinine a également servi de modèle pour la synthèse de nouveaux antimalariques comme la chloroquine et la méfloquine utilisées aussi bien pour le traitement que pour la prophylaxie du paludisme.

L'apparition de souches de *Plasmodium* (parasite responsable de la malaria) résistantes aux agents utilisés pour la prévention et le traitement de cette maladie qui provoque la mort de plus de deux millions d'être humains chaque année, a stimulé les recherches de nouveaux agents présentant un mode d'action original.

C'est ainsi que l'on a étudié des plantes utilisées en médecine traditionnelle pour traiter la malaria et que l'on a mis en évidence l'efficacité d'une armoise chinoise, l'*Artemisia annua*, dont on a isolé l'artémisinine (fig.7) qui possède un squelette et un mode d'action original et est active contre les formes résistantes de *Plasmodium* ainsi que sur la malaria cérébrale. Différents dérivés ont également été synthétisés pour améliorer la biodisponibilité et la solubilité aqueuse de cette molécule : artémether, artésunate sodique,... (fig. 7).

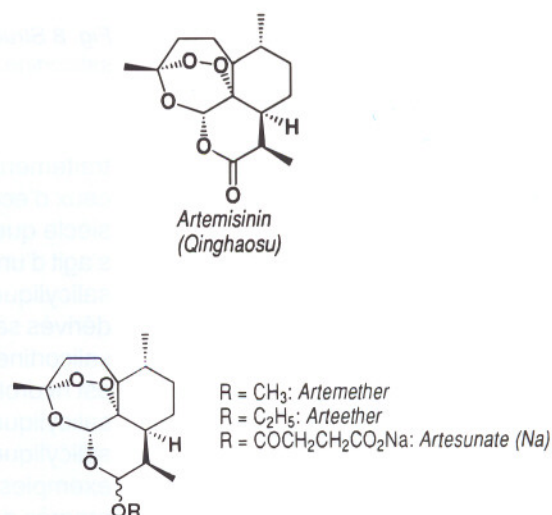


Fig. 7 Structures de l'artémisinine et dérivés

2. Les saules

L'utilisation des écorces de saules (*Salix* sp.) était déjà préconisée par Hippocrate (5^{ème} siècle BC) pour réduire les douleurs lors des accouchements. Dioscoride, Pline l'Ancien et Galien lui accordaient des propriétés anti-inflammatoires et antipyrétiques. La théorie des signatures, appliquée au saule qui vit dans des endroits humides, le fait utiliser pour soigner les rhumatismes et les refroidissements, alors que les indiens d'Amérique du Nord utilisaient les saules pour traiter la fièvre avant la venue des conquérants européens.

Le Révérend E. Stone réalisa un des premiers essais cliniques de l'histoire et publia un article en 1763 dans lequel il démontrait que les extraits d'écorce de saule étaient aussi efficaces pour le

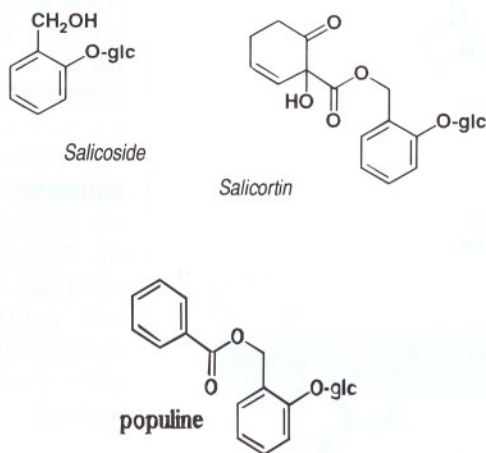


Fig. 8 Structures du salicoside, de la salicortine et de la populine

traitement des fièvres paroxystiques que ceux d'écorce de quinquina. C'est au 19^{ème} siècle que l'on en isola un principe actif : il s'agit d'un hétéroside (glucoside) de l'alcool salicylique: le salicoside (fig. 8). D'autres dérivés salicylés sont également présents : salicortine, populine,...(fig. 8). Le salicoside est hydrolysé au niveau intestinal en alcool salicylique qui est ensuite oxydé en acide salicylique. Il s'agit donc d'un des premiers exemples de « pro-drogue » identifié. Les progrès de la chimie font qu'on lui substitue ensuite l'acide salicylique obtenu d'abord par hydrolyse et oxydation de la salicine puis par synthèse totale, dès 1860, selon le procédé de Kolbe et utilisé sous forme de salicylate de sodium. Cette molécule étant assez irritante, Hoffmann synthétise plusieurs dérivés, dont l'acide acétylsalicylique (1893) commercialisé par Bayer en 1899 sous le nom d'aspirine®, qui est encore un médicament très utilisé de nos jours.

3. La Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*)

Il s'agit d'une plante d'origine africaine utilisée pour de nombreux usages en médecine traditionnelle des pays d'où elle provient, et notamment comme anti-diabétique. C'est ainsi que des extraits de pervenche ont été testés par Noble, Beer et Cutts au Canada dans le cadre d'un programme de recherche de nouveaux antidiabétiques dans les années 1950. Ces chercheurs observent, par hasard, que des fractions de ces extraits inactifs sur la glycémie provoquent la mort des rats, victimes d'abcès multiples. La curiosité

scientifique les pousse à poursuivre leurs travaux et ils isolent, en 1958, la vincaléucoblastine, une des molécules provoquant une leucopénie importante chez les rats traités, due à la destruction des cellules de la moelle osseuse. Parallèlement à ces travaux, les chercheurs de la firme Lilly observent l'activité antitumorale d'extraits de *Catharanthus*. Les travaux se poursuivent et conduisent à l'isolement et à la détermination de structures de la vincaléucoblastine (= vinblastine) et de la vincristine (= leurocristine), alcaloïdes dimères de structures complexes (fig. 9) qui font naître de grands espoirs pour la thérapie anticancéreuse.

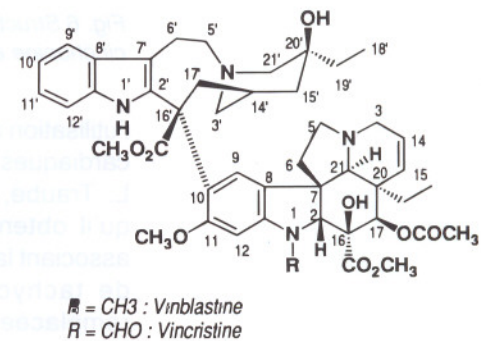


Fig. 9 Structures de la vincristine et de la vinblastine

Ces molécules empêchent la division cellulaire par inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules, dont le rôle est essentiel dans la formation du fuseau mitotique, au contraire du paclitaxel, qui inhibe la dépolymérisation des microtubules.

Malgré leur faible teneur dans la plante (il faut 1 tonne de drogue sèche pour obtenir 3 g de vincristine), ces molécules, de structures très complexes, sont toujours obtenues par extraction à partir de la plante, même si des hémisynthèses sont maintenant envisageables à partir d'alcaloïdes monomères plus abondants.

Ces hémisynthèses ont ainsi permis la mise sur le marché de deux dérivés de ces alcaloïdes naturels : la vindésine et la vinorelbine (fig. 10), présentant moins d'effets secondaires neurologiques.

Ces molécules sont utilisées, comme les alcaloïdes naturels, pour traiter différents types de cancers par voie intraveineuse, souvent en association avec d'autres anticancéreux (polychimiothérapie).

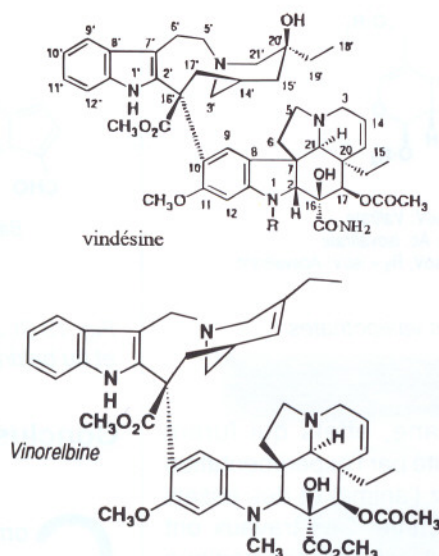


Fig. 10 Structures de la vindésine et de la vinorelbine

C. Plantes utilisées sous forme d'extraits

1. Le *Ginkgo biloba*

I s'agit d'un arbre originaire de Chine qui est considéré comme un fossile vivant (l'espèce daterait d'environ 150 millions d'années). Il est en effet le seul représentant de cet ordre (les Ginkgoales) et de cette famille (les Ginkgoacées), alors qu'ils étaient très abondants jusqu'à la fin de l'ère tertiaire. Son utilisation est très ancienne. Ses feuilles et ses amandes étaient déjà citées par Shen Nuong (Chine) en 2800 BC pour leurs propriétés expectorantes et digestives. Cette plante est toujours citée dans les pharmacopées chinoises pour le traitement d'affections cardiaques et pulmonaires. Elle est très robuste et résiste très bien à la pollution, aux grands changements de température, aux attaques des champignons, bactéries, virus. Elle est peu attaquée par les insectes. De plus, un ginkgo placé près de l'épicentre de l'explosion nucléaire d'Hiroshima aurait repoussé peu après la catastrophe.

C'est en 1889 que les premières études de sa composition chimique sont entreprises. Les ginkgolides, composés caractéristiques, sont isolés en 1932. Leur structure n'est déterminée qu'en 1967 par une équipe japonaise dirigée par le professeur Nakanishi (fig. 11).

D'autres composés moins caractéristiques sont également isolés : des flavonoïdes complexes, des sesquiterpènes,....

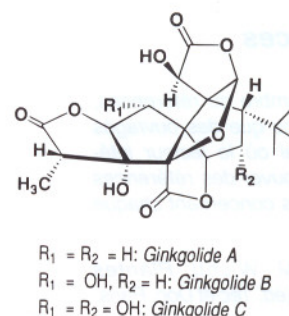


Fig. 11 Structure des ginkgolides

C'est en 1965 que la firme allemande Schwabe introduit l'utilisation d'extraits de ginkgo en Europe. En 1974, un extrait partiellement purifié et standardisé est enregistré comme médicament en France pour le traitement des maladies vasculaires périphériques et de l'insuffisance cérébrale. Le succès est énorme, plus de 100 préparations existent sur le marché européen, mais certaines sont de qualité douteuse.

Même si l'on considère actuellement que les ginkgolides (inhibition de l'agrégation plaquettaire, effets sur le métabolisme et le débit sanguin cérébral) et les flavonoïdes (antioxydants, piègeurs de radicaux libres et anti-oedémateux) sont le support principal de l'activité, les extraits de ginkgo sont des mélanges complexes de substances interférant entre elles, ce qui rend très difficiles l'étude des sites et des mécanismes d'action, mais explique pourquoi on utilise un extrait et pas des molécules isolées. Malgré une littérature abondante et de nombreux travaux réalisés *in vitro*, *in vivo* et des essais cliniques chez l'homme sur l'extrait brut ou des fractions purifiées, d'autres études seront encore nécessaires pour préciser le mode d'action et les indications du ginkgo, non seulement dans les troubles de la fonction cérébrale, mais aussi pour d'autres indications dont le rejet des greffes ou le traitement de brûlures et de l'hypersensibilité des voies respiratoires. Les effets secondaires sont assez rares, compte tenu de la fréquence d'utilisation, et peu sévères.

2. La valériane = herbe aux chats (*Valeriana officinalis*)

Les racines de valériane étaient prescrites par les Grecs et les Romains comme diurétiques, analgésiques et contre la toux. Au 18^{ème} siècle, Hill, un médecin anglais, signala les effets sédatifs de tisanes préparées au moyen de

Références

Vu le grand nombre de références, nous ne citerons que des ouvrages d'intérêt général où le lecteur intéressé pourra trouver des références plus spécifiques concernant chaque thème abordé.

R. Anton et M. Wichtl: *Plantes thérapeutiques* (éd. Tec et Doc, Paris, 1999).

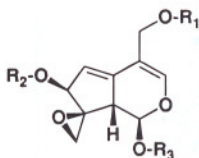
N.G. Bisset: *Herbal drugs and Phytopharmaceuticals* (éd. medpharm GmbH, Stuttgart, 1994).

J. Bruneton: *Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales* (éd. Tec et Doc, Paris, 1999).

K. Hostettmann: *Tout savoir sur le pouvoir des plantes, sources de médicaments* (éd. Favre, Lausanne, 1997).

R. R. Paris et H. Moysse: *Matière médicale, tomes 1 à 3* (éd. Masson, Paris, 1976, 1981, 1971).

M. Schorderet: *Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* (éd. Frison-Roche, Paris, 1998).



R₁ = Ac, R₂ = R₃ = isoV: Valtrate
R₁ = R₃ = isoV, R₂ = Ac: Isovaltrate
R₁ = Ac, R₂ = 3-Ac-isoV, R₃ = isoV: Acevaltrate

Fig. 12 Structure des valépotriates

racines de valériane, effets qui furent confirmés par la suite par l'expérimentation physiologique chez l'animal et des essais cliniques chez l'homme. Ces travaux ont montré que l'extrait est antispasmodique et sédatif du système nerveux central et peu toxique.

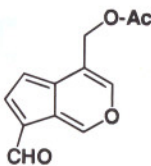
De nombreux travaux ont été effectués pour tenter d'identifier les principes actifs de cette plante.

On a d'abord attribué ses propriétés à des esters du bornéol. On a cru ensuite que l'on avait découvert les principes actifs après l'isolement, en 1968, des valépotriates (fig.12), esters iridoïdiques assez instables, réduisant notamment l'activité locomotrice de souris, et spasmolytiques. Cependant, ces composés sont très peu hydrosolubles et très instables, donc, en général, absents des extraits aqueux de la plante, lesquels étaient cependant actifs.

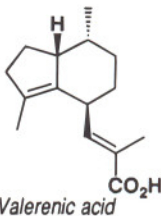
De plus, on a montré que les valépotriates étaient cytotoxiques *in vitro*, ce qui n'a pas empêché leur commercialisation en Allemagne comme améliorants de l'humeur et comme anxiolytiques antidépresseurs en gériatrie, sur base d'expérimentations cliniques.

On a ensuite démontré que d'autres classes de composés présents dans la racine de valériane pouvaient aussi intervenir dans ses propriétés : les sesquiterpènes (acide valéranique, valéranone), certains composés de l'huile essentielle et, plus récemment, les produits de dégradation des valépotriates, comme le baldrinal (fig. 13) qui sont maintenant considérés comme les formes actives des spécialités à base de valépotriates.

On a maintenant tendance à penser que l'activité de la plante est due à une synergie entre différents constituants, et à standardiser les extraits par rapport aux sesquiterpènes et à l'huile essentielle, mais des études complémentaires sont encore nécessaires pour mieux préciser les sites d'action de ces composés.



Baldrinal



Valerenic acid

Fig. 13 Structures de l'acide valéranique et du baldrinal

Conclusions

Comme le montrent ces différents exemples, le passage de la plante au médicament est un chemin souvent très long et difficile.

Le travail qui reste à accomplir dans ce domaine est gigantesque, tant au niveau pharmacologique, pour étudier les propriétés, mieux comprendre les mécanismes d'action et identifier les cibles cellulaires, qu'au niveau chimique, pour purifier et déterminer la structure de nouveaux principes actifs.

Des travaux pluridisciplinaires sont donc absolument nécessaires pour découvrir de nouveaux modèles de médicaments présentant un squelette ou/et un mode d'action original ou pour comprendre le mode d'action d'extraits bruts, souvent beaucoup moins toxiques que certains médicaments de synthèse qu'ils peuvent avantageusement remplacer dans certains cas.

Les plantes constituent d'ailleurs un immense réservoir de structures nouvelles et originales. Or seuls environ 10% des 400 à 500.000 espèces végétales que compte notre planète ont fait l'objet d'investigations scientifiques plus ou moins poussées. Gageons que les 90% restants nous réservent encore de nombreuses découvertes très intéressantes !

Cette communication, présentée le 4 mai 2001 au Forum des Halles de Louvain-la-Neuve, fait partie du cycle de conférences «Remèdes anciens, pharmacopée moderne. De la *materia medica* à la pharmacologie contemporaine», organisées à l'occasion de l'exposition consacrée à la «Collection Albert Couvreur». Les autres conférences de ce cycle paraîtront dans les prochains numéros du Journal de Pharmacie de Belgique