Synthèses de prostaglandines *

par Jacques Martel
(*Centre de Recherches Roussel Uclaf*)

Les Prostaglandines ! Comment présenter en un temps limité un domaine d'une telle ampleur, puisque plus d'un millier d'articles scientifiques ont déjà été publiés sur ce sujet. Des centaines d'équipes de recherches, essentiellement américaines, suédoises et anglaises, y vouent tout leur temps. La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques internationaux : Upjohn, Ciba, Eli Lilly, Merck, Searle, Squibb, Ayerst, Wyeth, Syntex, Sankyo, Ono, Sumitomo et diverses Universités : Harvard aux U.S.A. (avec Corey), Tokyo au Japon (avec Matsui), Mac Gill au Canada (avec Just et Simonovitch), Gand en Belgique... ont cherché des voies d'accès indépendantes pour disposer des précieuses prostaglandines. Enfin, pour donner une idée de la dimension atteinte par le problème des prostaglandines, l'Académie des Sciences de New York avait réuni, fin 1970, cinq cents biologistes et médecins du monde entier pour faire le point des travaux sur le sujet. Tous se sont accordés pour prédire que les prostaglandines marquaient une étape aussi importante en thérapeutique que l'avait été en son temps celle des hormones et des antibiotiques. Un tel engouement ne saurait être injustifié.

L'histoire des prostaglandines a maintenant quarante ans. En 1930, deux gynécologues new yorkais, Kurzrok et Lieb, ont observé que le liquide séminal humain fraîchement prélevé produisait de puissantes contractions lorsqu'appliqué sur des coupes d'utérus. Trois années plus tard, Golblatt, en Angleterre, et l'américain Von Euler en Suède, démontraient indépendamment que l'activité biologique pouvait être attribuée à une fraction composée d'acides lipidiques. Cette fraction obtenue chez l'Homme, le Singe, le Mouton ou la Chèvre agit comme stimulant des muscles lisses et comme vaso-dépresseur. En 1935, Von Euler a donné aux principes actifs de cet extrait le nom de prostaglandines, nom plutôt mal choisi car, si l'on a caractérisé des prostaglandines dans la plupart des organes, il n'est guère que la prostate qui semble en être dépourvue.

La seconde guerre mondiale fut la cause de l'interruption des travaux sur les prostaglandines, mais

* Conférence prononcée le 3 mai 1972 devant l'Académie de Pharmacie, publiée avec l'aimable autorisation des Annales Pharmaceutiques Françaises.

il convient également d'observer qu'à cette époque l'avancement des techniques n'autorisait pas le fractionnement d'un mélange aussi complexe et l'identification de ses composants. En 1957, Bergström et ses collaborateurs, mettant en œuvre de nouvelles méthodes de travail (chromatographie, ultra-analyse, spectrographie de masse), parvenaient à isoler deux substances cristallisées biologiquement actives : la PGE_1 et la $PGF_{1\alpha}$. En 1962, soit une trentaine d'années après l'observation de l'activité biologique, l'équipe suédoise élucidait la structure chimique de ces deux prostaglandines, et l'année suivante Abrahamson en décrivait les caractéristiques stéréochimiques après analyse aux rayons X de dérivés renfermant un atome lourd.
Très rapidement, il devint évident que de nombreuses substances apparentées entraient dans la composition des mélanges étudiés. Déjà, en 1963, six individualités chimiques étaient isolées et caractérisées ; on en compte actuellement au moins quatorze, chacune possédant un spectre particulier d'activités physiologiques.

Nomenclature

Les prostaglandines sont des acides gras insaturés dont le squelette comporte vingt atomes de carbone et qui dérivent d'une structure fondamentale appelée acide prostanoïque (fig. 1). Elles présentent toutes en position 9 une fonction oxygénée, carbonyle ou hydroxyle, celui-ci étant de configuration absolue (S) et représenté avec l'orientation α sur l'acide prostanoïque.

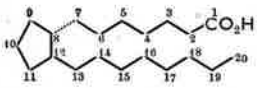

Figure 1. Acide prostanoïque.

Les prostaglandines ont aussi en commun une double liaison de nature *trans*, en position 13-14 et un hydroxyle en position 15, de configuration absolue (S), que l'on représente avec l'orientation α sur le modèle prostanoïque. Elles se distinguent entre elles par la nature de la fonction oxygénée en 9 (carbonyle ou hydroxyle), par la présence éventuelle d'un hydroxyle supplémentaire en 11 (de configuration absolue (R) représentée avec l'orientation α dans l'acide prostanoïque) et par des insaturations supplémentaires en 10-11 ou 8-12 dans le cycle, associées ou non à des doubles liaisons dans les chaînes alkyles en 5-6 et 17-18. Lorsque les doubles liaisons 5-6 et 17-18 sont présentes, elles sont obligatoirement de nature *cis*.

Ces différentes modalités conduisent à une classification des prostaglandines en relation avec les caractéristiques du cycle pentagonal. Les prostaglandines (PG) de la classe A (PGA) ont un carbonyle en position 9 et une double liaison en 10-11 ; les PGB présentent un carbonyle en 9 et une double liaison en 8-12 ; les PGE ont un carbonyle en 9 et un hydroxyle en 11 de configuration absolue (R) représenté en α dans l'acide prostanoïque ; les PGF naturelles ont deux hydroxyles, l'un en 9 de configuration absolue (S) et l'autre en 11 de configuration absolue (R), tous deux sont orientés en α dans l'acide prostanoïque.

Les prostaglandines naturelles de la série F sont désignées par PGF_α pour les distinguer des produits artificiels épimères en 9, donc de configuration absolue (R) et d'orientation β, que l'on obtient par réduction du carbonyle d'une PGE : les PGF_β. Aux symboles de la classe (PGA, PGB, PGE, PGF_α et PGF_β) on ajoute en indice un chiffre (1, 2 ou 3) qui indique en quelque sorte la série et renseigne sur le nombre d'insaturations des chaînes alkyles.

L'indice 1 (une seule double liaison) correspond aux produits Δ^{13} *trans*. Il existe donc une PGA_1, une PGB_1, une PGE_1, une $PGF_{1\alpha}$ (naturelle) et une $PGF_{1\beta}$ (artificielle).

L'indice 2 correspond à la présence de deux doubles liaisons qui sont Δ^{13} *trans* et Δ^5 *cis*, d'où les cinq prostaglandines PGA_2, PGB_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ (naturelle) et $PGF_{2\beta}$ (artificielle).

L'indice 3 annonce les trois doubles liaisons Δ^{13} *trans*, Δ^5 *cis* et Δ^{17} *cis*, ce qui conduit encore à cinq prostaglandines PGA_3, PGB_3, PGE_3, $PGF_{3\alpha}$ (naturelle) et $PGF_{3\beta}$ (artificielle). Les PGA_3 et PGB_3 ne semblent pas avoir été détectées, jusqu'ici, dans les milieux naturels.

Aux dix prostaglandines naturelles (fig. 2) et aux trois prostaglandines artificielles (fig. 3) il conviendrait d'en ajouter d'autres, portant un hydroxyle supplémentaire en 19, dont la configuration absolue est (R), et que l'on représente avec l'orientation β dans l'acide prostanoïque. On a effectivement isolé les 19 OH PGA_1, 19 OH PGB_1, 19 OH PGA_2 et 19 OH PGB_2 (fig. 4), mais on les considère plutôt comme des métabolites des structures fondamentales correspondantes : PGA_1, PGB_1, PGA_2 et PGB_2.

Biosynthèse

Il est certain que l'étude des multiples propriétés physiologiques des prostaglandines n'aurait jamais pu connaître son actuel développement si l'on était resté tributaire de l'extraction de ces substances à partir de leurs sources naturelles. Le liquide séminal humain, qui reste le milieu le plus riche, ne renferme que 300 microgrammes de prostaglandines par centimètre cube et 13 individualités chimiques (PG) y sont présentes.

Un premier progrès fut réalisé en 1964 lorsque les équipes de Van Dorp et de Bergström eurent établi une relation entre les acides gras de l'organisme et la formation des prostaglandines. Le mécanisme de la biosynthèse fut alors élucidé et servit de modèle pour préparer les prostaglandines *in vitro*. Voici comment :

L'acide linoléique, aliment indispensable à l'Homme, engendre dans l'organisme les acides 8,11,14-éicosatriénoïque (ou di-homo γ-linolénique), 5,8,11,14-éicosatétraénoïque (acide arachidonique) et 5,8,11,14,17-éicosapentaènoïque. L'acide 8,11,14-éicosatriénoïque, dont les trois doubles liaisons ont la stéréochimie *cis*, se transforme principalement en PGE_1 par incubation aérobie, *in vitro*, avec un homogénat de glandes séminales de Mouton. Le mécanisme proposé est le suivant (fig. 5).

L'étape initiale déterminante serait la formation d'un radical en 13 par abstraction stéréosélective du proton L. Ensuite, par un réarrangement allylique, la double liaison migre de 11 vers 12 et l'électron non apparié vient en 11. Une attaque stéréospécifique d'une molécule d'oxygène conduit au radical peroxydique, qui se transforme en un endoperoxyde radicalique en 15 par attaque en 9, cyclisation 8-12 et réarrangement des liaisons 12 et 14. Le résultat global d'une nouvelle attaque stéréosélective de l'oxygène en 15, de la stabilisation de l'endoperoxyde bicyclique et de la réduction par une molécule d'hydrogène conduit à la PGE_1, tandis que la superposition d'une étape réductrice, où interviennent deux molécules d'hydrogène, conduit à la $PGF_{1\alpha}$.

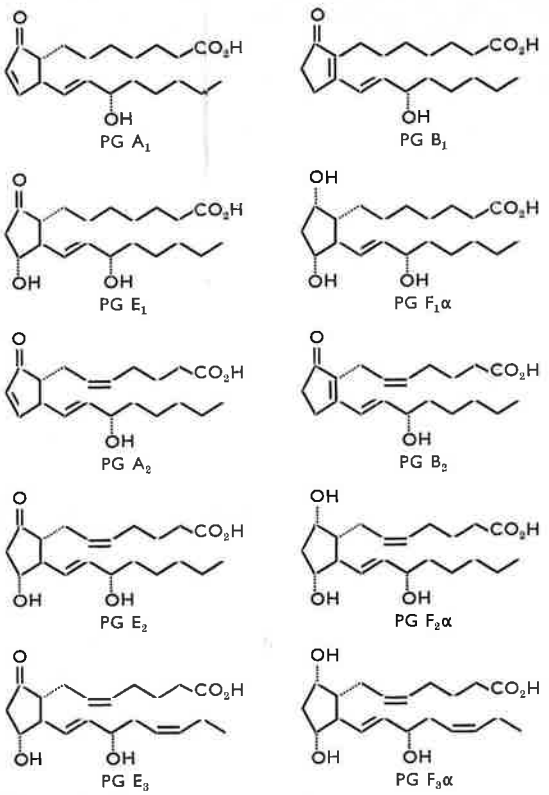

Figure 2. Prostaglandines naturelles.

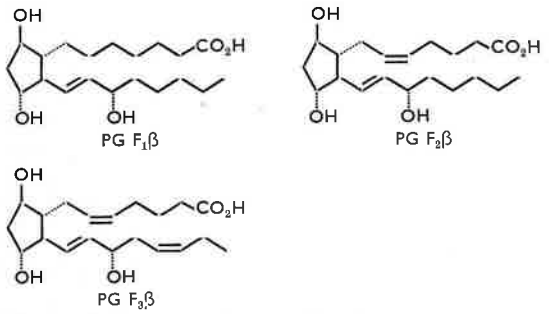

Figure 3. Prostaglandines artificielles.

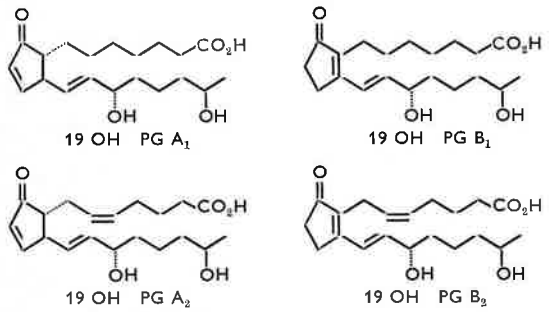

Figure 4. Métabolites.

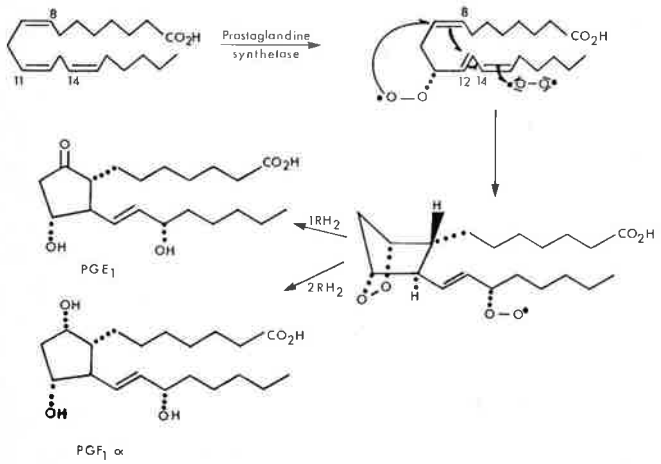

Figure 5. Biosynthèse des PGE_1 et $PGF_{1\alpha}$.

De même, l'acide 5,8,11,14-éicosatétraénoïque (ou acide arachidonique) et l'acide 5,8,11,14,17-éicosapentaènoïque, dont toutes les doubles liaisons sont de nature *cis*, sont respectivement convertis en PGE_2 et $PGF_{2\alpha}$ et en PGE_3 et $PGF_{3\alpha}$.

En dépit de la formation concomitante de prostaglandines des classes E et F et de métabolistes indésirables, en proportions variables selon que le système enzymatique utilisé provient de glandes vésiculaires de Mouton, de poumon de Cobaye ou d'autres sources, les chercheurs purent néanmoins disposer du matériel indispensable pour explorer plus largement les fonctions physiologiques des prostaglandines.
La diversité des effets biologiques est apparue d'emblée saisissante. A des doses infimes, les prostaglandines interviennent dans des domaines aussi variés que la reproduction, la circulation sanguine, la respiration, la digestion, le système nerveux central, etc.

Synthèse chimique

Les perspectives d'utilisation de ces « substances miracles » comme contraceptifs, abortifs, inducteur du travail dans l'accouchement, ou contre l'athérosclérose, l'infarctus, les thromboses, l'angine de poitrine, l'hypertension, l'asthme, le rhume, les ulcères gastriques, etc., ont évidemment suscité un vif intérêt dans le monde, et principalement chez les grands laboratoires pharmaceutiques. Le rôle de pionnier revient sans conteste à la firme Upjohn qui, après plus de dix ans de travaux considérables, représente en quelque sorte le quartier général mondial des prostaglandines.

C'est en 1966 qu'ont été publiés les premiers travaux de synthèse totale effectués par l'équipe de recherches d'Upjohn. Les différents schémas de synthèse décrits ayant pour but l'obtention des prostaglandines de la classe E, il n'existait d'autre possibilité d'accès à la PGA correspondante que d'opérer une déshydratation délicate, et c'est sans doute à cette particularité que la PGA_2 devait d'être la moins étudiée des prostaglandines.

La PGA_2 est précisément le facteur hypotenseur que Lee avait découvert dans la médullaire du rein de Lapin et initialement appelé médulline. Administrée à un malade atteint d'hypertension diastolique dite essentielle, la PGA_2 provoque une chute de la pression sanguine, par diminution de la résistance capillaire périphérique, augmentation du flux et du rythme cardiaque, et redistribution de la circulation rénale avec accroissement de la natriurèse. Lee écrivait en 1966 :

« Although the present study demonstrates that medullin has desirable acute pharmacological properties in a single hypertensive patient, the many additional studies necessary to delineate de usefulness, toxicity, and possible physiological regulatory function of intra-renal prostaglandins will have to await the availability of larger amounts of pure material » (1).

C'est dans ce but que la synthèse totale de la prostaglandine PGA_2 a été réalisée dans notre laboratoire (2).
Pour établir le schéma de synthèse, une attention toute particulière a été apportée à la recherche d'une réaction qui, en principe, permettrait d'obtenir, en un seul temps et de manière stéréospécifique, l'arrangement relatif des centres d'asymétrie de la PGA_2. Le choix s'est arrêté sur la réaction SN2′ de Stork (2) que l'on a envisagé d'étendre à une époxy oléfine et, plus précisément, à une époxy oléfine du type de la figure 6. Étant donné la relation *syn* entre les participants dans la réaction SN2′

et la stéréodépendance unissant les carbones asymétriques (12 et 15), il restait à choisir la stéréochimie de l'époxy oléfine à mettre en œuvre. Dans cette époxy oléfine, la double liaison peut être *cis* ou *trans*, la liaison σ *s-cis* ou *s-trans* et l'époxy peut être *cis* ou *trans*.
Pour obtenir l'arrangement souhaité des centres d'asymétrie 12 et 15 dans la PGA_2 (H en 12 et OH en 15 tous deux α dans la structure prostanoïque) il faut aboutir aux configurations absolues 12 (RS) et 15 (SR).

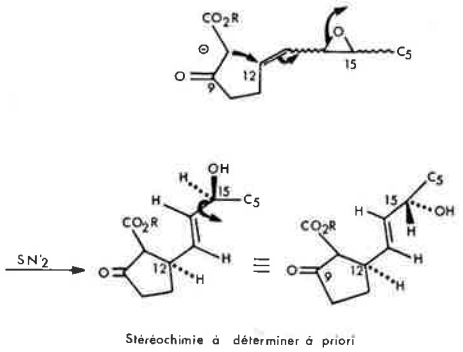

Figure 6. Principe de stéréospécificité en positions 12 et 15 par réaction SN2'.

Les différentes possibilités stéréochimiques de l'époxyde α,β-insaturé à mettre en œuvre ont été soigneusement examinées sur modèles moléculaires de Dreiding. Le tableau I donne le résultat de cet examen.

La plupart des formes *s-cis* sont à éliminer d'emblée en raison des interactions stériques qu'elles provoquent. Les stéréoisomères à retenir seraient donc le Δ^{12} *-cis*, époxyde 14-15 *trans*, *s-trans* ou le Δ^{12} *-trans*, époxyde 14-15 *cis*, *s-trans*. Pour des raisons de commodité d'accès, le premier système a été retenu. L'époxy oléfine a été préparée comme l'indique la figure 7 (1).

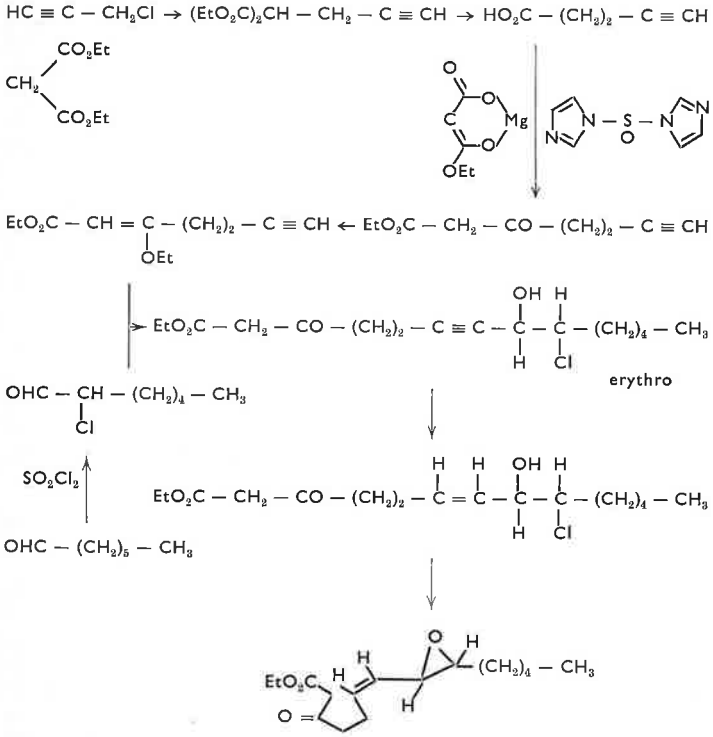

Figure 7. Synthèse du (8 RS, 9 RS) (Z) 8,9-époxy 3-oxo 6-tétradécénoate d'éthyle (cf. tableau I, ligne 2).

La stéréochimie de la chlorhydrine obtenue se déduit des études effectuées par Cornforth (4), sur l'addition des organométalliques avec les composés carbonylés α-chlorés (fig. 8). L'attaque de l'anion porte essentiellement sur le conformère dans lequel le chlore et le carbonyle ont la disposition antipériplanaire, l'approche du nucléophile se faisant dans la direction la moins encombrée, ici du côté de l'hydrogène, et par la face arrière du plan de la molécule. Il en résulte une chlorhydrine *erythro* qui sera évidemment génératrice d'un époxyde correspondant à l'oléfine *trans*.

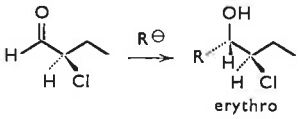

Figure 8. Formation stéréospécifique de la chlorhydrine *erythro* par action d'un organométallique sur un aldéhyde α-chloré.

Avant de procéder à la transformation de la chlorhydrine en époxyde, on réduit catalytiquement la triple liaison en oléfine *cis*. Le β-céto ester possédant la stéréochimie requise Δ^{12}-*cis* époxyde 14-15 *trans* (structure confirmée en R.M.N.) est finalement obtenu par action du *t*-butylate de potassium sur la chlorhydrine.

Tableau I. Sélection des caractéristiques stéréochimiques de l'époxy oléfine à mettre en œuvre.

Système initial (avant SN'_2)			Après SN'_2		
Δ12	σ13-14	époxyde 14-15	C12	Δ13	C15
cis	*s cis* (int. stér.) *s trans*	*cis*	(RS)	*trans*	(RS)
cis	*s cis* (int. stér.) *s trans*	*trans*	(RS)	*trans*	(SR)
trans	*s cis*	*trans*	(SR)	*cis*	(SR)
	s trans	*trans*	(RS)	*trans*	(RS)
trans	*s cis* (int. stér.) *s trans*	*cis*	(RS)	*trans*	(SR)

Les premiers essais de cyclisation ont été décevants à cause de déviations réactionnelles. Il est alors apparu nécessaire de tenter la cyclisation sur le dérivé ène-aminique du β-céto ester. La réaction SN2' a pu être alors effectuée par action de l'amidure de sodium ou de butyl lithium, et l'on a isolé un seul produit répondant à la structure cyclique attendue.

La chaîne ω-carboxylique des prostaglandines de la série 2 est élaborée comme l'indique la figure 9.

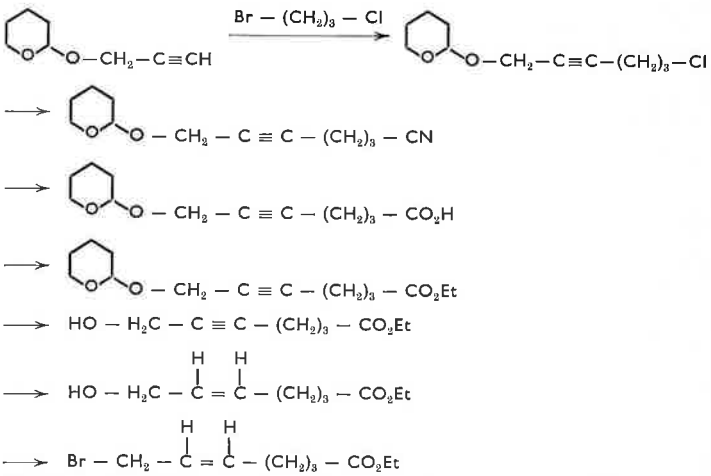

Figure 9. Synthèse de la chaîne ω-carboxylique des PG_2.

L'alkylation du β-céto ester est effectuée avec un rendement de 80 % en milieu benzénique par le

ter-butylate de potassium. L'étape suivante consiste en une isomérisation obtenue par l'éthylate de sodium dans l'éthanol. Au cours de ce traitement, on provoque transitoirement l'ouverture du β-céto ester en un diester éthylique. C'est en quelque sorte un rétro-Dieckmann suivi d'une nouvelle cyclisation de Dieckmann, à laquelle participe cette fois le méthylène de la position 10 et l'ester de la position 8. Cette isomérisation est hautement favorisée (rendement 83 %) par la décompression stérique qui l'accompagne. Pour la même raison et du fait de la basicité du milieu de la réaction, la chaîne introduite en 8 a certainement l'orientation α, ce qui correspond à la cyclopentanone *trans*-dialkylée attendue. A ce stade, il devenait impératif de contrôler la stéréochimie du produit obtenu. En l'absence d'intermédiaires de synthèse cristallisés ou de dérivés renfermant un atome lourd pouvant être soumis à une analyse par rayons X, il fut nécessaire d'envisager un contrôle biologique. Pour cela, on a procédé à la préparation de la dihydro-10,11 PGA (fig. 10) par saponification du diester, décarboxylation thermique de l'acide en 10, hydrolyse de l'éther en 15 et estérification en 1 par le diazométhane. Soumis aux contrôles biologiques classiques des

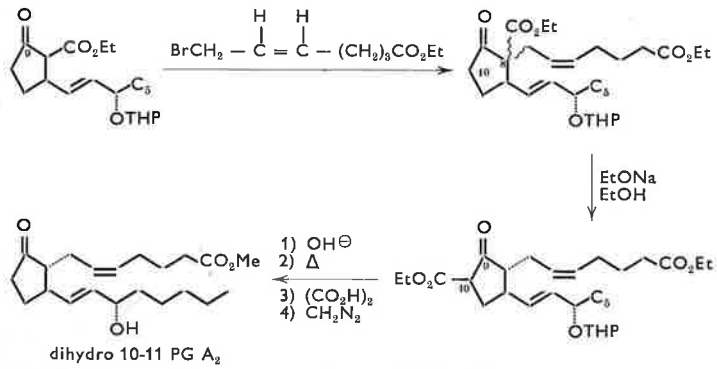

Figure 10. Synthèse de la dihydro-10,11 PGA_2.

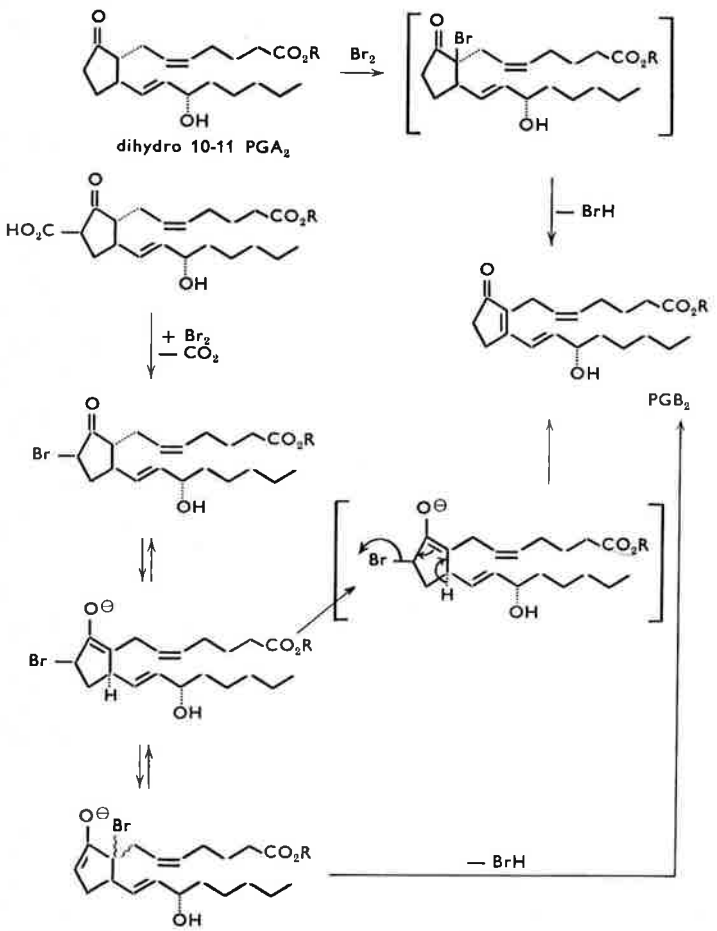

Figure 11. Interprétation de la formation de la PGB_2 sur les systèmes 9-céto énolisables après introduction du brome.

prostaglandines, notamment aux tests de contraction de l'iléon de Cobaye et d'effet hypotenseur chez le Lapin, l'ester méthylique de la dihydro-10,11 PGA_2 racémique a montré des propriétés sensiblement égales à celles qui sont décrites pour la PGE_2. Un tel résultat permet pratiquement d'exclure un arrangement des centres d'asymétrie 8, 12 et 15 différent de celui des prostaglandines naturelles.

Si l'achèvement de la synthèse de la PGA_2 racémique ne nécessitait plus que la transformation d'une cyclopentanone en une cyclopenténone conjuguée, encore fallait-il aboutir au système 9-céto Δ^{10} et non au système 9-céto $\Delta^{8,12}$ de la PGB_2, qui n'offre guère d'intérêt.

Avec les produits disponibles, et spécialement avec la dihydro-10,11 PGA_2 racémique, on s'est efforcé d'atteindre le but recherché par une bromuration sélective suivie d'une débromhydratation dans un milieu choisi, pour éviter la migration de la double liaison éventuellement formée en 9-10 vers la position 8-12. Les essais effectués (fig. 11) avec divers agents de bromuration et différents milieux de débromhydratation conduisent immanquablement à la PGB_2 racémique (absorption à 278 nm) sans la moindre trace de PGA_2 racémique (celle-ci absorbant à 217 nm). On pouvait alors penser à une bromuration très préférentielle de la position 8.
Le β-céto acide, et plus précisément son énolate, soumis à la bromuration en présence de bicarbonate de sodium subit une bromo-décarboxylation et il y a tout lieu de croire que l'halogène est alors fixé en position 10. Cependant les essais de débromhydratation conduisent encore systématiquement à la PGB_2 racémique.

Ce résultat peut être interprété de 2 façons différentes. On peut penser à une migration allylique du brome de 10 vers 8 par l'intermédiaire de l'énol. S'il n'y a pas eu migration du brome, il se peut que l'hydrogène en 12, bénéficiant dans l'énol d'une activation bis-allylique, soit éliminé conjointement avec le brome en 10.

Dans les deux cas, les échecs sont imputables aux possibilités d'énolisation de la cétone en 9. L'accès à la PGA_2 racémique ne serait donc possible qu'à la condition d'opérer une bromuration sélective en 10 et d'interdire l'énolisation de la cétone en 9.

La figure 12 indique la voie qui permet de surmonter ces difficultés. L'éther tétrahydropyrannylé du β-céto ester traité par le diazométhane fournit l'éther d'énol que l'on saponifie pour obtenir un diacide. La décarboxylation en 10 effectuée par chauffage dans le xylène fournit, avec un rendement voisin de 70 %, un mélange des deux éthers d'énol isomères A et B, où prédomine la forme A. Celui qui correspond à la forme B redonne partiellement l'isomère A par chauffage en xylène. La bromuration en 10 et le blocage simultané de la fonction cétonique résultent de l'action du brome à — 65° dans le méthanol en présence d'acétate de sodium. La débromhydratation est effectuée par le diazabicyclononène dans le diméthylsulfoxyde. Après 15 h de chauffage à 85° et traitement doux par l'acide acétique aqueux en tétrahydrofuranne, on isole la PGA_2 racémique pure dont la structure est confirmée par l'analyse physique et les effets biologiques. Les conditions opératoires mises en œuvre ne sont pas isomérisantes c'est-à-dire qu'il ne se forme pas de PGB_2. En revanche, si l'on soumet la PGA_2 à l'action du bicarbonate de sodium en milieu hydroacétonique, elle se transforme rapidement et presque quantitativement en PGB_2.

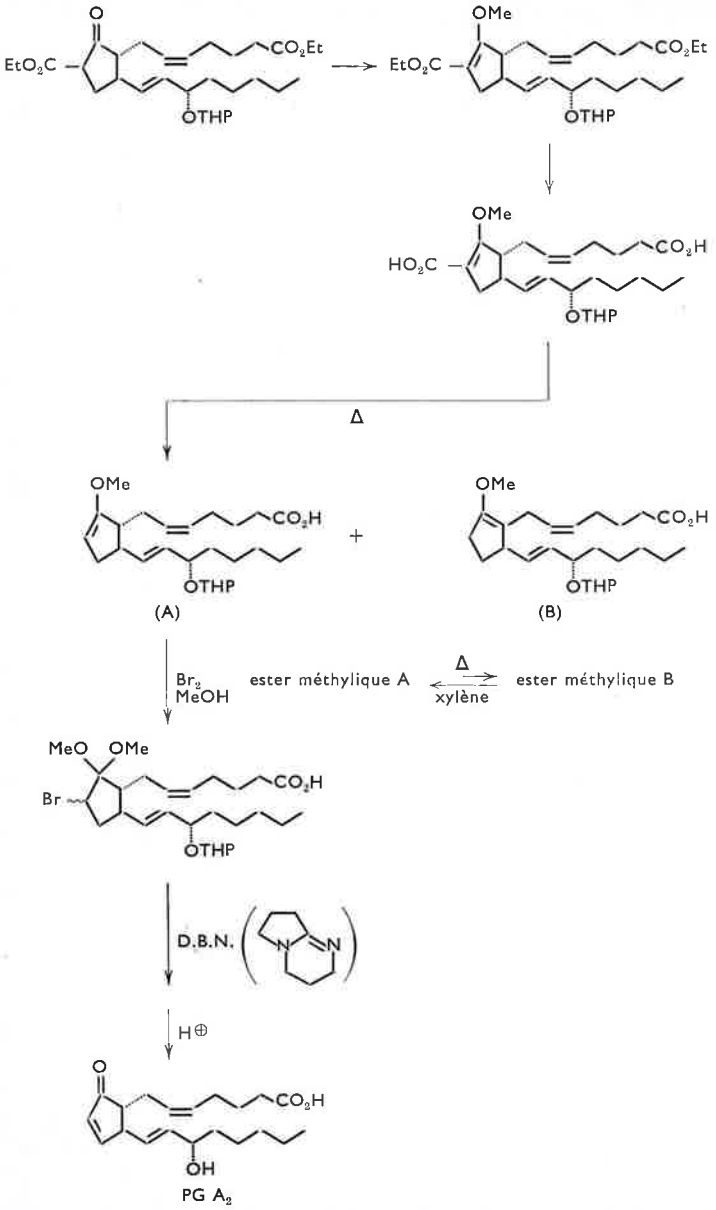

Figure 12. Obtention de la PGA_2. Introduction régiosélective du brome avec cétalation de la position 9.

Principaux effets biologiques

Les propriétés physiologiques des prostaglandines ont fait l'objet d'exposés récents (cf. par ex. 5 à 12) ; elles seront brièvement rappelées ici.
A la différence des hormones élaborées par un organe spécialisé puis transportées jusqu'à l'organe cible par le courant sanguin, les prostaglandines apparaissent plutôt comme des régulateurs du métabolisme cellulaire, produites et actives *in situ*, mais néanmoins capables de diffuser à distance. Elles peuvent alors échapper au métabolisme complexe et particulièrement intense dont elles sont l'objet dans l'organisme.

Partant du rôle des prostaglandines comme agents de contrôle de la perméabilité membranaire aux ions calcium et sodium, il semble possible de rationaliser les effets de ces substances par les modifications qu'elles induisent sur la réceptivité membranaire.

On attribue aux prostaglandines la possibilité d'agir sur l'adénylcyclase stimulée, lors d'un message hormonal, par les catécholamines l'ACTH, le glucagon, etc. Pour obtenir une réponse de la cellule à hormone, par exemple, on invoque l'intervention d'un second médiateur intracellulaire qui n'est autre que l'adénosine monophosphate cyclique, dont la synthèse est catalysée par l'adénylcyclase. Ainsi, en agissant sur le système adénylcyclase-AMP cyclique, les prostaglandines se trouvent directement impliquées dans la réponse cellulaire à un message hormonal. A l'inverse, l'AMP cyclique exerce lui-même un contrôle sur la production des prostaglandines nécessaires à la transmission du message hormonal. On trouve ainsi à l'échelon cellulaire, un système de régulation de la sécrétion des glandes endocrines par le taux d'hormone circulante.

Une conséquence directement dépendante du rôle des prostaglandines sur la perméabilité *trans*-membranaire aux ions calcium concerne la formation du complexe actine-myosine-calcium et intéresse la contraction des myofibrilles. Il devient alors possible de classer les effets physiologiques des prostaglandines en deux catégories intéressant d'une part, la transmission hormonale et d'autre part, l'action sur les fibres musculaires.

En ce qui concerne l'action des prostaglandines sur la transmission hormonale on observe :
in vitro, sur les tissus adipeux, un effet antilipolytique. La PGE s'oppose en effet à la libération des acides gras induits par les catécholamines, le glucagon, l'ACTH, la TSH, la vasopressine ou la noradrénaline ;
in vivo, des effets plus complexes car, chez le Chien, par exemple, l'injection de PGE_1 induit la lipolyse à dose faible, mais l'inhibe à dose élevée. Cette action mobilisante des acides gras serait sous la dépendance du système sympathique puisqu'elle est abolie par les bloqueurs adrénergiques.

On en est encore au stade des spéculations sur le rôle de la PGA_2 dans le contrôle du flux rénal et des facteurs éthiologiques de l'hypertension rénale. La médulline provoque une diminution de la réabsorption tubulaire de l'ion sodium. Par son effet natriurétique et diurétique, la PGA_2 s'oppose à l'hormone antidiurétique. Par son action hypotensive et vasodilatatrice résultant de la relaxation des artérioles, la PGA_2 viendrait s'opposer à l'angiotensine et encore à l'aldostérone si, comme il est permis de le supposer, c'est l'AMP cyclique qui libère la rénine et ensuite l'aldostérone, par l'intermédiaire de l'angiotensine. Les relations entre les PG et le système rénine-angiotensine doivent être précisées.

Au niveau des bronches, on note chez l'Homme un effet antibroncho-spasme pour les PGE_1 et PGE_2 et un effet bronchoconstricteur pour la $PGF_{2\alpha}$. Le tonus bronchique pourrait être la résultante de l'antagonisme entre la PGE_2 et la $PGF_{2\alpha}$. Certains états pathologiques liés à une bronchoconstriction découleraient donc d'une modification de la sensibilité des fibres musculaires lisses à la PGE_2 ou à la $PGF_{2\alpha}$ ou d'une hyperproduction de $PGF_{2\alpha}$. Différentes causes d'origine biosynthétique ou métabolique, encore liées à l'AMP cyclique, sont actuellement étudiées.

En ce qui concerne l'asthme, l'hypothèse a été avancée qu'il serait lié à un défaut d'adénylcyclase, donc d'AMP cyclique, dont le rôle est de s'opposer aux multiples facteurs de bronchospasmes quotidiens. L'emploi d'aspirine comme médicament capable de s'opposer à la bioconversion de l'acide arachidonique en PGE_2 et $PGF_{2\alpha}$ a été préconisé pour améliorer certaines crises d'asthme liées à un excès de $PGF_{2\alpha}$.

Au niveau du système digestif, il a été démontré que la sécrétion de gastrine dépendait de la formation de l'AMP cyclique et l'on pense que la protection des cellules gastriques pourrait être assurée par la PGE_1 et la PGA_2. La PGE_1 qui inhibe l'adénylcyclase devait

logiquement freiner la sécrétion gastrique ; c'est bien ce que l'on a observé chez le Rat et le Chien, où la sécrétion gastrique induite par l'histamine ou la pentagastrine est ensuite bloquée par la PGE_1. Cette action a été retrouvée chez l'Homme avec la PGA_1.

En ce qui concerne le système nerveux central, le rôle des prostaglandines en tant qu'agents de transmission de l'influx nerveux est fortement suspecté ou, du moins, ne peut être exclu. Toutefois, en l'absence d'une substance spécifique antiprostaglandine on ne peut confirmer les diverses hypothèses que permettent d'avancer les fortes teneurs en AMP cyclique trouvées dans le tissu cérébral.

Au niveau de certaines glandes endocrines, par exemple les ovaires et les surrénales, on a pu établir que l'AMP cyclique était bien le second médiateur et qu'il apparaissait notamment lors de la stimulation de la stéroïdogénèse ovarienne par les gonadotrophines. Toutefois, la formation de prostaglandines au niveau ovarien par apport de gonadotrophines n'a pu être prouvée. Les PGE sont stimulantes de la corticostéroïdogénèse par les surrénales et de la synthèse de la 20-hydroxyprogestérone par le corps jaune. On en demeure donc au stade des spéculations.

Les effets des PG sur les fibres musculaires lisses sont relativement mieux connus. Outre les effets sur l'estomac, les bronches, la circulation sanguine dont il a déjà été question précédemment, c'est essentiellement le tractus génital qui est concerné.
Le liquide séminal humain est particulièrement riche en prostaglandines ; les treize individualités chimiques identifiées représentent 300 μg par ml. On attribue aux PG et spécialement à la PGE_1, outre un effet vasodilatateur du tractus génital masculin, une action contracturante sur les vésicules séminales et les canaux déférents, conditions qui doivent faciliter l'éjaculation. Cependant, les relations entre la teneur du liquide séminal en PG et la fertilité masculine ne semblent guère démontrées.
Les prostaglandines déposées par l'homme dans le tractus génital féminin exercent des actions locales et à distance, après absorption par les parois vaginales ou aspiration dans la cavité utérine et transport par la circulation locale.
On s'accorde à penser que les PG, imprimant des mouvements rétropéristaltiques à l'utérus et contractant la partie proximale de l'oviducte tout en relaxant la partie supérieure des trompes (PGE_2), agissent en définitive pour favoriser le transport des spermatozoïdes vers l'ovule, au lieu même où se trouvent réunies les conditions optimales de la fécondation.

Les propriétés ocytociques de la $PGF_{2\alpha}$ sont remarquables. Les effets de cette prostaglandine sont tous dirigés vers l'évacuation de la cavité utérine et la desquamation de l'endomètre. Il n'est donc pas surprenant de voir apparaître la $PGF_{2\alpha}$ dans le sang menstruel et au moment de la parturition, dans le liquide amniotique et le sang maternel.
Chez la femme enceinte les effets de la PGE_2 rejoignent et dépassent même ceux de la $PGF_{2\alpha}$. On a déjà longuement épilogué sur l'intérêt de ces deux prostaglandines en vue de leur utilisation comme agents contraceptifs, abortifs ou inducteurs du travail. Les effets secondaires indésirables semblent moins marqués en application locale intra-vaginale, intra-utérine ou intra-amniotique qu'en perfusion intraveineuse, où des réactions inflammatoires douloureuses au lieu de l'injection, des nausées, des diarrhées et des vomissements sont à redouter.
Dans l'état actuel de l'expérimentation clinique et après comparaison des différentes méthodes d'avortement considérées, les PG présentent en application locale un avantage certain à partir du second trimestre de la gestation.

Il n'est pas exclu d'atteindre des résultats plus sûrs et plus spécifiques avec les nombreux analogues ou dérivés artificiels que permettent d'espérer les efforts considérables entrepris par la chimie et la biologie dans le domaine des prostaglandines.

Bibliographie

(1) Lee J.B., Chemical and physiological properties of renal prostaglandins : the antihypertensive effects of medullin in essential hypertension, in S. Bergstrom et B. Samuelsson (Ed.) Prostaglandins, p. 209, Proc. 2d Nobel Symposium, Stockholm, Juin 1966, Almqvist et Wiksell Stockholm, Interscience Publ. 1967.
(2) Martel J., Toromanoff E., Mathieu J. et Nomine G., Synthèse totale stéréospécifique de la *dl*-prostaglandine A_2, *Tetr. Letters*, 1972, p. 1491.
(3) Stork G. et White W. N., The stereochemistry of the SN2′ reaction II, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 4609.
(4) Cornforth J. W., Cornforth R. H. et Mathew K. K., A general stereoselective synthesis of olefins, *J. Chem. Soc.*, 1959, p. 112.
(5) Bergstrom S., Carlson L. A. et Weeks J. R., The Prostaglandins : A family of biologically active lipids, *Pharmacological reviews*, 1968, **20**, 1.
(6) Horton E. W., Hypotheses on physiological roles of prostaglandins, *Physiological reviews*, 1969, **49**, 122.
(7) Ramwell P. et Shaw J., Biological Significance of the prostaglandins, *Rec. Prog. Hormone Res.*, 1970, **26**, 139.
(8) Labadie P., Les prostaglandines, substances ubiquitaires, *Rev. Praticien*, 1971, **33**, 5004.
(9) Caton M. P. L., The prostaglandins, *Prog. Medicinal Chem.*, 1971, **8**, 317.
(10) Weeks J. R., Prostaglandins, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1972, **12**, 317.
(11) Hinman J. W., Prostaglandins, *Ann. Rev. Biochem.*, 1972, **41**, 161.
(12) Horton E. W., Prostaglandins, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. New York, 1972.