

Le chimiste et le médicament * (1^{re} partie)

par **J. C. Gagnault** (*Centre de recherches Roussel-UCLAF, 102, route de Noisy, 93230 Romainville.*)

Introduction



Dans son sens large, le concept de médicament peut s'appliquer à toute substance utilisée pour guérir une maladie. De nos jours, sa réalisation comprend, le plus souvent, deux phases majeures, chacune d'elles incluant de nombreuses étapes. La première consiste à obtenir une molécule active et la deuxième à en faire un médicament. Cette manière de procéder, maintenant évidente, ne date, en réalité, que de quelques décennies. Il a fallu, en effet, des millénaires pour effectuer l'opération inverse, c'est-à-dire pour aller du médicament au principe actif,

pour découvrir l'essence des propriétés attribuées empiriquement, puis expérimentalement, à certaines des innombrables préparations d'origine naturelle.

Au cours de cette très longue histoire, le rôle de la chimie dans la préparation du médicament a évolué considérablement. Les premières opérations ayant un caractère chimique rudimentaire se sont probablement pratiquées dès que l'Homme a été en mesure d'utiliser correctement l'eau et le feu. Ces procédés simples et efficaces que sont les extractions par macération, infusion, décoction et les concentrations en extraits mous ou secs font encore partie des opérations pharmaceutiques courantes. Puis, par l'intermédiaire des alchimistes occidentaux, disciples des Arabes, eux-mêmes héritiers du savoir des plus vieilles civilisations, la chimie, malgré son ésotérisme, se perfectionne surtout en ce qui concerne l'isolement de plusieurs minéraux et la formation de dérivés (sels, oxydes). Enfin, un tournant capital s'est produit lorsque le chimiste des temps modernes est devenu capable d'isoler, de reproduire par synthèse, de modifier ces principes actifs et maintenant d'en inventer. La contrepartie de cet immense progrès est que le chimiste contemporain est devenu un rouage, essentiel certes, mais qui doit s'insérer dans une équipe pluridisciplinaire dont chaque élément participe selon ses compétences (chimiques, physiques, biochimiques, pharmacologiques, médicales, pharmaceutiques...) à la naissance du médicament, ce qui l'oblige à

* Ou « *La genèse du médicament vue à travers l'histoire de sa conquête par les chimistes* ».

posséder un fond commun de culture scientifique. En effet, la conception d'une molécule, la reconnaissance de l'activité d'un produit isolé ou synthétisé, sa transformation en médicament requièrent actuellement une somme de connaissances, de travail et de moyens financiers que seule une telle équipe peut rassembler dans le cadre d'une organisation puissante et efficace. La place que le chimiste occupe maintenant dans la naissance du médicament et le savoir hors chimie organique qu'il doit acquérir sont plus faciles à appréhender si l'on examine rapidement l'histoire du médicament à travers les âges puis ce qu'impliquent, à l'époque contemporaine, l'obtention d'une molécule active et sa conversion en médicament.

I. L'évolution du médicament à travers les âges (Survol)

Sans entrer dans les détails de l'histoire passionnante des progrès du médicament, parallèle à celle de l'évolution des hommes, on peut néanmoins rappeler très schématiquement, en s'inspirant notamment de divers ouvrages (4, 6, 7, 21, 22, 24, 25, 33, 45), quelques-unes des étapes qui ont jalonné cette lente évolution. Il convient, toutefois, de garder en mémoire, bien que ce type de considération ne soit pas retenu ici, que la notion même de médication a été plus ou moins mêlée à la religion et à la philosophie, pratiquement jusqu'aux temps modernes où la préparation d'un médicament est devenue expérimentale et scientifique. Du reste, pendant des siècles, le Pouvoir a toujours essayé d'annexer la médecine et la religion étant donné l'autorité qu'elles confèrent naturellement. Il existe, encore aujourd'hui, une certaine forme de théocratisme médical, au moins dans la perception que certains patients ont de la médecine.

I.1. De la haute antiquité à l'ère chrétienne

Les plus anciennes civilisations (chinoise *, hindoue, sumérienne, égyptienne, crétoise) se servaient déjà de médicaments plus ou moins compliqués. Ainsi, trois mille ans avant notre ère l'opium, l'éphédra, la jusquiame, le lait de vache et de chèvre, le miel, la cire, les graisses de lion et d'éléphant, le castoréum et même les excréments humains (!) étaient, entre autres, utilisés par les Sumériens, comme l'attestent des tablettes gravées découvertes dans la vallée de l'Euphrate. Puis, sous le règne de Ramsès I^{er}, en 1350 environ avant Jésus-Christ, fut composé le fameux Papyrus égyptien, retrouvé par G. Ebers ** à Louxor, considéré en général comme le plus ancien document médical. Il renferme les noms de près de 700 substances médicamenteuses appartenant aux règnes végétal (absinthe, aloès, aneth, fenouil...), animal (foie, fiel, sang, poils et « corne » de cerf, cervelle de tortue...), minéral (sel marin, sulfate de cuivre, alun, nitrite...) accommodées sous forme de baumes, pommades, onguents, liniments, etc... Pendant encore près d'un millénaire, les peuples utilisèrent les matières premières que l'observation ou la réputation leur désignait. Ils les obtenaient le plus souvent par des macérations, infusions, décoctions ou autres opérations qui sont en fait des extractions chimiques simples. Pendant cette longue période, il est encore difficile de parler de médecine, du reste les plus anciens ouvrages vraiment médicaux que l'on ait retrouvés apparaissent seulement avec Hippocrate. Considéré comme le père de la médecine, ce grec, qui vécut aux

alentours de 400 avant Jésus-Christ, fonda la médecine scientifique en éliminant les superstitions dont elle était encombrée et en la séparant de la philosophie. Il laissa une quarantaine de traités renfermant des préceptes thérapeutiques tels que celui d'aider l'action curative de la nature (vomitifs, purgatifs, diurétiques, diaphorétiques *...) et un inventaire intéressant des produits utilisés : hellébore, scille, céleri, persil, opium, jusquiame, belladone, mandragore, ricin, ail, grenadier..., graisses d'oie ou de porc, « corne » de cerf, bile et urine de taureau, crottin de mulet (!)... antimoine, soufre, alun... En 250 avant Jésus-Christ, Sérapion, médecin des plus réputés, fonda l'école empirique reposant sur l'excellent principe de l'étude expérimentale des médicaments. Malheureusement il ne put résister à la manie de l'époque, la polypharmacie, caractérisée par des préparations à base d'associations complexes devant guérir simultanément le plus grand nombre de maux possible !

Cette tendance a eu la vie tenace, particulièrement à travers les multiples recettes, plus ou moins heureuses, de la fameuse thériaque, inventée dit-on par Mithridate environ 100 ans avant Jésus-Christ, qui se perpétua non seulement pendant le moyen âge, mais encore jusqu'au xx^e siècle. Une formule de thériaque figurait toujours à l'édition de 1884 du *Codex Medicamentarius* (Pharmacopée française **, bien que modernisée, elle renfermait néanmoins près de 60 substances (opium, fruits de persil, d'ammi officinal, de fenouil, d'anis, semences d'Ers, de navet sauvage, de petite cardamome, bois d'aloès, racines d'aristoloche, d'asarum, de gentiane, de meum, squames de scille, feuilles séchées de laurier commun, de scordium, sommités de calament, de marrube blanc, de pouliot, de millepertuis, de petite centaurée, pétales de rose rouge, écorce de citron, poivre long, poivre noir, suc de réglisse, myrrhe, benjoin, castoreum, mie de pain !, sulfate de fer, bithume de Judée, térébenthine de Chio, miel blanc, vin de Grenache, etc...).

La plupart des souverains de l'antiquité cultivaient les sciences médicales essentiellement pour rechercher les poisons et leurs antidotes. Le plus célèbre d'entre eux sous cet aspect fut Mithridate VI Eupator (135-63 avant Jésus-Christ) qui avait réussi à acquérir une certaine immunité vis-à-vis des poisons en absorbant des doses croissantes de ces produits. En dehors de cette expérience (mithridatisation) qui en fait le père de l'autoexpérimentation, genre expérimental repris beaucoup plus tard par les hommes de sciences des xviii^e et xix^e siècles (48), ce roi du Pont composa de nombreuses formules pharmaceutiques.

* diaphorétique = sudorifique.
** D'un point de vue juridique, les formules de thériaque indiquées aux premières éditions du Codex peuvent probablement être considérées comme faisant toujours partie de la Pharmacopée française ! En effet, l'article R 5001 du Code de la Santé Publique indique clairement que la Pharmacopée française est l'ensemble des éditions du Codex. On peut du reste lire dans la préface de la IX^e édition de 1976 qui a cours actuellement : « L'ensemble de la Pharmacopée est constituée par les présents textes de la IX^e édition et, pour tous ceux qui n'y figurent pas, par les précédents », nonobstant une résolution apparemment non tenue inscrite à la VIII^e édition (de 1965) visant à modifier cet article R 5001 dans le sens suivant : « à partir de la prochaine édition, c'est-à-dire la IX^e, la Pharmacopée française sera seulement comme toutes les pharmacopées étrangères la dernière édition de l'ouvrage ».

* Actuellement on utilise encore en Chine une médecine traditionnelle dont les principes étaient déjà exposés dans le *Neiching*, traité médical composé vers 2690 avant notre ère par l'Empereur Huang Ti. Son emploi se fait parallèlement ou en association avec celui de l'acupuncture et la médecine occidentale. Elle est à base de phytopharmacie, d'extraits animaux et minéraux (43). Certaines des drogues de cette médecine chinoise traditionnelle sont l'objet d'études chimiques et biochimiques. On a montré, par exemple, (17a, b, c, d) que des stéroïdes isolés du *Bombyx Botryte*, ver à soie infecté par le *Botrytis bassiana* Bals. (champignon pathogène) sont, chez la souris, toxiques sur des cellules tumorales et très peu toxiques sur les cellules normales.

** Égyptologue allemand du xix^e siècle.

I.2. Du premier siècle après Jésus-Christ à l'avènement de la chimie.

Le premier véritable livre de matière médicale * fut réalisé en 50 après Jésus-Christ par Dioscoride. Ce médecin grec, contemporain de Pline l'Ancien (auteur de l'*Histoire Naturelle*), décrit plus de 600 espèces végétales ou dérivés dont le rhapontic, la myrrhe, l'asafoetida, la gomme ammoniacque, l'opium, la fougère mâle, le colchique... En 180 après Jésus-Christ, à Rome, Galien réunit en plusieurs ouvrages les formules des nombreuses préparations qu'il créa et de celles connues à son époque. Sa science des formes sous lesquelles les médicaments pouvaient être présentés était si grande que les pharmaciens le reconnaissent comme l'inventeur de cette discipline : la galénique. Puis la médecine occidentale retomba dans quelques-uns des errements passés pendant les deux siècles qui précédèrent la chute de l'empire Romain en 476. Néanmoins, un certain savoir médical fut conservé par les moines italiens et surtout en Orient, plus protégé des invasions, où la médecine put continuer de s'épanouir. C'est du reste en Asie Mineure et en Perse que vécurent trois des plus fameux alchimistes arabes des VIII^e, IX^e et XI^e siècles : Geber, Rhazès et Avicenne.

Le premier, Jabir Ibn Hayyan ou Geber, né vraisemblablement à Kufa en Mésopotamie vers 750, est considéré comme le « Père de la chimie » puisqu'on lui attribue la *Summa perfectionis* qui est effectivement le plus ancien traité connu en chimie. Le deuxième Al-Razi ou Rhazès, né en 860 à Ray en Perse, devenu médecin de l'hôpital de Bagdad, fit connaître et employer les sulfures de cuivre et de fer obtenus par combinaison directe entre les métaux correspondants et l'orpiment ou le réalgar qui sont deux sulfures naturels d'arsenic (S₃As₂, S₂As₂). En Occident, le christianisme est alors en pleine expansion et, sous l'influence des papes, on assiste à une renaissance culturelle. Les clercs détenteurs des livres médicaux s'adonnent à la médecine et l'imprègnent de religion ; la fameuse école médicale de Salerne fut du reste créée par les moines bénédictins du Mont-Cassin. Ceci n'empêche pas l'influence arabe de passer en France et d'y apporter la science orientale à la suite de l'invasion de la péninsule ibérique par les Arabes, puis à la faveur des échanges résultant des croisades. C'est particulièrement le cas avec le *Canon* des médicaments simples et composés, rédigé en l'an 1000 par Avicenne ** (le 3^e des grands alchimistes arabes), qui parvint à l'université de Montpellier où il fut fort en honneur durant plusieurs siècles.

Pendant la période médiévale, qui va de la chute de l'empire d'Occident (476) à 1480, les apothicaires se sont servis essentiellement des traductions anciennes de Sérapion, Dioscoride et Galien, conservées par les moines, malgré la parution, en 1352, de l'antidotaire de Nicolas imposé par Jean le Bon aux « apothicaires épiciers ». Ce conservatisme n'empêcha pas la pénétration de nouvelles substances médicales et des conceptions en honneur chez les Arabes et notamment celle de l'alchimie. Ces derniers introduisirent, par exemple, le camphre, le safran, le jasmin, les

II. Recherche de la molécule active

Cette recherche bénéficie non seulement des voies de l'analyse et de la synthèse chimique ouvertes au XIX^e siècle, et de leur actualisation à la faveur des progrès techniques, mais aussi de très nombreuses acquisitions dans tous les domaines et particulièrement dans celui de la biologie (clinique, biochimie, pharmacologie).

En 1980, la démarche du chimiste à la recherche de médicaments peut être guidée principalement par l'isolement des principes actifs, l'observation plus ou moins fortuite, le savoir faire chimique,

* *La matière médicale* traite des substances minérales, animales et végétales douées de propriétés thérapeutiques et/ou toxiques. Actuellement, on l'appelle plus volontiers *pharmacognosie* : elle désigne principalement l'étude botanique et chimique des végétaux examinés dans une perspective médicale.

** Abu Ali al-Husain Ibn Abdallah Ibn Sina ou Avicenne, né à Afshana en Perse, fut le premier à avoir l'idée de dorer (et d'argenter) les pilules, usage qui s'est perpétué jusqu'à nos jours...

épices, tandis que leurs alchimistes enrichissaient directement la pharmacie chimique en faisant connaître le bichlorure de mercure, le nitrate d'argent, les acides chlorhydrique et nitrique et les procédés de distillation donnant accès à l'alcool et aux eaux distillées. Leurs émules occidentaux préparent le bismuth, l'antimoine, l'arsenic et leurs sels et oxydes, ainsi que le mercure. L'époque de la Renaissance (XV^e et XVI^e siècles) et le XVII^e siècle restèrent très favorables à l'utilisation des végétaux (importations de : thé, cacao, café, quinquina, ipéca...) et à l'alchimie qui ne fut abandonnée par les chimistes qu'au XVIII^e siècle. Le mercure (hydrargyrum, Hg) était déjà utilisé contre le mal de Naples (la vérole) au XVII^e siècle et s'administrait sous forme de fumigation au patient enfermé jusqu'au menton dans un tonneau !

I.3. L'avènement de la chimie et l'époque moderne (XIX^e et XX^e siècles)

La transition entre les apothicaires du passé et les pharmaciens chimistes fut assurée en partie par Moïse Charas auteur de la « *Pharmacopée Royale Galénique et Chimique* », parue en 1676, et surtout par Nicolas Lémery * célèbre particulièrement par sa « *Pharmacopée Universelle* » de 1697 et par son « *Dictionnaire ou Traité Universel des Drogues* » de 1698. Après la mort de ce dernier, en 1715, on arrive en effet aux pionniers de la chimie et de la pharmacie modernes notamment avec Rouelle ** père de la chimie végétale, Lavoisier, Berthollet **, Baumé *, Proust *, Gay-Lussac, Parmentier *, Vauquelin *, Dalton, Chaptal **, Thénard, Chevreul, Berzelius **, Pelletier * et Caventou *, Woëhler (qui réalisa en 1828 la première synthèse organique, celle de l'urée), Dumas, Würtz **, Claisen, Pasteur (qui démontra l'importance fondamentale de la notion d'asymétrie dans l'activité des substances naturelles), Mendéléïev, Friedel, Crafts, Bunsen, Kékulé, Balard *, Bussy *, Berthelot *, Raoult, Van't Hoff, Moissan *, Sabatier, Senderens, Behal *, Grignard, Jungfleisch *, Moureu *, Delépine *, Fourneau * et autres qui, par la découverte de lois physiques, de réactions chimiques ou de substances nouvelles, rendirent possibles soit les isollements et analyses de principes actifs, soit la synthèse organique.

Dès lors, le médicament perd rapidement son caractère purement empirique, son activité peut « s'extraire » et être attribuée à la présence d'un ou de plusieurs principes actifs caractérisés et isolables. Les anciennes préparations (fragments, poudres, teintures et extraits divers) de composition incertaine cèdent de plus en plus le pas à des préparations pharmaceutiques modernes. Ces dernières consistent à transformer un ou des principes actifs en formes administrables (granules, pilules, sirops, solutés injectables, suppositoires...) répondant à des critères analytiques, toxicologiques et administratifs codifiés. La recherche rationnelle du médicament est née et comprendra désormais deux phases principales, la recherche de la molécule active et le passage de cette molécule active au médicament.

l'exploitation de nouvelles acquisitions thérapeutiques, le « criblage », le « drug design » (voir plus loin). La voie empruntée peut déboucher directement sur la molécule active, c'est ce que l'on observait surtout dans le passé, elle peut aussi, et c'est maintenant le cas le plus fréquent, aboutir à un point de départ (tête de série) que l'on exploite à l'aide de méthodes utilisant essentiellement les relations structure-activité.

II.1. L'isolement des principes actifs

II.1.a. Du règne végétal

Il a permis d'accéder dès le XIX^e siècle à de très nombreux alcaloïdes et hétérosides identifiés, isolés et analysés chimiquement.

* Pharmacien et chimiste.

** Médecin et chimiste.

Tableau I

« Médicaments »	Propriétés	Principes actifs
Opium Suc de : <i>Papaver somniferum</i> (Papavéracées)	narcotique, analgésique, antidiarrhéique	alcaloïdes : morphine, codéine, thébaïne, papavérine, narcotine, narcéine, laudanosine...
Ephédra <i>Ephedra sinica</i> (Éphédracées)	antiasthmatic, analeptique cardiaque	amino-alcool : éphédrine
Jusquiame <i>Hyoscyamus niger</i> (Solanacées)	narcotique, hypnotique, antispasmodique, mydriatique	alcaloïdes : hyoscyamine, scopolamine
Absinthe <i>Artemisia absinthium</i> (Composées radiées)	vermifuge, antiseptique, apéritive, anticonstipante	essence : terpènes, cétones principes amers
Aloès <i>Aloe divers</i> (Liliacées)	purgative cholagogue (qui favorise l'évacuation de la bile), emménagogue (qui favorise le flux menstruel), anthelminthique	hétérosides anthraquinoniques : glucosides d'antranol, aloé-émodyne, frangula-émodyne
Aneth <i>Anethum graveolens</i> (Ombellifères)	stomachique (qui favorise la digestion gastrique)	essence : anéthol, carvone, carbures
Fenouil <i>Foeniculum dulce</i> (Ombellifères)	carminative (qui favorise l'expulsion des gaz), antiphtisique	essence : anéthol, estragol, méthyleugénol...
Hellébore <i>Helleborus niger</i> (Renonculacées)	emménagogue, vermifuge, purgative, cardiotonique	glucosaponines : helléborine, helléboréine glucoside cardiaque : hellébrine
Scille <i>Urgina scilla</i> (Liliacées asparaginées)	cardiotonique, diurétique, expectorante	glucosides cardiotoniques : scilliroside, scillarènes A et F
Céleri <i>Apium graveolens</i> (Ombellifères)	diurétique, hypoglycémiant, vésicant	flavones : apioside; terpènes : bergaptène...
Mandragore <i>Mandragora officinarum</i> (Solanacées)	mydriatique, aphrodisiaque, anesthésique	alcaloïdes : hyoscyamine, hyoscine
Grenadier <i>Punica granatum</i> (Punicacées)	anthelminthique	alcaloïdes : pelletièreine, isopelletièreine, méthylpelletièreine
Rhapontic (rhubarbe) <i>Rheum rhaponticum</i> (Polygonacées)	purgative	glucosides d'antraquinone
Myrrhe (gomme résine) <i>Balsamodendron myrrha</i> (Térébenthacées)	excitante, tonique, emménagogue, odoriférante	essence
Asa foetida (gomme résine) <i>Ferula asafoetida</i> (Ombellifères)	antispasmodique, antihystérique, emménagogue, vermifuge, carminative incisive...	
Gomme ammoniacque produite par : <i>Dorema ammoniacum</i> (Ombellifères)	antispasmodique, stimulante, expectorante	
Fougère mâle <i>Dryopteris filix mas</i> (fougères)	anthelminthique	acide filicique, acide flavaspidique

« Médicaments »	Propriétés	Principes actifs
Thé <i>Thea sinensis</i> (Térnstraemiacées)	stimulante, stomachique, décontracturante	alcaloïdes : caféine, théophylline, salicylate de méthyle
Cacao <i>Theobroma cacao</i> (Sterculiacées)	stimulante, diurétique, excipient	alcaloïdes : théobromine, caféine graisses
Café <i>Coffea arabica</i> (Rubiacees)	cardiotonique, excitante centrale, diurétique	alcaloïde : caféine graisses
Quinquina <i>Cinchona succirubra</i> (Rubiacees)	fébrifuge, antipaludique, tonique antiarythmique	alcaloïdes : quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine, cinchonamine...
Ipéca <i>Urogoga ipecacuanha</i> (Rubiacees)	vomitif, expectorant, antidiarrhéique, antiamblyopie, rubéfiante, caustique	alcaloïdes : émétine, céphaline...
Colchique <i>Colchicum autumnale</i> (Liliacées)	antigoutteuse, antiinflammatoire, anticancéreuse	alcaloïde : colchicine... glucoside : colchicoside
Persil <i>Petroselinum sativum</i> (Ombellifères)	emménagogue, diurétique, tonique, excitante, carminative, calmante (piqûres d'insectes)...	essence : apiol et dérivés..., apioxide
Belladone <i>Atropa belladonna</i> (Solanacées)	calmante, sédative, antispasmodique, antiparkinsonienne, antinauséeuse frein des sécrétions, mydriatiques	alcaloïdes : hyoscyamine, atropine et leurs dérivés, norscopolamine
Ricin <i>Ricinus communis</i> (Euphorbiacées)	purgative, anti-tâche de rousseur (en friction), savonnerie	huile : glycérides ricinoléique, palmitique, stéarique...
Ail <i>Allium sativum</i> (Liliacées)	vermifuge, fongicide, bactériostatique, antiseptique, cardiotrope, hypotenseur, hypoglycémiant, anticancéreux	dérivés soufrés : allicine, alliine
Camphre (extrait de) <i>Cinnamomum camphora</i> (Lauracées)	excitant du système nerveux, tonocardiaque, antispasmodique, antiseptique (conservation des animaux et momification), rubéfiant	cétone terpénique
Safran <i>Crocus sativus</i> (Iridacées)	excitante, stomachique, emménagogue, condimenteuse	hétérosides : picrocrocine, crocine, crocétines...
Jasmin <i>Jasminum officinalis</i> (Oléacées)	anthelminthique, diurétique, emménagogue, antiulcéreuse, odoriférante	essence : jasmone, linalol, géranolol...

Parmi ceux-ci, on peut rappeler les noms de quelques substances dont certaines sont encore largement utilisées, ainsi que ceux de leurs « inventeurs » respectifs : la narcotine découverte en 1803 par Derosne *, la morphine en 1817 par Sertürner *, l'émétine en 1817 par Pelletier * et Magendie, la strychnine en 1818, la brucine en 1819, la vératrine en 1820 et la quinine en 1821 par Pelletier et Caventou *, la codéine en 1832 par Robiquet *, l'atropine en 1833 simultanément, d'une part par Mein et, d'autre part, par Geiger et Hesse, l'aconitine en 1833 par Geiger et Hesse, la papavérine en 1852 par Merck *, le chlorhydrate de benzoylecocaïne en 1859 par Niemann, la digitaline cristallisée en 1868 par Nativel *, l'ergotinine et la pelletière par Tanret * respectivement en 1875 et 1879, la colchicine déjà signalée en 1820 par Pelletier et Caventou, en 1833 par Geiger et Hesse, puis en 1857 par Oberlin, et enfin obtenue pure sous forme cristallisée en 1884 par Houdé * à qui l'on doit

d'excellents modes d'extraction de cet alcaloïde et de la spartéine découverte par Stenhouse en 1851...

Cette maîtrise acquise dans l'isolement des principes actifs végétaux et la vérification de leur activité ont montré que l'usage empirique d'une partie des très nombreuses substances naturelles utilisées jusqu'alors, souvent depuis l'antiquité, pouvait avoir un fondement pharmacologique. On peut, par exemple, porter sur un tableau succinct les propriétés de quelques « médicaments » cités dans le texte (en écartant les éléments fantaisistes) et, en regard, les principes actifs isolés depuis et responsables de l'essentiel de l'activité (tableau I).

L'isolement des principes actifs appliqué aux végétaux dépasse très largement le cadre du XIX^e siècle et constitue, encore de nos jours, une source appréciable de molécules actives ayant participé aux progrès de la thérapeutique (Ex : extraction d'alcaloïdes d'Apocyc-

* Pharmacien et chimiste.

nacées par Schlitter et al. : la réserpine du *Rauwolfia serpentina* en 1952 et la vincamine de *Vinca minor* en 1953)...

II.1.b. Du règne animal

La même démarche appliquée au règne animal, surtout à partir de 1925, a permis d'isoler les hormones stéroïdes (estrone, androsténone obtenues respectivement en 1929 et 1931 par Butenandt, cortisone et cortisol isolés par Winsterteiner en 1936 pour la première et par Reichstein en 1937 pour le second), les amines biogènes (adrénaline entrevue par Vulpian en 1856 et obtenue pure en 1901 par Takamine et Aldrich, sérotonine découverte en 1940 par Erspamer et noradrénaline isolée en 1942 par Blaschko), les prostaglandines (soupçonnées par Kurzrok et Lieb dès 1930, isolée pour l'une en 1935 par Von Euler et définie structurellement par Bergström en 1960), les peptides (l'insuline extraite du pancréas par Banting et Best en 1922 a été le point de départ d'une longue série dont l'ACTH isolée en 1942 par Li et Evans et, beaucoup plus récemment, les endorphines de Guillemain qui joueraient un rôle capital dans l'analgésie...), etc.

L'intérêt de ces isollements est double ; en effet, non seulement ils fournissent des molécules directement actives mais, grâce aux progrès de la chimie organique, ils peuvent aussi servir pour la synthèse d'innombrables dérivés. Les substances biologiques définies, leurs dérivés ou leurs analogues chimiques sont parfois utilisés pour pallier une carence, ou le plus souvent pour combattre un excès (antagonistes) à moins que l'on ne cherche à les modifier pour dissocier ou exhalter l'un des effets de la substance naturelle (ex. : effet anti-inflammatoire recherché avec les glucocorticoïdes de synthèse).

Il existe ainsi une filiation entre la noradrénaline et certains bloqueurs de ses récepteurs α et β , entre les stéroïdes naturels et leurs dérivés exerçant des actions hormonales précises. Par exemple, les estrogènes, dérivés de l'estrone, sont utilisés dans le traitement de la ménopause, l'association d'estrogènes et de progestatifs (dérivés respectivement de l'estrone et de la progesténone) est mise à profit dans la contraception et dans la lutte contre la stérilité, les glucocorticoïdes dérivés du cortisol sont des anti-inflammatoires puissants, les antiminéralocorticoïdes s'opposent à l'aldostérone hypertensive etc.

Enfin, avec les investigations sur les produits d'origine marine, l'utilisation de la nature comme source et/ou point de départ de molécules actives a vu récemment s'élargir son champ d'action. Bien qu'il s'agisse encore d'une voie très peu explorée, elle paraît déjà pleine de promesses étant donnée l'extrême richesse végétale et animale des océans et des mers...

II.2. Les observations plus ou moins fortuites

Elles sont effectuées par des chimistes, des biologistes ou des cliniciens et peuvent constituer aussi des points de départ très intéressants comme le montreront quelques exemples.

- En 1799, le chimiste Davy avait suggéré que le protoxyde d'azote ou gaz hilarant découvert par Priestley en 1776 (qui avait déjà noté son effet sédatif sur le pigeon) soit utilisé pour inhiber la douleur. Il fallut pourtant attendre 1841 pour que Wells extrait sans douleur une dent après administration de protoxyde d'azote, idée qui lui vint après avoir assisté à une séance d'inhalation de ce gaz hilarant. On peut penser que ce résultat incita dès lors à rechercher les propriétés anesthésiantes éventuelles des gaz et des substances volatiles et qu'il permit ainsi de découvrir les effets anesthésiques de l'éther (connu depuis 1540), du chloroforme (découvert en 1831, simultanément par Soubeiran* en France et par Liebig en Allemagne), de l'éthylène, de l'acétylène, du cyclopropane, du chlorure d'éthyle. Or l'emploi des anesthésiques généraux, complété par celui des antiseptiques puis des antibiotiques, est à l'origine des progrès considérables de la chirurgie dont les performances sont en dépassement constant.

* Pharmacien et chimiste, premier titulaire de la Chaire de pharmacologie de Paris.

- Knorr chercha, en 1883, à obtenir des dérivés de la quinoléine, en espérant retrouver des propriétés fébrifuges voisines de celles de la quinine. Il pensa avoir synthétisé la quinizine, voisine de la quinoléine mais, devant la discordance des propriétés, il reconsidéra la structure de cette quinizine qui se révéla être la diméthyl-1,5, phényl-2 pyrazolone ou antipyrine. Les propriétés antipyrétiques et analgésiques de ce nouveau corps conduisirent au développement de la série qui fournit par la suite deux produits remarquables, l'amidopyrine ou pyramidon et la phénylbutazone présentant une composante anti-inflammatoire importante.

- La procaine, anesthésique synthétisé par Einhorn et Uhlfelder, en 1905, ayant montré sur le cœur des propriétés dépressives, mais trop fugaces, on est parvenu à prolonger son activité en réalisant le procainamide utilisé dans les tachyarythmies.

- Link et al. isolèrent, en 1934, le dicoumarol, principe actif responsable de la maladie du mélilot gâté, caractérisée par un état hémorragique du bétail. A partir de l'observation de cette toxicité, on eut d'abord l'idée d'utiliser le dicoumarol comme anticoagulant puis d'expliquer cette activité par des propriétés antivitaminiques par analogie structurale avec la vitamine K.

- Hofmann découvrit, en 1943, tout à fait par hasard, les propriétés psychodysléptiques du LSD₂₅, en constatant sur lui-même les effets d'une absorption accidentelle de cet amide de l'acide lysergique.

- En 1891, Ehrlich, après s'être intéressé aux affinités de certaines cellules pour les teintures, montra que le bleu de méthylène ralentissait la multiplication du *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme. Partant de cette observation qui devait conduire plus tard à la découverte des antipaludiques de synthèse, il essaya systématiquement les nombreux colorants produits par l'industrie allemande et découvrit ainsi les propriétés trypanocides d'un azoïque, le rouge trypan. Ce fut l'origine des recherches très actives menées en Allemagne par la firme Bayer sur les colorants azoïques, qui aboutirent à la découverte par Domagk, en février 1935, des propriétés antistreptococciques de l'un d'entre eux, le sulfamido-4'-diamino-2,4 azobenzène. Cette substance, qui avait été préparée peu de temps avant par les chimistes Mietzsch et Klarer, fut sous le nom de Prontosil (Rubiazol en France) le premier médicament connu capable de guérir des maladies infectieuses d'origine bactérienne, ceci valut, du reste, le prix Nobel de médecine à Domagk. Ici intervint E. Fourneau, comme il l'écrivit lui-même : « Aussitôt que j'eus connaissance du mémoire de Domagk, je décidai de mettre plusieurs de mes collaborateurs sur la question et celle-ci fut bientôt confiée entièrement à M. et Mme Tréfouel, chimistes, M. Bavet, pharmacologiste et M. Nitti, bactériologiste ».

Les recherches aboutirent à la découverte publiée, à la Société de Biologie le 23 novembre de cette année 1935, de la puissante activité antistreptococcique du 1 162 F (Septoplax), c'est-à-dire du sulfanilamide qui n'était plus ni un colorant ni un azoïque*. Le produit fut le chef de file de très nombreux sulfamides antibactériens qui devaient eux-mêmes, à la suite d'observations cliniques, donner naissance à des séries de sulfamides ayant d'autres indications thérapeutiques (cf. ci-après).

- Le pouvoir antibiotique de certains micro-organismes est connu implicitement depuis très longtemps. Il y a plus de 2 500 ans les Chinois appliquaient, avec succès, du lait de soja fermenté sur les anthrax et les plaies infectées. D'autre part, les cochers ont utilisé pour soigner les blessures de leurs chevaux pendant des siècles, sans le savoir, le *Penicillium* qui recouvrait les pièces de harnais hors d'usage, qu'ils laissaient moisir à dessein dans les écuries. Pourtant le premier travail expérimental sur l'efficacité du *Penicillium* fut réalisé par Duchesne en 1892 et passa presque inaperçu. Ce chercheur eut l'idée de « neutraliser » chez la souris les effets de cultures virulentes en leur inoculant parallèlement une souche de *Penicillium*. Il fallut attendre la célèbre observation de Fleming en 1929 pour constater qu'une culture de *Staphylococcus aureus* était inhibée par la croissance du *Penicillium notatum* et la relation qu'il fit en attribuant à ce champignon la production d'une substance (pénicilline) responsable de l'activité antibiotique.

* En fait l'azoïque subissait, *in vivo*, une hydrogénéolyse en amine.

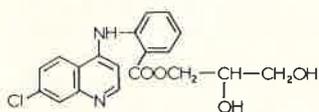
- En recherchant les propriétés hypoglycémiantes éventuelles d'extraits bruts de pervenche (*Vinca rosea*, *Apocynacées*), des pharmacologues remarquèrent que les animaux traités étaient atteints de granulocytopénie. Cette observation incita à chercher les propriétés anticancéreuses des alcaloïdes de cette plante. Ceci aboutit, en 1961, à l'utilisation du sulfate de vinblastine, puis ultérieurement, du sulfate de vincristine qui interfèrent avec la synthèse de l'acide ribonucléique, ce qui pourrait expliquer leur efficacité dans certaines hémopathies.

Les observations cliniques peuvent être à l'origine de nouvelles indications thérapeutiques et entraîner des développements chimiques, ou permettre de réorienter un médicament.

- Par exemple, Southworth remarqua, en 1937, que les sulfamides antibactérien du type $\text{NH}_2-p-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}$ produisaient une augmentation de la diurèse (attribuée 23 ans plus tard par Mann et Keilin à une action sur l'anhydrase carbonique). La recherche des variations chimiques les plus favorables à cette action diurétique a conduit à l'adjonction d'au moins un substituant électronégatif sur le noyau aromatique (ou hétérocyclique) en *mé*ta de la fonction sulfonamide et d'une fonction de type acide ou amide en *ortho*.

- Depuis très longtemps, on avait remarqué que l'arthrite rhumatoïde était souvent améliorée par les ictères, la grossesse, les opérations chirurgicales et, d'une façon générale, par les « stress ». Ceci avait fait supposer que ces rémissions pourraient être dues à la sécrétion par l'organisme, lors de ces diverses agressions, d'une même substance, vraisemblablement une hormone surrénalienne. C'est la raison pour laquelle Hench, Kendall et al., administrèrent en 1948 pour la 1^{re} fois de la cortisone, qui venait d'être disponible en petite quantité, à des patients atteints de troubles rhumatoïdes. Les résultats furent tellement heureux qu'ils valurent aux expérimentateurs le prix Nobel de médecine. Cet éclatant succès ayant encouragé les recherches chimiques, on devait bientôt assister à la mise au point de procédés de synthèse puis à la préparation de dérivés variés (cf. suite).

- Une autre observation clinique concernant cette fois l'activité des antimalariens, toujours dans l'arthrite rhumatoïde, constatée pour la première fois avec l'Atébrine®, puis retrouvée avec la plupart des antipaludiques, a été à l'origine d'un analgésique non narcotique, largement utilisé, la glafénine ou Glifanan®. C'est, en effet, en partant de cette potentialité anti-inflammatoire reconnue à la série de la 4-aminoquinoléine qu'au Centre de Recherches Roussel Uclaf, Allais, Rousseau et al. (2, 3) ont réalisé de nombreuses variations chimiques autour de cette structure et synthétisé en particulier des 4-phénylamino quinoléines substituées sur le phényle extérieur et sur le cycle quinoléique. Peterfalvi et al., (2, 3) mirent effectivement en évidence, pour ces molécules, des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires intéressantes, qui les distinguent nettement des chloroquines dépourvues d'activité analgésique et qui ne présentent qu'une faible activité anti-inflammatoire sur les tests usuels. Devant ces résultats encourageants, ils ont orienté leurs travaux vers la recherche d'analgésiques non narcotiques dont est issue la glafénine :



- De très nombreux autres exemples de découvertes thérapeutiques majeures dues à l'observation clinique pourraient être cités. Par exemple, en 1952, Delay, Lainé et Buisson remarquèrent et utilisèrent l'action sur l'humeur, l'appétit et le sommeil d'un médicament antituberculeux l'isoniazide (Rimifon®). Kline et al. firent la même observation aux USA avec l'iproniazide (Marsilid®), médicament antituberculeux voisin de l'isoniazide, et ils émettent l'hypothèse que l'iproniazide agissait en inhibant la monoamino oxydase (MAO), enzyme qui dégrade les amines biogènes (v. suite). Ce fut le point de départ de recherches importantes, diversifiées et fructueuses sur les antidépresseurs.

® : Registered : marque déposée.

- Récemment encore, les cliniciens ont trouvé que le Néfopam, utilisé comme relaxant musculaire, était également doué de propriétés analgésiques centrales.

L'observation clinique de certains effets secondaires gênants ou toxiques peut entraîner des découvertes intéressantes.

- L'observation par Jambon et al., en 1942, d'hypoglycémies sévères après sulfamidothérapie antibactérienne a poussé Loubatière à rechercher expérimentalement l'effet hypoglycémiant des sulfamides. On est ainsi arrivé à des sulfamidothiadiazoles et surtout aux sulfonylurées. Ces produits sont hypoglycémiantes *per os* (contrairement à l'insuline) et agissent en stimulant au niveau du pancréas la libération d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans.

- En 1943, la constatation en clinique de goitres survenus chez des ouvriers manipulant l' amino-2 thiazole a suggéré d'utiliser ce produit comme inhibiteur de la fonction thyroïdienne. Actuellement ses dérivés servent encore à combattre les hyperthyroïdies.

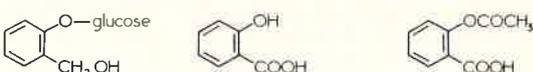
- C'est aussi à partir de l'effet secondaire gênant (soporifique) de l'antihistaminique Phénergan® que l'on en arriva aux neuroleptiques qui bouleversèrent la vie dans les hôpitaux psychiatriques. L'utilisation par Laborit de ce Phénergan en anesthésie, à cause de ses propriétés soporifiques, amena la Société Rhône-Poulenc à rechercher ce type d'effet sédatif et à le trouver renforcé dans le Largactil® (chlorpromazine) qui a, en revanche, perdu presque toutes propriétés antihistaminiques. Delay et Deniker constatèrent finalement en 1952 que la chlorpromazine n'était pas un simple sédatif mais qu'elle avait en fait des propriétés tranquilisantes majeures (neuroleptiques).

La découverte de nouvelles propriétés peut, dans certains cas, entraîner une réorientation de l'indication thérapeutique, comme le prouve l'exemple de la benzodanone ou Amplivix®. Ce médicament introduit en thérapeutique comme antiangineux (coronarodilatateur) a révélé par la suite une remarquable activité antigoutteuse. Cet effet, qui a pu être relié à une action hypouricémiant, constitue maintenant sa première indication.

II.3. Le « savoir faire chimique »

A la fin du XIX^e siècle et au début du XX^e, on assiste à un développement prodigieux de la synthèse chimique. Désormais les possibilités immenses, voire illimitées, offertes par ce nouveau pouvoir que l'Homme acquiert sur la matière marquent un tournant capital et irréversible dans l'histoire et la recherche du médicament. Il devient possible de réaliser non seulement des dérivés ou des analogues plus ou moins complexes de produits naturels, mais encore de reproduire ces derniers et même de fabriquer des molécules entièrement nouvelles. Pour mémoire, on peut rappeler quelques exemples à titre d'illustration.

Ainsi en 1874, Kolbe synthétise l'acide salicylique, substitut de la salicine, hétéroside isolé en 1829 par le pharmacien Leroux à partir de l'écorce de saule, elle-même connue dans le traitement des fièvres rhumatismales. Les propriétés thérapeutiques du dérivé acétylé de cet acide, ou aspirine, synthétisé dès 1853 par Gerhardt, furent seulement découvertes en 1899 par Hofmann, chimiste des laboratoires de recherche des usines Bayer, qui l'administra avec succès à son père.

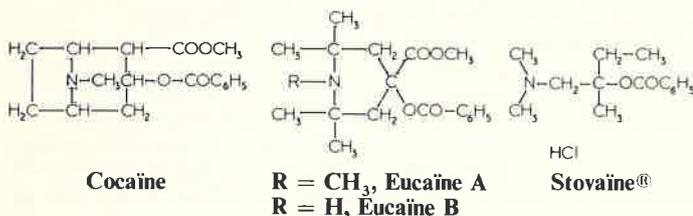


Salicine Acide salicylique Acide acétyl salicylique

(l'ester méthylique et l'aldéhyde correspondant à l'acide salicylique peuvent également être obtenus par hydrolyse d'un glucoside contenu dans la reine des prés : *Spiraea ulmaria* (Rosacée) d'où le nom d'aspirine...)

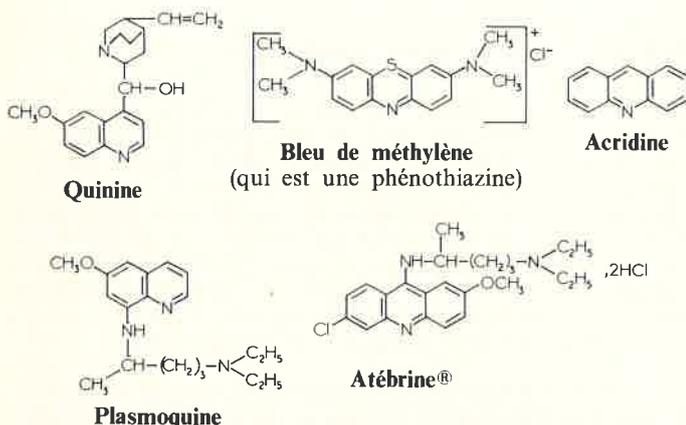
Par ailleurs, la découverte des anesthésiques locaux de synthèse constitue un exemple intéressant de simplification de molécule :

c'est par ce processus qu'en 1895 Schering a pu passer de la cocaïne aux eucaines A et B et qu'en 1904 E. Fourneau, prépare de façon plus audacieuse la Stovaine[®], molécule encore plus dépouillée, un peu moins active que la cocaïne, mais beaucoup moins toxique :



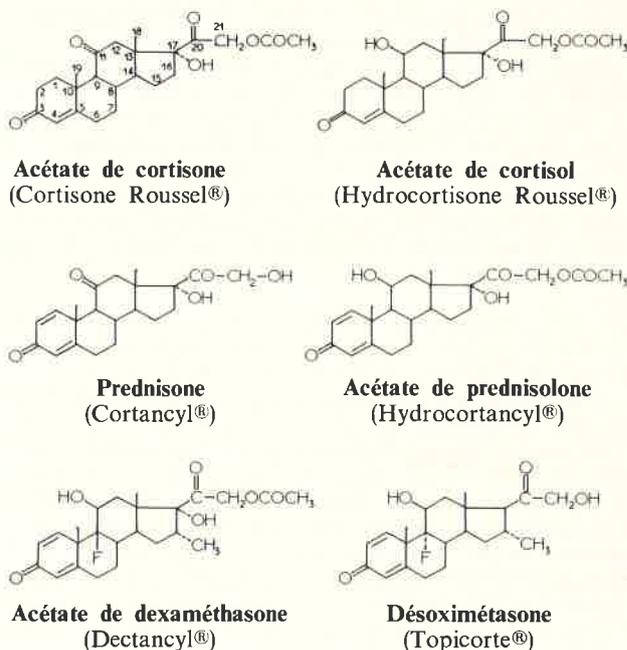
En fait, E. Fourneau peut être considéré comme le père de la chimie thérapeutique et de la chimiothérapie françaises. Du reste, l'influence de ce pharmacien de génie ne s'exerça pas uniquement en France mais aussi à l'étranger soit directement, soit par les éléments de l'équipe qu'il avait rassemblée et formée, soit encore par ses nombreux élèves étrangers. Il fut à l'origine de la découverte des arsénicaux pentavalents antisyphilitiques, des sulfamides antibactériens (cf. ci-dessus) par le parti qu'il sut tirer de la voie ouverte par Ehrlich, des amines vasopressives de synthèse, des antihistaminiques eux-mêmes ancêtres des neuroleptiques, etc.

La modulation chimique de molécules d'origine naturelle ou synthétique, dont l'intérêt a été révélé, dans le premier cas, par l'usage empirique de la plante d'origine et, dans le deuxième, grâce à l'observation plus ou moins fortuite ou grâce au criblage (cf. suite), permet des progrès considérables. Par exemple, les propriétés anti-paludiques de la quinine, alcaloïde dérivé de la quinoléine isolée en 1820 (cf. précéd.), et les propriétés germicides et trypanocides du bleu de méthylène, reconnues par Ehrlich vers 1890 (cf. précéd.), furent le point de départ, en 1926, de la plasmquine (dérivé de la 8-aminoquinoléine), puis, en 1930, de l'Atébrine[®] (dérivé de l'acridine tricyclic apparenté au bleu de méthylène), qui ouvrent la voie aux antipaludiques de synthèse :



Au cours des 50 premières années du xx^e siècle, les progrès rapides de la synthèse organique entraînent la préparation de nombreux dérivés de substances naturelles, ainsi que celles de molécules entièrement nouvelles. Puis, à partir de 1950, les progrès deviennent suffisamment avancés pour que le chimiste soit capable de reconstituer par hémisynthèse ou par synthèse totale (souvent fort complexe) les principes actifs isolés des organismes végétaux (alcaloïdes, hétérosides...), ou animaux (stéroïdes, amines biogènes, prostaglandines, peptides...), ou isolés de micro-organismes (antibiotiques...), soit pour l'utilisation directe, soit le plus souvent pour se procurer des intermédiaires propices à la synthèse d'autres dérivés. Comme de nombreux laboratoires de recherches de l'industrie pharmaceutique, Roussel Uclaf s'est particulièrement attaché à ce type de problèmes. Ses chimistes ont notamment réalisé des études théoriques sur les substances naturelles de synthèse (1, 50), sur la géométrie moléculaire (8, 9, 11-13, 18 a, b, 46, 47), sur les mécanismes réactionnels et les voies d'accès les plus favorables pour réaliser les molécules souhaitées (34, 40 a, b, c, 41,

42, 52). Parallèlement à des recherches universitaires (ex. : synthèse totale du cortisol réalisée en 1951 par Woodward et al.), ou à celles de firmes industrielles comme Merck (hémisynthèse du cortisol par Tishler en 1950), Upjohn, Syntex, Schering (hémisynthèse de la prednisolone par Herzog et al. en 1955), etc..., ils se sont intéressés à la synthèse stéroïdienne. Ils ont su notamment industrialiser la préparation de la cortisone et de dérivés tels que le cortisol, la prednisone, la prednisolone, la dexaméthasone ou encore su découvrir un anti-inflammatoire topique original, la désoximétasone :



En outre, ils se sont penchés avec succès sur la synthèse totale stéréospécifique de plusieurs hormones stéroïdiennes ou de leurs dérivés (10, 14, 15, 23, 49, 51-56), sur la synthèse partielle (5) ou totale de plusieurs alcaloïdes ou de leurs dérivés (19, 30, 31) de prostaglandines (16, 27, 28, 32), de céphalosporines (26 a, b), de la négamycine (44) et de même sur celle de produits phytopharmaceutiques : l'acide chrysanthémique (29 a, b), l'hormone juvénile (20)...

II.4. L'amélioration des nouvelles acquisitions thérapeutiques

Les informations médicales très largement diffusées à l'époque contemporaine permettent de connaître rapidement les nouvelles acquisitions thérapeutiques. Celles-ci constituent un point de départ classique pour des analogues. On peut comparer l'importance de cette source à celle qu'avait prise au siècle dernier (cf. précéd.) la détermination des structures des principes actifs naturels, qui avait entraîné une explosion de la recherche thérapeutique. Le terme d'analogue n'est pas péjoratif car cette façon de procéder peut entraîner de nombreuses et véritables améliorations thérapeutiques obtenues par modulation moléculaire et/ou formation de prodrogue (cf. suite). Un exemple déjà ancien est celui de l'indométacine (cf. suite) qui est à l'origine d'une deuxième génération : les acides arylalcanoïques analgésiques et anti-inflammatoires dont de nombreux exemplaires sont aujourd'hui sur le marché (naproxen, tolmétine, acide tiaprofénique (Surgam[®]) kétoprofen, ibuprofen, fénoprofen, diclofénac, alclofénac, indoprofen...). Plus récemment, le propranolol a suscité la synthèse de très nombreux analogues également actifs dans le domaine cardiovasculaire (bloqueurs des récepteurs β adrénergiques), dont une dizaine est actuellement commercialisée (alprénolol, oxprénolol, bupranolol, sotalol, pindolol, timolol, practolol, acébutolol, tolamolol...), etc.

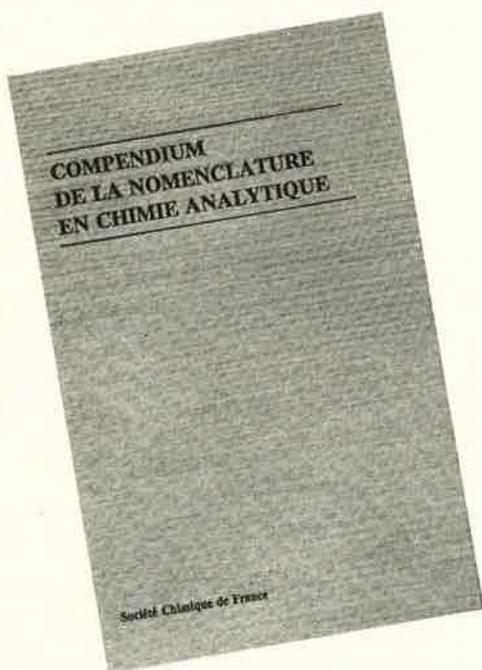
La seconde partie de cet article sera publiée dans le fascicule de décembre 1980 et la troisième, en janvier 1981.

Bibliographie

- (1) A. Allais, J. Mathieu, A. Petit, P. Poirier, « Substances naturelles de synthèse », 10 volumes (1951-1954) Masson Éd.
- (2) A. Allais, G. Rousseau, P. Girault, J. Mathieu (chimie), M. Peterfalvi, D. Branceni, G. Azadian-Boulangier, L. Chiffot, R. Jequier (physiologie), « Sur l'activité analgésique et anti-inflammatoire des 4-(2'-alcoycarbonyl phénylamino) quinoléines », *Chim. Ther.*, 1966, 1, 65.
- (3) A. Allais, G. Rousseau, J. Meier, G. Nominé (chimie), M. Peterfalvi, R. Deraedt, L. Chiffot, J. Benzoni, R. Fournex (pharmacologie), « Recherche de composés analgésiques non narcotiques. Étude de nouvelles (alcoycarbonyl-2' phénylamino)-4 quinoléines et de molécules apparentées », *Chim. Ther.*, 1973, 8, 154.
- (4) J. Baudet, « Livre d'or des apothicaireries de France », Éditions Thériaque, St-Mandé (Seine) (1962).
- (5) P. Bellet, « Sur le colchicoside, synthèse partielle et constitution », *Ann. Pharm. Fr.*, 1952, 10, 241.
- (6) P. Boussel, « Histoire illustrée de la pharmacie », Guy Leprat édit. Paris (1949).
- (7) P. Boussel, H. Bonnemain, « Histoire de la pharmacie », Éd. Porte verte (1977).
- (8) R. Bucourt, « La notion d'angle dièdre dans quelques problèmes de transmission conformationnelle », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1962, p. 1983.
- (9) R. Bucourt, « L'emploi des angles dièdres en analyse conformationnelle, corrélations géométriques et énergétiques relatives aux problèmes des monocycles et des structures stéroïdes », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, p. 2000.
- (10) R. Bucourt, « Synthèse totale de l'estrone et conversion asymétrique », *C.R. Acad. Sci., série C.*, 1967, 265, 834.
- (11) R. Bucourt, « The torsion angle concept in conformational analysis », *Topics in Stereochemistry*, 1973, 8, 159.
- (12) R. Bucourt, C. Cohen, « Mobilité conformationnelle et calculs de géométrie moléculaires en série stéroïde », *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, p. 2015.
- (13) R. Bucourt, D. Hainaut, « L'emploi des angles dièdres en analyse conformationnelle, calcul des géométries et des énergies conformationnelles du cyclohexane, du cyclohexène et de quelques systèmes bicycliques », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1965, p. 1366.
- (14) R. Bucourt, D. Hainaut, J. C. Gasc, G. Nominé, « Total synthesis of 8-iso 19-nor testosterone and 8-iso 10-iso 19-nor testosterone », *Tetrahedron letters*, 1968, 49, 5093.
- (15) R. Bucourt, G. Nominé, « Synthèse totale dans la série de l'hydrocortisone, le dihydroxy 17 α , 21 dioxo-3, 20 pregnène-4 olide 19, 11 β », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, p. 1537.
- (16) J. Buendia, M. Vivat, E. Toromanoff, J. Martel, « Synthèse stéréospécifique de la prostaglandine A₂-II : Accès à la (\pm) PGA₂ », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1978, p. 140.
- (17) K. P. Cheng, Luu Bang, G. Ourisson, J. P. Beck et al.
a) « Chemistry and biochemistry of chinese drugs, Part I. Sterol derivatives cytotoxic to hepatoma cells, isolated from the drug », *J. Chem. Research (S)*, 1977, 217, *J. Chem. Research (M)*, 1977, 2501.
b) « Chemistry and biochemistry of chinese drugs. Part II. Hydroxylated sterols, cytotoxic towards cancerous cells : synthesis and testing », *J. Chem. Research (S)*, 1977, 218, *J. Chem. Research (M)*, 1977, 2522.
c) « Chemistry and biochemistry of chinese drugs. Part III. Mechanism of action of hydroxylated sterols on cultured hepatoma cells », *J. Chem. Research (S)*, 1977, 219, *J. Chem. Research (M)*, 1977, 2572.
d) « Chemistry and biochemistry of chinese drugs. Part IV. Stereoselective partial synthesis and cytotoxicity of 7- and 22-hydroxylated derivatives of 24-methylcholesterols », *J. Chem. Research (S)* 1979, 84, *J. Chem. Research (M)* 1979, 1101.
- (18a) N. C. Cohen, « Gemo, a computer program for the calculation of the preferred conformations of organic molecules », *Tetrahedron*, 1971, 27, 789.
b) N. C. Cohen, P. Colin, G. Lemoine, « Interactive molecular geometrical treatments on the basis of the chemical formula drawing » à paraître en (1980).
- (19) G. Costerousse, D. Buendia, E. Toromanoff, J. Martel, « Synthèse totale stéréospécifique de la (-) Eburnamonine, accès à un intermédiaire clé », *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1978, 11, 355.
- (20) J. P. Demoute, D. Hainaut, E. Toromanoff, « Sur une nouvelle synthèse, stéréospécifique de l'hormone juvénile en C₁₈, de *Hyalophora cecropia* », *C.R. Acad. Sci. série C*, 1973, 277, 49.
- (21) Dictionnaires : Grand Larousse encyclopédique en 10 volumes, Librairie Larousse (1964).
- (22) Figures pharmaceutiques françaises, Masson et Cie, Paris (1953).
- (23) J. C. Gasc, L. Nedelec, « A new approach to corticoid total synthesis », *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 2005
- (24) A. L. Goris, A. Liot, M. M. Janot, A. N. Goris, « Aperçu historique sur la pharmacie », Pharmacie galénique I 1-78, 3^e éd. Masson et Cie Paris (1949).
- (25) « Great chemists » Ed. E. Farber, Interscience Publishers N. York, London (1961).
- (26) R. Heymes, J. Amiard, G. Nominé, « Accès par synthèse totale aux analogues de la céphalosporine C ».
a) I. « Nouvelle synthèse d' α -amino β -lactames », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, p. 2343.
b) II. « Lactone de la désacétylcéphalotine », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1974, p. 563.
- (27) M. Klich, L. Taliani, J. Buendia, « Synthèse d'un isostère soufré de la prostaglandine A₂ » *Tetrahedron letters*, 1979, p. 4387.
- (28) J. Martel, A. Blade-Font, C. Marie, M. Vivat, E. Toromanoff, J. Buendia, « Synthèse stéréospécifique de la (\pm) prostaglandine A₂ I. Accès à la (\pm) dihydro-10,11 prostaglandine A₂ » *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1978, 11, 131.
- (29) J. Martel, Chanh-Huynh, E. Toromanoff, G. Nominé, « Synthèse de l'acide chrysanthémique » (note prelim).
a) I. « Accès aux β -thianones et β -thianols dioxyde-1,1 par l'emploi des dialcoylsulfones, application à la préparation de la β , β -diméthyl α -isobutényl α -butyrolactone », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1967, p. 982.
b) II. « Accès stéréosélectif au (\pm) trans chrysanthémate d'éthyle », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1967, p. 985.
- (30) J. Martel, E. Toromanoff, Chanh-Huynh, « Synthèse totale de la désacétylamino-colchicine », *C.R. Acad. Sci.*, 1964, 258, 243.
- (31) J. Martel, E. Toromanoff, Chanh-Huynh, « A new synthesis of desacetamidocolchicine », *J. org. Chem.*, 1965, 30, 1752.
- (32) J. Martel, E. Toromanoff, J. Mathieu, G. Nominé, « Synthèse totale stéréospécifique de la d-1 prostaglandine A₂ », *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 1491.
- (33) R. Massain, « Chimie et chimistes » 4^e édition Magnard édit. Paris (1963).
- (34) J. Mathieu, « Problèmes de cyclisation et d'annellation en synthèse stéroïde », (exposé d'actualité), *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1956, p. 1062.
- (35) J. Mathieu, « Parité et stéréochimie des réactions concertées », *C.R. Acad. Sci.*, 1972, 274, 81 et *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, p. 807.
- (36) J. Mathieu, R. Bucourt, J. Weill-Raynal « Accès asymétrique en synthèse totale stéroïde », *Chimia*, 1975, 27, 217.
- (37) J. Mathieu, G. Kannengiesser, « La notion de degré d'oxydation en chimie organique et son intérêt en synthèse », *L'actualité chimique*, 1975, avril, p. 20.
- (38) J. Mathieu, M. Legrand, J. Valls, « Sur un effet à distance lors de la solvolysé de quelques 17 β -tosyloxystéroïdes », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1960, p. 549.
- (39) J. Mathieu, R. Panico, « Mécanismes réactionnels et chimie organique », Hermann Paris (1972).
- (40a) J. Mathieu, R. Panico, J. Weill-Raynal, « Les grandes réactions de la synthèse organique » Hermann, Paris, Éditeur (1975).
b) J. Mathieu, R. Panico, J. Weill-Raynal, « Aménagement fonctionnel en synthèse organique », Herman. Paris, Éditeur, 1977.
c) J. Mathieu, J. Weill-Raynal, « Synthèse asymétrique aux dépens des carbones trigonaux », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, p. 1211.
d) J. Mathieu, J. Weill-Raynal, « Formation of C-C Bonds » (G. Thienne, Stuttgart, édit. I (1973), II (1975), III (1979)).
- (41) J. Mathieu, J. Valls, Mise au point : « Le transfert électronique circulaire dans l'interprétation de certaines réactions de la chimie organique », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1957, p. 1509.

- (42) G. Moreau, « Effect directeur d'un groupe polaire en 4 sur la réduction par le borohydrure de sodium de terbutyl-2 cyclohexanones », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1972, p. 2814.
- (43) R. Picard, « L'utilisation actuelle de la Médecine traditionnelle chinoise » *G. M. de France*, 1975, **82**, (11), 1229.
- (44) A. Pierdet, L. Nedelec, V. Delaroff, A. Allais, « Synthèse totale de la dl-Négamycine (19-12-1978) », *Tetrahedron letters*, à paraître en (1980).
- (45) Prospective et Santé publique, « Recherche, médicaments, prospective », Tome I : Généralités, (5, rue Clément Marot, Paris) 1970.
- (46) E. Toromanoff, « Analyse conformationnelle dynamique de quelques réactions de O-Glycosidation en série pyranique. Interprétation à l'aide de la notion des angles de torsion », à paraître dans *Israël J. Chem.* en 1980.
- (47) E. Toromanoff, R. Bucourt, « Analyse conformationnelle : la détermination des conformères primaires de réaction à l'aide de la notion des angles de torsion ». *Tetrahedron*, 1976, **32**, 3523.
- (48) G. Valette, « Auto-expérimentation en pharmacologie », *Les informations pharmaceutiques*, 1978, **217**, 1609.
- (49) L. Velluz, « La chimie de la cortisone dans ses nouveaux développements », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1952, 1.
- (50) L. Velluz, « Réserpines de synthèse » (conf), *Ann. Pharm. Fr.*, 1959, **17**, 15.
- (51) L. Velluz, « Considérations sur la synthèse totale stéroïde », *C.R. Acad. Sci.*, 1961, **253**, 1643.
- (52) L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli, J. Cerede, « Progrès en synthèse totale stéroïde », *C.R. Acad. Sci.*, 1963, **257**, 3086.
- (53) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier, A. Pierdet, « Sur l'accès stéréospécifique par synthèse totale à la série 19-norstéroïde de synthèse », *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 1084.
- (54) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, R. Bucourt, J. Tessier, « Sur une voie d'accès aux stéroïdes cortisoniques par synthèse totale », *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 1293.
- (55) L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, M. Vigneau, J. Tessier, « La synthèse stéréospécifique totale de l'hormone folliculinique naturelle », *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 1510.
- (56) L. Velluz, J. Valls, G. Nominé, « Recent advances in the total synthesis of steroids », *Angew. Chim., Internat. Edit.*, 1965, **4**, (3) 181.

Vient de paraître : un livre indispensable à tous les chimistes



LE COMPENDIUM DE LA NOMENCLATURE EN CHIMIE ANALYTIQUE

Traduction française du « Compendium of analytical nomenclature » (règles définitives de 1977) publié, en 1978, par la Division de chimie analytique de l'IUPAC.

1 volume de 256 pages édité par la S.C.F.

- Prix pour France, Europe, Afrique du Nord : 300 F. T.T.C.
- Pour les autres pays : 330 F.
- Pour les Membres de la S.C.F. (1 exemplaire par personne physique ou morale) : 180 F. T.T.C.

Adresser les commandes à la **Société Chimique de France, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris**, accompagnées du règlement par chèque bancaire ou chèque postal (280-28 Paris W) à l'ordre de la Société Chimique de France. Le livre est aussi en vente au siège de la Société.