

Quelques exemples de plantes médicinales d'usage séculaire ayant conduit à des médicaments encore utilisés de nos jours (1^{ère} partie)

par J. C. Gagnault et C. Marchandeu,
avec la collaboration de D. Koertge

(Centre de Recherches Roussel-UCLAF, 102, route de Noisy,
93230 Romainville)



J.C. Gagnault



C. Marchandeu



D. Koertge

L'homme a toujours essayé de s'opposer aux maux qui s'abattent sur lui et qu'il attribuait jadis à des puissances occultes ou divines. Ses anciennes armes se limitaient alors à des invocations magiques et à des offrandes propitiatoires associées à des « médicaments » empiriques plus ou moins élaborés. Ces remèdes se présentaient sous la forme de fragments, de poudres, de teintures et d'extraits divers préparés à partir d'éléments des règnes végétal, animal ou minéral que lui désignaient l'observation et la tradition. Il commença ainsi à vaincre progressivement quelques-uns de ses tourments : insomnie, folie, douleur... Il dut cependant attendre l'époque moderne pour que cette démarche, quittant les sentiers de la magie et de l'empirisme, s'engage résolument dans la voie royale de la raison appuyée sur l'expérimentation. Le tournant capital et décisif s'est produit lorsque le chimiste des temps modernes est devenu capable d'isoler, de modifier puis de reproduire les principes actifs et même d'en inventer (8, 26), tandis que les biologistes en vérifiaient ou découvraient l'activité physiologique à l'aide de tests définis.

Cette évolution montre que non seulement la plante ou l'animal peut livrer son ou ses principes actifs, mais encore que ces derniers conduisent à leur tour, par modulations chimiques, à des médicaments modernes perfectionnés. La conception de ces transformations de molécules peut être élaborée par des méthodes (27, 31, 53) :

- soit encore semi-empiriques reposant sur les relations entre structure moléculaire et activité physiologique plus ou moins rationalisées selon le but recherché et la nature de l'opération chimique à effectuer (isostérie, isomérisation, encombrement stérique, simplification de structure, etc.) (31, 53, 64);
- soit s'appuyant sur des calculs permettant de parvenir à des modèles structuraux théoriques, ayant une certaine probabilité de présenter l'activité souhaitée (11, 12, 51);
- soit encore associant ces deux démarches (27, 31).

Cette façon de procéder peut conduire, de proche en proche, à des molécules très différentes structurellement de la substance mère, mais gardant l'une de ses propriétés ou bien un profil pharmacologique voisin. Dans d'autres cas, inversement, on obtient, avec de faibles variations de structure, de nouvelles activités ou des dissociations d'effets (27, 31, 53).

Dans ce petit mémoire, nous illustrerons cette évolution à l'aide de quelques exemples d'usage séculaire, voire millénaire, de plantes ayant conduit à des principes actifs puis à des transformations fructueuses que le chimiste est devenu capable de leur imposer. Cette filiation des principes actifs naturels aboutissant aux succédanés synthétiques améliorés sera illustrée, pour chacune des séries traitées, par un tableau synoptique sur lequel seront indiquées les structures et dénominations usuelles des principaux produits extractifs et synthétiques, les plus représentatifs, ainsi que leurs principales propriétés pharmacologiques et thérapeutiques. Enfin, nous essaierons de prévoir, en conclusion, si cette forme de recherche du médicament, qui consiste à prendre la nature comme point de départ, a encore un avenir et, dans l'affirmative, pourquoi et sous quelles formes.

Tableau 1. Pavot.

Produits	Structures	Propriétés
<ul style="list-style-type: none"> • Naturels Morphine 1 Codéine 2 Thébaïne 3 		narcotique analgésique antitussive
<ul style="list-style-type: none"> Narcotine ou Noscapine 4 Narcéine 5 		narcotique analgésique antitussive
Papavérine 6		spasmodylique vasodilatatrice
<ul style="list-style-type: none"> • Synthétiques Héroïne 7 Lévorphanol 8 Pentazocine 9 		narcotique analgésique
<ul style="list-style-type: none"> Dextromoramide 10 Péthidine 11 		narcotique analgésique
Naloxone 12		antagoniste morphinique
<ul style="list-style-type: none"> Pholcodine 13 Codéthylène 14 		antitussive
<ul style="list-style-type: none"> Éthavérine 15 Alvérine 16 		spasmodylique

Noter l'évolution aboutissant à des structures simplifiées (8, 9) puis éloignées (10, 11, 16) des molécules naturelles : morphine et papavérine.

Le pavot

Le pavot (*Papaver somniferum album*, Papavéracées; tableau 1) fournit par incision de ses capsules un latex qui exsude à l'extérieur où il se concrète par dessiccation. La gomme ainsi obtenue est l'opium brut qui renferme des graisses, des matières pectiques et protidiques, des résines et des alcaloïdes combinés aux acides sulfurique et méconique (47). Les propriétés narcotiques des préparations à base de capsules de pavot ou d'opium sont connues depuis des temps immémoriaux. Il est probable que l'opium entrât déjà dans la préparation de l'antique et magique Népentès*, qui combattait la tristesse et la douleur physique. Ainsi, dans l'un des chants de l'Odyssée, lorsque Ménélas reçoit Télémaque à la recherche de son père, Hélène prend-elle la précaution de verser cette drogue apaisante dans le vase de vin où ils remplissaient leurs cratères... Les indications et l'action de l'opium furent précisées par l'anglais Sydenham (1624-1689) et son célèbre *Laudanum* (toujours préparé et prescrit) fut le premier médicament opiacé d'usage sûr. La composition de cet opium a été recherchée par Derosne, par Seguin et par Sertürner en 1803-1804, mais c'est seulement en 1817 que ce dernier définit nettement la morphine** qui représente 10 à 14 % de ses alcaloïdes totaux. Ce chimiste allemand lui donna ce nom à cause de ses propriétés narcotiques (Morphée, dieu des songes) (55). Une vingtaine d'autres alcaloïdes côtoient cette morphine dans l'opium : la narcotine isolée par Derosne en 1803, la codéine antitussive obtenue par Robiquet en 1832, la papavérine spasmolytique isolée par Merck en 1852, la thébaine (Thibourmery 1835), la narcéine (Pelletier 1832)... La morphine est utilisée sous forme de chlorhydrate dans les douleurs fulgurantes comme celles provoquées par les coliques néphrétiques ou certains traumatismes graves et également dans les phases terminales des cancers. Cette substance est soumise à une réglementation très stricte en raison des toxicomanies auxquelles elle donne lieu. Elle est inscrite au **tableau B** des stupéfiants et ne peut être délivrée que sur présentation d'une feuille numérotée extraite d'un carnet à souche distribué aux médecins par leur Ordre national. Elle entre dans la composition de plusieurs préparations décrites dans la Pharmacopée française :

sirop de morphine, solutés injectables de chlorhydrate de morphine qui se présentent sous une forme faible à 1 % de chlorhydrate et une forme forte à 2 % de ce même chlorhydrate. La molécule de morphine a été l'objet de variations structurales très nombreuses réalisées dans le but de dissocier ses activités bénéfiques de ses effets secondaires fâcheux, tout particulièrement de l'état de dépendance qu'elle crée. Le résultat pratique des recherches visant à obtenir des analgésiques actifs mais ne provoquant pas d'assuétude est mince ; en revanche, on a obtenu des antitussifs dissociés ayant peu d'activités centrales gênantes et peu d'effets parésiants sur la musculature intestinale. Cette dernière caractéristique présente un avantage certain, principalement chez les patients âgés ayant souvent une atonie de la musculature lisse intestinale entraînant de la constipation. Les variations n'ont pas toutes été heureuses : par exemple, le dérivé diacétylé de la morphine, obtenu en 1898 par Dreiser par action de l'anhydride acétique sur cet alcaloïde, est **l'héroïne** dont les propriétés analgésiques sont puissantes mais qui donne lieu à des toxicomanies très graves, ce qui a conduit la plupart des pharmacopées (dont la française) à en interdire toute utilisation thérapeutique. Les modifications de la molécule de la morphine ont fourni des antimorphines utilisées dans les cures de désintoxication des toxicomanes. La morphine a permis récemment de découvrir les ligands naturels des récepteurs auxquels elle se fixe pour produire son action : il s'agit de petits polypeptides, les enképhalines. Ce fait est assez remarquable pour être souligné. En effet, dans la plupart des cas connus jusque-là, les récepteurs (points d'impacts des substances endogènes et exogènes à partir desquels se déclenche la série de réactions qui aboutit à l'effet biologique, toxique ou thérapeutique de celles-ci) ont été caractérisés à partir de leurs ligands naturels (25). Depuis, ce type de démarche s'est répandu puisque l'on a tendance à rechercher systématiquement les substances endogènes qui correspondent aux récepteurs putatifs sur lesquels se fixent les molécules exogènes pour exercer leur action (cf. recherche des ligands endogènes des récepteurs des benzodiazépines, de l'imipramine, de la digitaline, des vitamines A et D, etc.).

Les curares

Les curares*** (tableau 2) sont des mélanges d'extraits végétaux dont les indiens d'Amérique du Sud se servent pour confectionner des flèches paralysantes essentiellement utilisées pour la chasse. On a longtemps cru que la préparation de ces curares était réalisée par des initiés, sinon des sorciers, principalement à partir de *Strychnos* de la famille des Loganiacées et de *Chondrodendron* de la famille des Ménispermacées****, selon des recettes secrètes. En fait, ils sont préparés en public à partir de ces plantes par des opérations de macération ou de lixiviation suivies de filtration et d'évaporation jusqu'à consistance d'extrait mou ou sec (22)*****. Ils sont ensuite conservés, soit dans des tubes de bambou (entre deux nœuds : tubocurares du Brésil et du Pérou à base de *Chondrodendron*), soit dans des calebasses (comme en Colombie et au Venezuela), curares à base de *Strychnos*, ou encore dans des pots de terre comme en Amazonie, ce sont alors en général des mélanges d'extraits de *Chondrodendron* et de *Strychnos*. On comprend que les conquistado-

res du XVI^e siècle aient été frappés ainsi que tous les explorateurs par l'efficacité foudroyante de ces flèches enduites de curares, propulsées par des sarbacanes ou des arcs (22). Les premiers échantillons de ces curieux extraits furent ramenés en Europe, semble-t-il, par Raleigh, en 1595, puis par La Condamine, en 1745 (38). Selon la plupart des traités le premier des principes actifs fut isolé par Boehm, entre 1886 et 1887, à partir de tubocurares sous une forme impure où il décela un ammonium quaternaire curarisant qu'il nomma donc tubocurarine. En réalité, Boussingault (22, 74) et Roulin (74) avaient déjà obtenu, 70 ans plus tôt, un tannate d'alcaloïdes (curarine) en traitant une solution aqueuse de curare par de la noix de galle.

La caractéristique pharmacologique de ces curares est d'agir progressivement sur les muscles en quatre étapes distinctes :

1. relaxation musculaire avec flaccidité puis atonie ;
2. atonie avec disparition du tonus musculaire ;
3. paralysie incomplète où le muscle ne peut plus être excité volontairement mais où il peut encore l'être par stimulation du nerf (Vulpian) ;
4. paralysie totale ou « curarisation », où le muscle n'est plus excitable comme précédemment mais où il conserve sa sensibilité et son excitabilité directes (Claude Bernard).

Le processus de l'intoxication est caractérisé par une paralysie successive des muscles allant de la tête au diaphragme, ce qui entraîne la mort par asphyxie.

Les curares furent essayés en thérapeutique contre le tétanos dès 1859 (16) mais, en raison de leur composition variable, de l'inconstance de leur activité et de leur toxicité, ils furent abandonnés rapidement. A partir de 1945, on assista, grâce aux progrès dans l'identification des plantes entrant dans leur composition et à

* A ne pas confondre avec les Népentès qui sont des arbrisseaux portant de petites urnes (ascidies) renfermant un suc à base d'enzymes propres à digérer les insectes imprudents qui s'aventurent dans ces réceptacles redoutables.

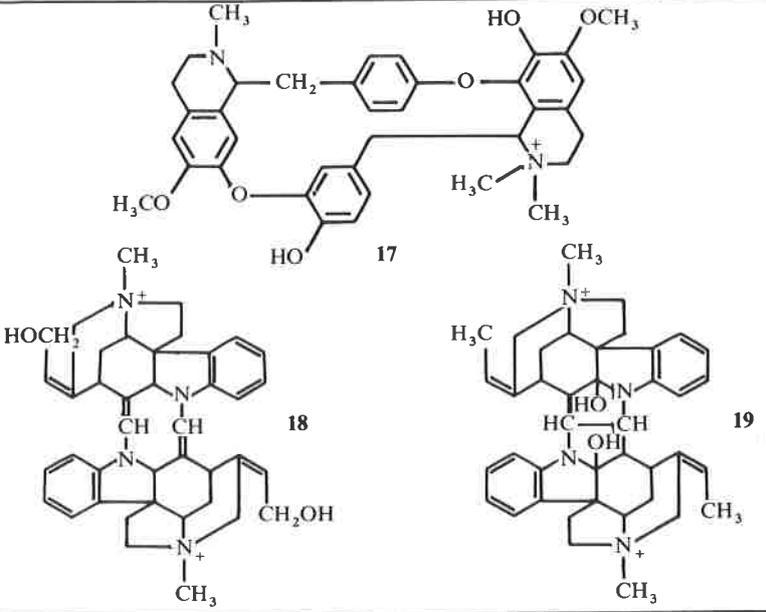
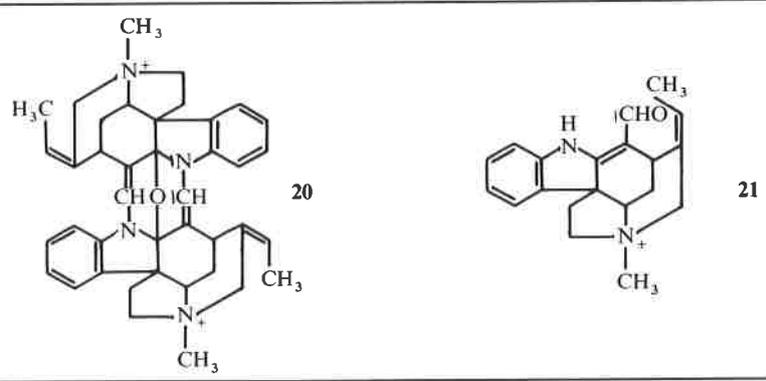
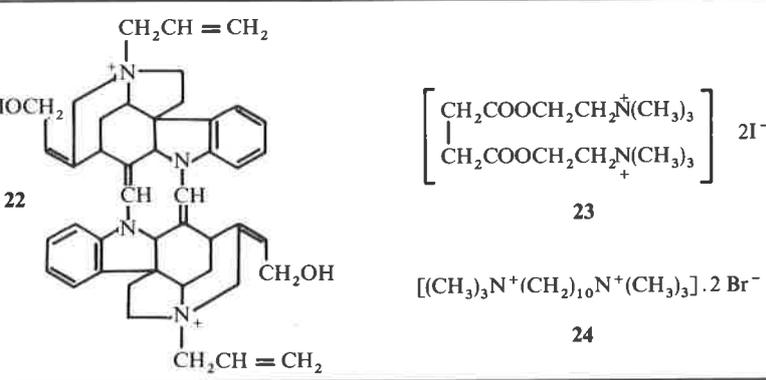
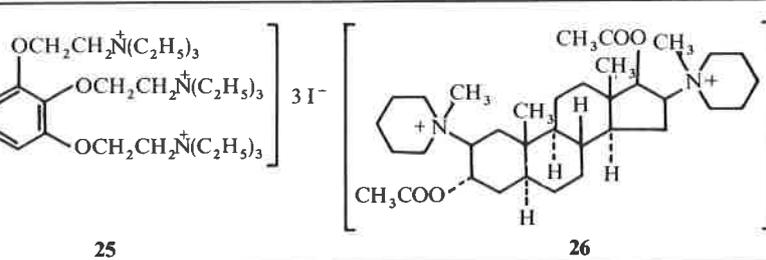
** Selon Wurtz (74) : « Boyle, sans s'en douter, avait obtenu au XVII^e siècle cet alcaloïde à l'état impur, en traitant l'opium par du carbonate de potassium et de l'alcool qui dissolvait la morphine ; il rendait ainsi, disait-il, l'opium plus actif ».

*** Mot résultant d'une transcription phonétique des noms donnés par les Indiens à cette sorte de produits.

**** Divers Erythrina (Légumineuses) renferment également des alcaloïdes curarisants d'un type différent, par exemple, E. americana.

***** Nous renvoyons à cette référence (22) où l'auteur fait une mise au point très documentée sur cette question et où il redresse un certain nombre d'erreurs que l'on rencontre fréquemment dans la littérature.

Tableau 2. Curare.

Produits	Structures	Propriétés
<p>● Naturels</p> <p>(+) Tubocurarine, 17</p> <p>C. Toxiférine (I), 18</p> <p>C. Toxiférine (II) ou C. Calébassine, 19</p>		<p>relaxante musculaire</p>
<p>C. Curarine (I), 20</p> <p>C. Curarine (III), 21</p>		
<p>● Synthétiques</p> <p>Alcuronium, 22</p> <p>Suxaméthonium (iodure), 23</p> <p>Décaméthonium (bromure), 24</p>		<p>relaxante musculaire</p>
<p>Gallamine (triéthiodure), 25</p> <p>Pancuronium (bromure), 26</p>		<p>relaxante musculaire</p>

Noter le caractère indifférent du squelette moléculaire des dérivés synthétiques 23 à 26.

l'isolement de leurs alcaloïdes, à un regain d'intérêt notamment comme adjuvant de l'anesthésie (38). Par exemple, King avait obtenu, en 1935, la tubocurarine sous forme cristallisée dans laquelle il avait identifié non pas une fonction ammonium quaternaire comme Boehm (*Vide supra*) mais deux. Cet alcaloïde naturel est le seul curarisant des tubocurares bien qu'il côtoie d'autres alcaloïdes tertiaires voisins. Ces derniers deviennent du reste curarisants par quaternisation. Les curares en calebasse renferment de nombreux alcaloïdes, également curarisants mais de type indolique, dérivés de la toxiférine ou de la curarine. Bovet, formé dans le laboratoire d'E. Fourneau, a mis au point en 1946-1948 les premiers curares de synthèse qui sont toujours utilisés * : la gallamine (Flaxedil®) puis le decamethonium (Syncurine®). En 1949, Fourneau et Janot (21) indiquaient que plusieurs centaines de substances plus ou moins curarisantes avaient déjà été synthétisées mais que seulement un petit nombre d'entre elles se prêtait aux essais cliniques. On a d'abord cru, grâce à la synthèse de ces nombreux composés, que seule la présence de fonctions ammonium séparées par une certaine distance était indispensable à l'activité alors que le reste de la molécule serait relativement indifférent. On trouve, en effet, parmi

les curares de synthèse des alcaloïdes parfois simples, des produits linéaires, des stéroïdes... En fait, cette théorie se vérifie pour les curares dépolarisants (leptocurares), mais pas pour les curarisants compétitifs de l'acétylcholine (pachycurares) qui peuvent avoir 1 ou 3 ammoniums quaternaires (22). Dans la pratique, ces molécules sont très utilisées comme adjuvant de l'anesthésie notamment en chirurgie abdominale (silence abdominal), endothoracique, urinaire, obstétrique. Dans ce dernier cas, on doit remarquer que les molécules de curare n'ont pas d'action sur l'utérus gravide et qu'elles ne franchissent pas la barrière placentaire. Elles empêchent la contraction du diaphragme pendant la respiration et facilitent l'intubation trachéale. En contrepartie, leur emploi nécessite une ventilation pulmonaire à cause de la paralysie des muscles respiratoires qu'elles entraînent. Toutes ces qualités permettent de diminuer la profondeur des anesthésies et donc leur danger et leur toxicité. On les utilise aussi pour s'opposer aux contractions dans les cas de tétanos et dans la convulsivothérapie. Enfin rappelons qu'ils ne sont actifs que par voie injectable (et inactifs par voie orale sauf cas de petites plaies buccales qui permettent l'accès au torrent circulatoire).

Les quinquinas

Les quinquinas ** (*Cinchona succirubra*, Rubiacées; tableau 3) sont des arbres originaires d'Amérique du Sud où ils poussent, au milieu d'autres essences, sur les flancs de la cordillère des Andes à des altitudes comprises entre 1 200 et 3 000 mètres. Les écorces de cet arbre furent sans doute utilisées par les habitants de ces contrées comme fébrifuge, bien avant la venue des Européens (9). Les premiers Espagnols établis au Pérou ne mentionnèrent pas immédiatement ce remède dont les « pleuplades vaincues » ne voulaient pas leur révéler les vertus curatives. C'est seulement dans la première moitié du XVII^e siècle que des guérisons par ce quinquina furent signalées, celle d'un Jésuite et surtout celle de la Comtesse del Cinchon *** vice-reine du Pérou (48), (d'où le nom de genre : Cinchona). Cette drogue fut alors introduite en Espagne, en 1639, puis envoyée à Rome au cardinal de Lugo qui avait un droit de regard sur la pharmacie du collège de médecine de cette ville. Ce prince de l'Église, de passage en France, recommanda à Mazarin d'essayer de l'administrer au jeune Louis XIV malade, ce qui fut fait avec succès. Sous le nom de poudre des Jésuites, cette drogue, précédemment nommée poudre de la Comtesse (del Cinchon), devint célèbre dans toute l'Europe bien que son efficacité fut controversée par certains. A cette époque Talbor, médecin anglais, dispensait à un prix prohibitif avec audace et bonheur un remède secret et souverain dans les fièvres grâce auquel il put inscrire à son actif les guérisons de Charles II d'Angleterre ****, du Dauphin de France et de plusieurs personnages de haut rang. Devant ces résultats, Louis XIV acheta, en 1679, au prix très élevé de 3 000 louis d'or le secret de ce médicament miraculeux contre les fièvres... il s'agissait d'un vin de quinquina. Mais on ne savait toujours pas en Europe quel était l'arbre qui produisait cette écorce appelée quinquina jusqu'à ce que La Condamine publie, en 1738, quelques renseignements qu'il avait recueillis avec Jussieu. Alors, de nombreuses expéditions furent organisées spécialement pour étudier le quinquina, par exemple, celle de Mutis, en 1792, qui découvrit l'arbre producteur sans rien en dire, probablement par esprit de lucre, celle de Bompland, en 1800, et celle du baron von Humbolt qui rapporta des

échantillons (49). Comme la récolte de l'écorce se faisait par un procédé brutal, l'abattage des arbres, on eut la crainte de manquer de cette précieuse écorce, ceci poussa à envisager des cultures. Les premières tentatives faites par la France, qui essaya d'introduire le *Cinchona* en Algérie, ne furent pas heureuses. En 1848 Weddel rapporta des graines d'Amérique qu'il put faire germer dans les serres du muséum de Paris : les plants obtenus furent transportés aux Indes et à Java où ils servirent à la constitution de plantations prospères (48). L'étude de la composition chimique de cette écorce a provoqué de très nombreuses recherches dès le début du XIX^e siècle. Ainsi, Fourcroy et Vauquelin pressentirent-ils l'existence d'une substance alcaline active dans les quinquinas, puis le portugais Gomès isola, en 1811, la cinchonine. Les pharmaciens Pelletier et Caventou isolèrent, en 1820, la quinine du quinquina jaune puis, à partir des eaux-mères de cristallisation de la quinine, Henry et Delondre obtinrent, en 1833, la quinidine. Depuis, environ 25 alcaloïdes ont été extraits soit à partir de divers espèces de *Cinchona* soit à partir d'un genre voisin le *Remijia* (47). La quinine était, jusqu'en 1926, le seul remède contre la malaria (ou paludisme) qui est une des maladies les plus redoutables à l'échelle du globe. On distingue trois variétés de malaria selon l'espèce de *Plasmodium* * inoculée par la piqûre des femelles de moustiques du genre Anophèle : la tierce bénigne (*P. vivax*), la fièvre quarte (*P. malariae*) et la fièvre tierce maligne (*P. falciparum*).

En cette année 1926, Schulemann *et al.* découvrirent la *Plasmoquine*® qui fut le premier antipaludique obtenu par synthèse et qui sera suivi de très nombreux produits. Nous nous limiterons ici à rappeler schématiquement (à l'aide des principaux exemples) les grandes lignes de cette histoire chimique très fructueuse, en nous appuyant sur un travail de Fourneau (20 bis). La molécule de la Plasmoquine est inspirée de celle de la quinine (à laquelle elle emprunte le noyau de la méthoxy-6 quinoléine) et de celle d'un dérivé du bleu de méthylène (dont elle possède la chaîne diaminée). On savait, en effet, depuis Erlich que ce colorant était légèrement actif contre la malaria et on avait observé que le remplacement d'un CH₃ lié à une des fonctions amine du bleu de méthylène par une chaîne diaminée augmentait cette action :

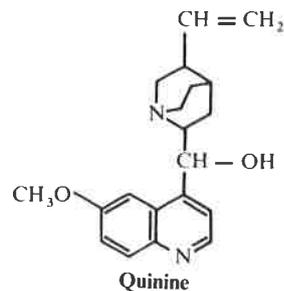
* Pour plus de détails voir réf. (21).

® Registered = marque déposée.

** Le mot quinquina est une contraction du péruvien kina kina vocable sous lequel les indigènes désignent cet arbre.

*** Ou del Chinchon. Cette haute personnalité fut sauvée de la malaria par le quinquina dont les indiens du Pérou s'étaient pourtant juré entre eux de ne pas révéler les propriétés curatives aux envahisseurs espagnols, sous peine des pires supplices. Cette histoire a été romancée, à partir de nombreux détails véridiques, par la Comtesse de Genlis dans « Zuma ou la découverte du Quinquina », nouvelle parue, en 1817, chez Maradan libraire, rue Guénégaud n° 9 à Paris.

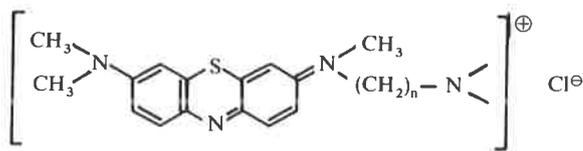
**** Alors que le Lord protecteur d'Angleterre, Olivier Cromwell, en bon puritain, aurait refusé la drogue papiste ce qui l'aurait empêché de surmonter, en 1658, une attaque de paludisme... (49).



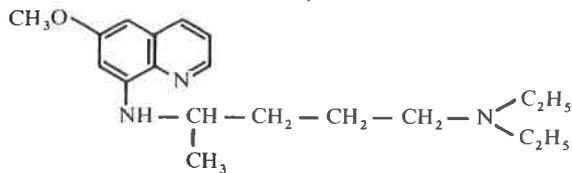
* Hématozoaire découvert par le bactériologiste français A. Laveran (1880).

Tableau 3. Quinina

Produits	Structures	Propriétés
<p>● Naturels</p> <p>Quinine, 27</p> <p>Quinidine, 28</p> <p>Quinicine, 29</p>		<p>antimalarique analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, 27 antiarythmique, 28, 29 vasodilatatrice, 29</p>
<p>● Synthétiques</p> <p>Pamaquine, 30</p> <p>Primaquine, 31</p> <p>Rhodoquine, 32</p>		<p>antimalarique</p>
<p>Mépacrine, 33</p> <p>Brachisan, 34</p> <p>Nivaquine C, 35</p>		<p>antimalarique</p>
<p>Chloroquine, 36</p> <p>Amodiaquine, 37</p>		<p>antimalarique anti-inflammatoire</p>
<p>Glafénine, 38</p>		<p>analgésique</p>
<p>Proguanil, 39</p>		<p>antimalarique</p>
<p>Dihydroquinidine, 40</p>		<p>antiarythmique</p>

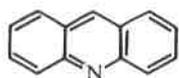


Dérivé de bleu de méthylène

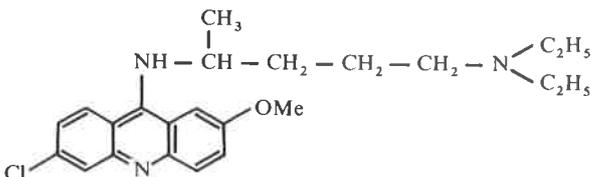


Plasmoquine[®] (Pamaquine)

Ensuite Mauss et Mietsch arrivèrent à l'Atébrine[®] apparentée à la fois au bleu de méthylène et à la quinine essentiellement en remplaçant, dans la plasmoquine, le noyau de la quinoléine par celui de l'acridine.

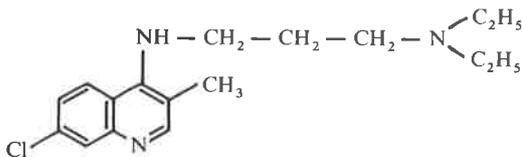


Acridine



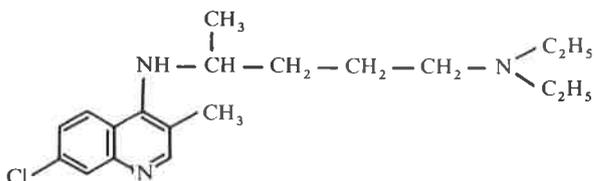
Atébrine[®] (Mépacrine)

Puis, Andersag et Brither synthétisèrent une amino-4-quinoléine, le brachisan, dérivé simplifié de l'Atébrine où l'acridine est remplacée par la chloro-7 méthyl-3-quinoléine :



Brachisan

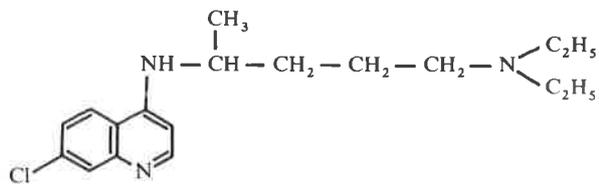
Bien qu'abandonné rapidement, ce dérivé fut le point de départ de produits actifs synthétisés par les allemands et dont les américains redécouvrirent, en 1945, le grand intérêt. Il s'agit de la sontoquine de Bayer (1934) ou Nivaquine C de Specia et de la résoquine de Bayer ou Nivaquine[®] B de Specia :



Sontoquine. Nivaquine C

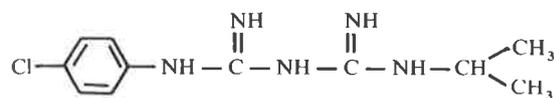
Le colchique

Le colchique (*Colchicum autumnale*, Liliacées; tableau 4) était déjà utilisé, semble-t-il, il y a environ 4 000 ans, notamment en Inde et en Égypte (29), où l'origine de son usage est probablement le résultat d'une observation fortuite transmise par tradition. L'essentiel du savoir empirique relatif à ses vertus thérapeutiques s'est ensuite propagé à la faveur d'opérations commerciales ou politiques à travers plusieurs pays et plusieurs civilisations, de génération en génération, en empruntant souvent des chemins



Résoquine. Nivaquine[®] B (Chloroquine)

Enfin, vers 1948, Rose, Curd *et al.* obtinrent la Paludrine[®] en s'éloignant beaucoup des antipaludiques classiques puisqu'ils partirent des propriétés parasitotropes de la guanidine pour aboutir à une parachlorophénylguanidine-N-isopropyllée :



Paludrine[®] (Proguanil)

La quinine est prescrite aux doses de 0,25 à 1 g, voire 3 g, par 24 h, dans les accès aigus de paludisme. Dans ce cas, on continue à préférer cet alcaloïde à cause de sa rapidité d'action. Dans la prophylaxie individuelle et collective, elle est remplacée par ses dérivés de synthèse : [pamaquine, rhodoquine (E. Fourneau), primaquine (Elderfield), nivaquine, amodiaquine, quinacrine, paludrine... (37)]. La quinine stimule aussi l'utérus gravide ce qui explique l'usage que l'on a pu en faire comme abortif ou en fin de grossesse, mais les contractions ne se produisent qu'à des doses voisines des doses toxiques. D'autre part, une observation clinique concernant l'activité des antimalariens 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 Glifan[®]. C'est, en effet, en partant de cette potentialité anti-inflammatoire reconnue à la série de l' amino-4-quinoléine qu'au centre de recherches Roussel-Uclaf, Allais, Rousseau *et al.* (1, 2) ont réalisé de nombreuses variations chimiques autour de cette structure et synthétisé en particulier des phénylamino-4-quinoléines substituées sur le phényle extérieur et sur le cycle quinoléique. Peterfalvi *et al.* (1, 2) 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 ne présentant 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 (tableau 3).

La **quinidine**, stéréo-isomère *d* de la quinine a des propriétés antipaludiques plus faibles que celles de la quinine et elle est en outre plus toxique. Son action dominante s'exerce sur le cœur. Sa première utilisation thérapeutique implicite remonte probablement à J.-B. de Sénac qui préconisait, en 1749, la poudre de quinquina dans les « palpitations rebelles ». Son utilisation comme anti-arythmique cardiaque a été codifiée, en 1918, par l'américain Gold (37). En hydrogénant le radical vinyle fixé sur le noyau quinuclidique de la molécule on obtient l'hydroquinidine qui a la même activité mais qui est moins toxique.

obscurcis par l'usage de succédanés (*qui pro quo*), d'espèces différentes ou de synonymies abondantes dont émergent surtout les termes de suringan, hermodacte et colchique.

Il a suivi aussi des sentiers hantés par la magie, comme le montrent l'utilisation de son bulbe comme charme antipesteux aux XVII^e et XVIII^e siècles et surtout l'une de ses origines mythiques. En effet, vers l'an 77 de notre ère, Dioscoride, médecin grec, père de la matière médicale, mentionne, apparemment pour la première fois

Tableau 4. Colchique.

Produits	Structures	Propriétés
<ul style="list-style-type: none"> Naturels 		
Colchicine, 41		antinéoplasique, 41, 43 antigoutteux, 41, 42
Colchicéine, 42		
Démécolcine, 43		
2-Déméthyl-colchicine, 44		antinéoplasique, 44 antigoutteux, 45,
Colchicoside, 45		
<ul style="list-style-type: none"> Synthétiques 		
N-Désacétyl, colchicine, 46		antinéoplasique
N-Désacétyl, thiocolchicine, 47		
Thiocolchicoside, 48		relaxante musculaire

en tant que tel, le « Colchicon » (plus tard latinisé en *Colchicum*), plante dont il souligne la toxicité et les caractères dans une description qui correspond tout à fait à notre *Colchicum autumnale*. Il lui attribue pour pays d'origine le très ancien royaume de Colchide où les légendes mythologiques font vivre les grandes initiatrices de la science des poisons : l'inférieure déesse Hécate et les célèbres magiciennes Médée et Circé expertes dans l'art de préparer des breuvages funestes (29). Ce royaume, qui existait déjà plusieurs siècles avant le Christ, s'étendait à l'est de la Mer Noire et au sud du Caucase, région où le colchique pousse effectivement en abondance : il figurait certainement en bonne place parmi les plantes vénéneuses que les rois de Colchide cultivaient dans le but de confectionner des poisons fort utiles pour éliminer leurs rivaux. La diffusion du colchique s'est ainsi poursuivie pendant des millénaires, avec des interruptions consécutives à des condamnations entraînées par des accidents mortels, suivies de relances favorisées par la reconnaissance de la spécificité d'action sur la goutte. A la fin du XIX^e siècle, les progrès de la chimie ont permis de montrer sans ambiguïté, d'une part, que la drogue utilisée sous le nom d'hermodacte est un colchique [A. Houdé (41)] et, d'autre part, que son activité thérapeutique est due essentiellement à la colchicine qu'il contient (29). C'est en 1820 que Pelletier et Caventou (56) ont signalé pour la première fois dans le colchique une substance de nature « alcaloïdique », mais ils l'assimilèrent à celle qu'ils avaient déjà trouvée dans le *Veratrum*

album et dénommée vératrine. Seize ans plus tard, deux chimistes allemands, Geiger et Hesse, ont extrait des graines de colchique une substance cristallisée, moins âcre que la vératrine, à laquelle ils ont donné le nom de colchicine (29), mais ce n'était en réalité qu'un artefact. En effet, en appliquant ultérieurement leur procédé après avoir isolé de la même drogue une autre substance qu'ils avaient également dénommée colchicine (nom qui lui est resté depuis, car c'était vraiment le principe actif majeur du colchique), Oberlin, Ludwig et Hübler (42), puis Houdé (41) n'obtinrent que le produit de la déméthylation de cette dernière sous l'influence des alcalis ou des acides ; la colchicine a été néanmoins isolée par Oberlin, en 1857 (54), et par Hübler, en 1865 (42), sous une forme assez pure ayant l'apparence d'un vernis sec et ne se combinant pas aux acides (en réalité, la colchicine, bien qu'azotée, est un pseudo-alcaloïde). Enfin, Houdé (40) obtint, en 1884, de la colchicine cristallisée, pourtant réputée incristallisable d'après Oberlin, et il put ainsi mettre à la disposition des médecins, pour la première fois, de la colchicine pure sous la forme de granules titrés à 1 mg sous sa garantie personnelle. Cette présentation pharmaceutique en forme sèche offrait une supériorité incontestable sur les teintures, vins, élixirs, gouttes et même pilules confectionnés jusqu'alors à partir de drogues végétales à teneurs variables en principe actif. Aujourd'hui, ce spécifique de la goutte conserve encore une place de choix dans cette très vieille indication qu'est le traitement de cette maladie, malgré

l'apparition de puissants uricosuriques de synthèse. Mais, à côté de cette indication majeure, l'observation de cliniciens et de biologistes a permis d'autres applications très intéressantes que nous ne ferons qu'évoquer. Il s'agit pour l'essentiel de son action antimitotique, utilisée dans les tumeurs malignes ainsi qu'en biologie animale et végétale à la suite des travaux de A. Dustin (18) et de son effet anti-inflammatoire non spécifique (29). On peut aussi signaler que, depuis 1952, de nombreux dérivés de la colchicine ont été étudiés comme antimitotiques (43, 44, 69, 75), tels par exemple la N-désacétylcolchicine, des osides de la N-désacétylthiocolchicine (43) la N-méthyl-désacétylcolchicine (démécolcine), le chlorhydrate de N-désacétylthiocolchicine (Thiocolciran[®]) qui ont été essayés dans le traitement de la leucémie. Seul ce dernier est allé, du moins à notre connaissance, jusqu'à la commercialisation. D'autres dérivés ont été extraits du colchique au xx^e siècle dont le colchicoside obtenu par Bellet, en 1952 (7). A partir du colchicoside, on a réalisé l'hémisynthèse du thiocolchicoside (72) ou Coltramyl[®] prescrit seul ou en association (Adalgur^{*}) pour ses remarquables propriétés décontracturantes des muscles squelettiques et viscéraux (60). On sait depuis peu (6) que le thiocolchicoside déplace le GABA ** tritié de ses récepteurs, sur

lesquels il serait capable d'exercer la même action agoniste que celle de cet amino-acide (antagoniste de la picrotoxine). A un moindre degré, ce dérivé du colchicoside déplace la strychnine tritiée des récepteurs de la glycine. Ces actions expliquent probablement en grande partie les propriétés du thiocolchicoside. Il est à remarquer que ces propriétés ne s'accompagnent d'aucun des effets antimitotiques des colchicines usuelles. Le thiocolchicoside représente donc l'un des cas où la modulation chimique permet d'accéder à une autre classe thérapeutique que celle de la substance mère. Il convient enfin d'insister sur la toxicité de la colchicine, inscrite au **Tableau A** des substances vénéneuses. Elle est contre-indiquée dans la grossesse, les insuffisances rénales graves, le cœur sénile, l'athérosclérose. Les intoxications par ce médicament sont devenues rares et elles sont surtout d'origine volontaire. Elles ont un caractère gravissime (30 % de mortalité) et leurs premières manifestations se traduisent par des diarrhées profuses entraînant des troubles circulatoires, puis apparaissent des modifications hématologiques et souvent une alopecie. En cas d'intoxication, il est nécessaire d'instaurer sans délai une surveillance clinique et biologique, de faire éliminer le toxique et de mettre en œuvre un traitement symptomatique (29).

Tableau 5. Rauwolfia

Produits	Structures	Propriétés
<ul style="list-style-type: none"> Naturels 		
Résérpine, 49		tranquillisante sympatholytique hypotensive anti-arythmique, 51
Ajmalicine, 50		
Ajmaline, 51		
<ul style="list-style-type: none"> Synthétiques 		
Méthoserpidine, 52		hypotensive
Prajmalium (bitartrate), 53		anti-arythmique
Lorajmine, 54		

* Nom de marque.

** GABA : acide-gamma-amino-butérique : $H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$.

Tableau 6. Alcaloïdes du *Rauwolfia serpentina* (47).

	Formule	(α) _D	F
<i>Ajmaline</i>	$C_{20}H_{26}O_2N_2, CH_3OH$	+ 128° (CHCl ₃)	158-160°
<i>Ajmalinine</i>	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	- 97° (CHCl ₃)	180-181°
<i>Ajmalicine</i>	= δ -Yohimbine	- 58,1° (CHCl ₃)	250-252°
<i>Serpentine</i>	$C_{21}H_{20}O_3N_2$		157-158°
<i>Serpentinine</i>	$C_{21}H_{22}O_3N_2$ (?)		263-265°
<i>Isoajmaline</i>	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	+ 72,8° (alcool)	264-265°
<i>Néoajmaline</i>	= Ajmaline anhydre		205-207°
<i>Rauwolfine</i> (de Van, Italie)	= Ajmaline		
<i>Isorauwolfine</i>	= Isoajmaline		
<i>Rauwolfinine</i>	$C_{19}H_{26}O_2N_2$	- 34,7°	235-236°
<i>Résérpine</i>	$C_{33}H_{40}O_9N_2$	- 117-118° (CHCl ₃)	262-263° (277-278°)
<i>Rauhimbine</i> (Corynanthine)	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	- 82° (py)	218-225°
<i>Isorauhimbine</i>	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	- 104° (py)	225-227°
<i>Sarpagine</i>	$C_{19}H_{22}O_2N_2$	+ 54° (py)	≥ 320°
<i>Raupine</i>	$C_{20}H_{26}O_3N_2$	+ 63° (eau acétique)	325°
δ -Yohimbine (substance II de Popelak)	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	45° (py)	257°
<i>Résérpate de méthyle</i>	$C_{23}H_{30}O_5N_2$	- 106° (py)	244-245°
<i>Thébaïne</i>	$C_{19}H_{21}O_3N$	- 279° (py)	195°
<i>Papavérine</i>	$C_{20}H_{21}O_4N$	inactive	147°
<i>Réscinnamine</i>	$C_{35}H_{42}O_9N_2$	- 97° (CHCl ₃)	238-239°
<i>Résérpinine</i>	$C_{22}H_{26}O_4N_2$	- 117° (CHCl ₃)	238-239°
<i>Serpine</i>	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	+ 70,1° (py)	213°
<i>Yohimbine</i>	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	+ 105° (py)	235-237°

Le *Rauwolfia*

Le *Rauwolfia serpentina* (Apocynacées; tableau 5) est un arbuste, aux fleurs d'une beauté remarquable, qui croît spontanément en Malaisie et aux Indes (17) où ses racines étaient utilisées dans l'antiquité pour soigner les morsures de serpents, les maladies mentales, les fièvres, les affections intestinales et, plus récemment, pour ses propriétés hypotensives (17, 37). D'autres espèces de *Rauwolfia* poussent aussi dans différentes contrées tropicales ou subtropicales de plusieurs continents :

a) espèces des Indes :

- *R. serpentina*
- *R. canescens*

b) espèces d'Afrique :

- *R. caffra*
- *R. matalensis*
- *R. vomitoria*
- *R. obscura*

c) espèce d'Amérique :

- *R. heterophylla*

d) espèce de Nouvelle-Calédonie

- *R. semperflorens*

Toutes ces espèces renferment plus ou moins d'alcaloïdes, mais la plus étudiée est l'espèce *serpentina* dont les racines ont fourni, selon Janot, Lebeau et al. (47), une vingtaine d'alcaloïdes (voir tableau 6).

Parmi ceux-ci, les alcaloïdes majeurs sont la résérpine que nous examinerons plus en détail et, à un moindre degré, l'ajmaline (sympatholytique antiarythmique) et l'ajmalicine ou raubasine (hypotensive).

La résérpine a été isolée en 1952 par Müller, Schlittler et Bein (52). Cet alcaloïde possède effectivement des propriétés fortement

sédative sur le système nerveux central et hypotensive par action sur le système cardiovasculaire, qui justifient l'emploi séculaire des racines dont on l'extrait. On connaît le mécanisme d'action par lequel ces effets sont produits : la résérpine provoque une déplétion des réserves en amines biogènes (adrénaline, noradrénaline, dopamine, sérotonine) par destruction de leurs granules de stockage. L'action du produit se maintient longtemps après sa disparition de l'organisme, jusqu'à ce que les granules se reconstituent. Cette substance se prescrit *per os* aux doses usuelles de 0,000 1 à 0,000 5 g; en psychiatrie ces doses quotidiennes peuvent atteindre 0,005, voire même 0,015 g. Dans cette dernière indication, la forme injectable par voie intra-musculaire est aussi utilisée (ampoules de 0,001 g). En traitement prolongé, elle provoque des galactorrhées (écoulement de lait) et un syndrome parkinsonien transitoire.

Par simple déplacement du radical méthoxyle de la position 11 à la position vicinale 10, sur la base d'un raisonnement analogique basé sur la structure de la sérotonine (les 2 molécules renfermant le motif indoléthylamine), Velluz et al. (70, 71) ont préparé la méthoserpidine ou méthoxy-10 déséripidine Décaseserpyl®. Cette méthoxy-10 déséripidine perd pratiquement les effets de l'alcaloïde naturel sur le système nerveux central, tout en conservant ses propriétés antihypertensives. Cette petite variation suffit, en effet, à empêcher la molécule de passer dans le cerveau et permet ainsi de dissocier les activités.

La seconde partie de cet article sera publiée dans le fascicule du mois de mai 1982. Celle-ci traitera d'autres exemples : saule, ipéca, coca, belladone et éphédra. Elle comprendra en outre l'ensemble de la bibliographie.