

Quelques exemples de plantes médicinales d'usage séculaire ayant conduit à des médicaments encore utilisés de nos jours (2^e partie) ¹

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

Dans la première partie de cet article, parue au mois d'avril 1982, nous avons pris comme exemples le pavot, les curares, les quinquinas et le colchique. Dans cette seconde partie nous traiterons successivement du saule, de l'ipéca, de la coca, de la belladone et des ephedra. Enfin nous conclurons en donnant notre opinion sur l'avenir de cette forme de recherche du médicament qui consiste à prendre la Nature comme point de départ.

Le Saule

Le Saule (*Salix * alba*, Salicacées; tableau 7), dont les parties utilisées sont les écorces et les feuilles, renferme trois principes actifs importants : un tanin, un glucoside (la salicine isolée, en 1829, par le pharmacien Leroux) et l'acide salicylique salifié ou estérifié. L'acide salicylique et son ester méthylique se trouvent également à l'état naturel dans d'autres plantes où ils voisinent avec l'aldéhyde salicylique. On le rencontre, par exemple, dans le *Gaultheria procumbens* ou Wintergreen (Ericacées) et dans la *Spiraea ** ulmaria* ou reine des prés (Rosacées) (10, 17, 32, 34). L'écorce de saule est employée de temps immémorial en médecine populaire avec un certain succès pour combattre les fièvres intermittentes sous forme de décoctions*** aqueuses ou d'infusions****, mélangées au vin, à la bière ou au cidre. Ceci lui valut son heure de gloire au XIX^e siècle comme succédané du quinquina (10, 34). Grâce à son tanin, cette écorce est astringente (resserre les tissus) ce qui participe à son action antidiarrhéique (v. plus loin). La présence des fonctions phénols du tanin et de l'acide salicylique contenus dans l'écorce et les feuilles confère à ces parties de la plante des propriétés antiseptiques. Stoll (67) préconisait en 1787 de les utiliser en décoction contre la gangrène : « *in-gangrena a decubitu et bubonibus gangrenosis, magna efficacia esse usum externum decocti foliorum aut corticis salicis albae, certo novi* » *****. Au début de l'ère chrétienne, le célèbre médecin grec Dioscoride, recommandait d'utiliser en décoction, de façon régulière, les feuilles de cet arbre pour rendre les femmes stériles. Selon Cazin (10), ce serait peut-être l'origine de l'utilisation du suc de ses

1. 1^{re} partie : *L'actualité chimique*, 1982, 4 (Avril), 9.

* Le nom latin du genre auquel appartient cet arbre est à l'origine du terme salicylique.

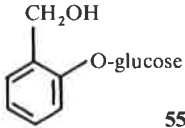
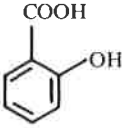
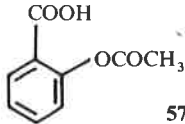
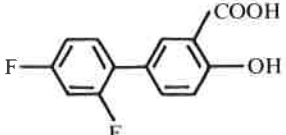
** D'où le nom d'aspirine.

*** Qui s'obtient en faisant bouillir un corps dans un liquide.

**** Qui s'obtient en versant de l'eau bouillante sur la substance à traiter et à laisser en contact un certain temps.

***** « Je sais de façon certaine que l'utilisation externe d'une décoction de feuilles ou d'écorces de saule blanc est d'une grande efficacité contre la gangrène et les bubons gangréneux. »

Tableau 7. Saule.

Produits	Structures	Propriétés
<ul style="list-style-type: none"> Naturels 		
Salicine, 55		analgésique, antirhumatismale, antipyrétique, 55, 56 kératolytique, coricide, antiseptique, 56
Acide salicylique, 56		
<ul style="list-style-type: none"> Synthétiques 		
Acide acétylsalicylique (Aspirine), 57		analgésique, antipyrétique, antirhumatismale, 57, 58 anticoagulante, anti diarrhée, 57
Diflunisal, 58		

feuilles comme anaphrodisiaque * pour réprimer les femmes trop ardentes (*sic*) ou atteintes de nymphomanie. L'acide salicylique qu'elles renferment est aussi à l'origine de leurs propriétés corrosives vis-à-vis des verrues et des cors, aussi sont-elles employées en emplâtre coricide; on peut également confectionner un collodion salicylé plus concentré en acide et facile à appliquer (16). Les écorces et les feuilles s'utilisent depuis des siècles dans les rhumatismes, probablement sur la base d'un raisonnement analogique (discutable... mais efficace en l'occurrence) connu sous le nom de théorie des signatures. D'après cette théorie introduite par Plinie l'ancien (23-79 ap. J.-C.) et développée par Paracelse (1493-1541), « tout ce que la nature crée, elle le forme à l'image de la vertu qu'elle entend y cacher » (57) par exemple :

- la *Funaria hygrometrica* est une mousse dont les sporanges allongés constituent une sorte de chevelure, ce qui suggère que cette mousse pourrait agir sur la calvitie (!);
- les plantes à suc jaune seraient efficaces contre les affections biliaires (!);
- les bulbes du colchique *Colchicum autumnale* (Liliacées) évoquent une articulation digitale déformée par la goutte, ils sont donc utiles contre cette affection (vrai);
- les feuilles de pulmonaire *Pulmonaria officinalis* (Boraginacées) sont bonnes pour les poumons puisque les nervures de ses feuilles évoquent des alvéoles pulmonaires;
- le bambou, *Bambusa vulgaris* (Graminées), serait bon pour soigner les déformations du squelette puisqu'il ressemble à une colonne vertébrale (!);
- les plantes à latex blanc favoriseraient la lactation (!);
- les plantes amères seraient des bons cholagogues puisque la bile est amère... de fait, les feuilles d'artichaut *Cinara scolymus* (Synanthérées), très amères, représentent sous différentes formes le premier médicament hépatique (du moins en ce qui concerne les quantités consommées);
- les racines de ficaria, *Ficaria verna* (Renonculacées), ressemblent à des paquets d'hémorroïdes, cette partie de plante est donc bonne contre les hémorroïdes (vrai);

l'Ipéca

L'Ipéca ou *Ipecacuanha* (*Uragoga ipecacuanha*, Rubiacées; tableau 8) est un petit arbuste de 10 à 40 centimètres de hauteur dont on utilise les racines. Il croît dans les forêts humides et sombres de l'Amérique du sud, particulièrement au Brésil (17). D'après un moine portugais, ayant résidé au Brésil, entre 1570 et 1600, cette plante faisait partie des trois remèdes utilisés dans ce pays contre le flux de sang (19), mais les racines d'ipéca, préparées en décoctions, étaient employées semble-t-il, par les peuplades de ces contrées depuis la nuit des temps comme vomitif et antidysentérique. Pourtant cette drogue ne fut introduite qu'au

- Le coing *, *Cydonia vulgaris* (Rosacées), chasserait l'urine puisqu'il est jaune, serait cordial étant donné qu'il a la forme d'un cœur, aurait des propriétés salutaires pour le cerveau car il peut presque atteindre dans certains cas le volume d'une tête d'enfant. De plus il posséderait des vertus capillaires en raison du duvet qui recouvre son péricarpe. Il devrait enfin être recommandé aux femmes enceintes puisque séduisant par sa forme, sa teinte, son odeur, sa saveur, il induirait la naissance d'un enfant remarquable, paré de ces mêmes qualités (!);

- le saule, *Salix alba* (Salicacées), a les pieds dans l'eau et peut ainsi s'opposer aux méfaits tels que les rhumatismes et la fièvre résultant de l'humidité et du froid (vrai); etc.

Cet usage ancestral et empirique du saule contre les rhumatismes a été confirmé pour l'acide salicylique découvert par Pivia en 1838 et synthétisé par Kolbe et Lautemann en 1860, puis pour son dérivé prestigieux : l'aspirine ou acide acétylsalicylique; celle-ci avait été obtenue par synthèse par Gerhardt ** dès 1853, mais ses propriétés thérapeutiques ne furent découvertes qu'en 1899 par le chimiste Hofman des usines Bayer qui eut l'idée de l'administrer à son père rhumatisant. Certaines des propriétés attribuées à l'écorce de saule se retrouvent incontestablement dans l'acide salicylique et surtout dans son dérivé acétylé. Ceux-ci sont anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques (contre la fièvre), antidiarrhéiques ***. Ces diverses actions s'expliquent par l'effet inhibiteur de l'aspirine et de l'acide salicylique sur la biosynthèse des prostaglandines, dérivés d'acides gras impliqués dans les mécanismes de l'inflammation, de la douleur, de la fièvre et dans les contractions musculaires. L'aspirine a, en outre, une action sur la crase sanguine (propriétés du sang qui ont trait à la coagulation) en inhibant l'agrégation plaquettaire, vraisemblablement par transfert de son radical acétyle sur les plaquettes sanguines. Cette propriété est bien connue des femmes qui l'utilisent couramment pour favoriser l'apparition de leur flux menstruel, elle peut être à l'origine de saignements divers et doit donc être proscrite dans certains cas, par exemple chez les ulcéreux gastriques.

xviii^e siècle en Europe, probablement pour les mêmes raisons que celles qui retardèrent l'introduction du quinquina (v. cette plante). C'est en 1672 précisément que le médecin Legras rapporta du Brésil à Paris une certaine quantité de racines d'ipéca. Mais la

* Cité par P. Bousset : « Pour un coing » in *Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires* 1486, 17-10-1981.

** Qui avait découvert peu de temps avant l'anhydride acétique, mais qui l'obtint par action du chlorure d'acétyle sur le salicylate de sodium (74).

*** Action qui est renforcée dans la plante par le tannin astringent (vide supra).

* Particulièrement à la Renaissance.

Tableau 8. Ipéca.

Produits	Structures	Activités
<p>• Naturels</p> <p>Émétine, 59</p> <p>Céphéline, 60</p>		
<p>Psychotrine, 61</p> <p>O-méthyl-psychotrine, 62</p>		<p>antiamibienne</p> <p>vomitif</p> <p>expectorante</p>
<p>Émétamine, 63</p>		
<p>• Synthétique</p> <p>Déhydroémétine, 64</p>		<p>antiamibienne</p>

prescription de doses trop importantes nuit d'abord à la réputation de ce nouveau médicament. Quatorze ans plus tard, un marchand parisien nommé Garnier (ou Grenier) réussit à se procurer 150 livres d'ipéca et l'expérimenta sur lui-même contre la dysenterie. Guéri, il en vanta les mérites... à son propre médecin Afforty et à son élève Helvetius. Ce dernier l'utilisa dès lors avec bonheur, en fit venir d'Espagne et en vendit sous forme de médicament secret. La renommée des traitements instaurés par Helvetius parvint à la cour de France et suscita même à l'Hôtel-Dieu, des essais couronnés de succès. Devant cette réussite, Louis XIV accorda à Helvetius le droit exclusif de vente du remède secret. Un peu plus tard, ce médicament antidiarrhéique, antidiarrhéique fut employé pour soigner le Dauphin et plusieurs grands personnages. Alors, après avoir consulté son médecin A. d'Aquin et son confesseur le Père La Chaise, Le Roi prit la décision d'acheter, pour 1 000 louis d'or, le secret d'Helvetius et de le rendre public (19). La forte proportion de tanin soluble contenue dans les racines d'ipéca expliquent en partie ses propriétés antidiarrhéiques mais elles ne suffisent pas à rendre compte de sa grande efficacité dans les dysenteries, notamment amibiennes ; le principe actif responsable de son efficacité dans les

amibiases* est l'émétine découverte en 1817 par Pelletier et Magendie. L'efficacité de cet alcaloïde contre l'*Entamoeba histolytica* a été démontrée *in vitro* en 1912 par Rogers à Calcutta. Les autres alcaloïdes naturels principaux sont la céphéline, la psychotrine, l'O-méthylpsychotrine et l'émétamine. L'émétine est utilisée comme vomitif à la dose de 10 à 20 mg, elle est dans cette indication deux fois moins active que la céphéline mais elle est plus expectorante. A dose élevée, elle déprime le cœur et entraîne une vasodilatation des vaisseaux coronaires. Mais son action la plus marquée s'exerce vis-à-vis des amibiases intestinales, hépatiques et pulmonaires (47). Ce type d'activité est d'autant plus remarquable que les antibiotiques, sauf la paromomycine, n'ont pas d'action dans ces affections (en revanche, certaines oxyquinoléines halogénées, des dérivés organoarsénicaux et la conessine, alcaloïde très actif de nature stéroïdienne de divers *Holarrhena* possèdent

* Dues à un protozoaire (amibe) : *Entamoeba dysenteriae* localisé d'abord dans l'intestin puis dans le foie, les poumons, les reins, la rate et même dans le cerveau où il peut provoquer des abcès et dans le sang pour la variété hématophage (*Entamoeba histolytica*).

également cette intéressante propriété). Par modulation chimique, on peut déshydrogéner le radical éthyle; on obtient alors la déhydro-2-émétine (1959) qui a des avantages incontestables sur l'émétine. Cet alcaloïde de « synthèse » est deux fois moins toxique, moins émétisant, éliminé deux fois plus rapidement pour la même concentration hépatique (37).

La Coca

La 'Coca (*Erythrocylum coca*, Linacées; tableau 9) est un petit arbuste de 0,50 à 1,50 m de hauteur dont on récolte les feuilles 2 à 4 fois par an. Cette plante originaire d'Amérique du Sud est cultivée depuis très longtemps dans les Andes du Pérou et de la Bolivie, en Argentine ainsi qu'au Brésil à des altitudes de 700 à 2 000 m. Jusqu'en 1870 environ, on considérait les feuilles (qui sont la seule partie utilisée) comme médicament tonique et antidépresseur. Ce point de vue s'étayait sur l'observation de l'usage qu'en font probablement depuis toujours les Indiens d'Amérique du Sud. Ceux-ci les utilisent de façon quotidienne pour s'aguerrir à des marches forcées et à de très longs jeûnes. Ils mâchent des boulettes formées de feuilles dénervurées roulées avec une poudre alcaline provenant de l'incinération de tiges. L'addition empirique de poudre alcaline est très judicieuse puisqu'elle déplace la cocaïne de ses sels et facilite ainsi l'extraction à partir des feuilles. D'après Dujardin-Beaumetz (17) l'indien mâche cette boulette jour et nuit et avale sa salive, il en éprouve d'abord une sensation aromatique puis amère et astringente. Après un quart d'heure les parois buccales et la langue sont anesthésiées et la saveur que présentait initialement la coca disparaît. Cet alcaloïde fut d'abord obtenu, en

1855, par Goedecke selon Janot (47) puis par Niemann, en 1859, selon Guibourt (35) et Theil (68). D'autres alcaloïdes voisinent avec la cocaïne. On a extrait des feuilles de diverses variétés de coca, et en particulier de l'*Erythroxylon coca* Lamk. (Linacées), plusieurs alcaloïdes présentant entre eux de grands liens de parenté. Le tableau 10 donne la liste de ces alcaloïdes, parmi lesquels figure l'érythroxyline, appelée maintenant cocaïne gauche. La cocaïne est toujours inscrite sous forme de chlorhydrate à la dernière édition (IX^e) de la Pharmacopée française. C'est le seul anesthésique local inscrit au tableau B en raison des risques de toxicomanie qu'il présente. Étant donné sa grande toxicité elle a été abandonnée comme anesthésique local sauf en oculistique et en otorhino-laryngologie. Elle agit sur le système nerveux central en l'excitant et sur le système nerveux périphérique. Son action sur les centres psychiques est celle qui est recherchée par les cocaïnomanes. Ces toxicomanes utilisent la cocaïne en particulier en prises nasales et, comme celle-ci est très vasoconstrictrice, il en résulte une ischémie du cartilage nasal qui peut être suivie d'une nécrose pouvant aller jusqu'à la perforation de ce cartilage. La

Tableau 9. Coca.

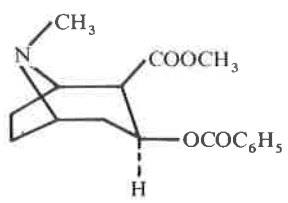
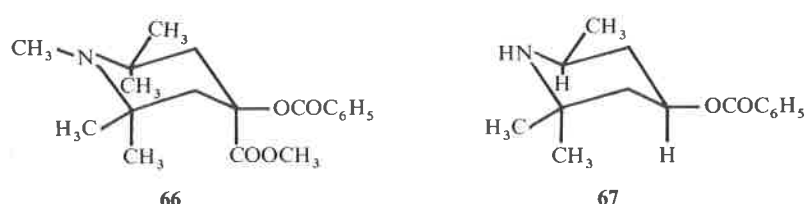
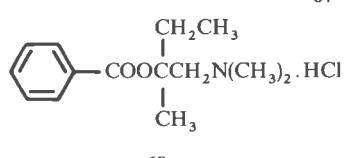
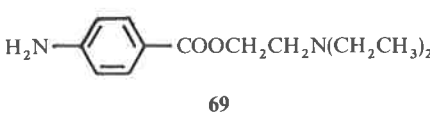
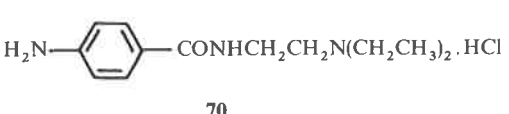
Produits	Structures	Propriétés
<ul style="list-style-type: none"> Naturel <p>Cocaïne, 65</p>	 <p>65</p>	stimulante du système nerveux, anesthésique locale, vasoconstrictrice
<ul style="list-style-type: none"> Synthétiques <p>Eucaïne A, 66</p> <p>Eucaïne B, 67</p>	 <p>66</p> <p>67</p>	anesthésique locale
Stovaine®, 68	 <p>68</p>	
Procaïne, 69	 <p>69</p>	anesthésique locale
Procaïnamide, 70	 <p>70</p>	antiarythmique

Tableau 10. Alcaloïdes de la coca (47)

Cocaïne 1..... F = 98 °C	$C_{17}H_{21}O_4N$	1855	Goedeke (érythroxyline)	Feuilles <i>Erythroxylon</i> <i>Coca lamk</i>
Cocaïne <i>d</i> (isococaïne ou <i>d</i> - ψ -cocaïne)..... F = 46-47 °C	$C_{17}H_{21}O_4N$	1890	Liebermann et Giesel	Résidus de préparation de la cocaïne 1
Benzolyecgonine.....	$C_{16}H_{19}O_4N$, $4 H_2O$	1885	Merck	Résidus de préparation de la cocaïne 1
F = { hydratée : 86-87 °C anhydre : 195 °C				
Cinnamylecgonine..... F = 216 °C	$C_{18}H_{21}O_4N$			
Cinnamylcocaïne..... F = 121 °C	$C_{19}H_{23}O_4N$	1889	Giesel	Résidus de préparation de la cocaïne 1 (coca de Java, Pérou, Bolivie Coca de Truxillo
Truxillines (cocamines) (isatropylcocaïne)..... F α = 80 °C; β = 120 °C	$C_{38}H_{46}O_8N_2$	1887	Hesse	
Hygrine..... Liquide, E = 92-94 °C (sous 20 mm)	$C_8H_{15}ON$	1862	Lossen	Extrait de coca
Cuskhygrine..... Liquide huileux inactif E = 185 °C (sous 32 mm)	$C_{13}H_{24}ON_2$	1889	Liebermann	Coca de Cusco
Cristallise avec 3 1/2 H_2O ; F = 41-42 °C				
Tropacocaïne..... F = 49 °C	$C_{12}H_{19}O_2N$	1819 1892	Giesel Hesse	Coca de Java

cocainomanie est souvent accompagnée de morphinomanie et d'héroïnomanie. En dehors de ses propriétés anesthésiques et même analgésiques encore utilisées dans certains cas (cf. supra), elle possède des propriétés excitantes aphrodisiaques et euphorisantes. Cette molécule a donné lieu à des simplifications moléculaires tout à fait remarquables. C'est ainsi qu'en 1895, Schering a pu passer de la cocaïne aux eucaines A et B et qu'en 1904 E. Fourneau prépara, de façon plus audacieuse, la stoveïne (stove = fourneau), molécule plus dépouillée, un peu moins active que la cocaïne mais beaucoup moins toxique. En 1905, Einhorn et

Uhlfelder ont synthétisé la novocaïne, appelée maintenant procaïne, anesthésique local qui révéla des propriétés dépressives sur le cœur, qui pourraient être utiles dans le traitement des tachyarythmies si elles n'étaient pas si fugaces. On eut alors l'idée de transformer sa fonction ester en fonction amide, ce qui permit d'en prolonger l'effet et d'utiliser comme antiarythmiant le procaïnamide ainsi obtenu. Par ailleurs le chlorhydrate de procaïne freinerait certains phénomènes de sénescence et entre, à ce titre, dans la composition de médicaments utilisés en gérontologie.

La Belladone

La Belladone (*Atropa belladonna*, tableau 11), Solanacées (32, 37, 38), est une plante vivace de l'Europe qui croît dans les lieux humides jusqu'à une altitude de 1 200 mètres. Son nom systématique est une double allusion à sa toxicité et à ses propriétés mydriatiques. *Atropa* dérive d'Atropos qui était dans la mythologie grecque parmi les trois Parques maîtresses de la vie des mortels celle qui en tranchait le fil. *Belladonna* rappelle l'action dilatatrice de la plante sur la pupille (effet mydriatique) qui était utilisée par les belles italiennes des xv^e et xvi^e siècles comme un des moyens de faire ressortir leur beauté d'où en italien « bella donna » (belle dame). On utilise principalement les feuilles ou parfois les graines qui renferment notamment deux esters tropiques du tropanol stéréoisomères; l'hyoscyamine (lévogyre) isolée en 1822 par Brandes (à partir de la Jusquiame) et l'atropine (racémique) isolée en 1833 simultanément par Mein, d'une part, et Geiger et Hesse, d'autre part, et un peu de scopolamine ester tropique (I) du scopinol (alcool très voisin du tropanol puisqu'il n'en diffère que par un époxyde). (La scopolamine est par contre l'alcaloïde majeur d'une autre solanacée le *Datura stramonium*). Elle exerce sur les nerfs périphériques une action paralysante qui entraîne une diminution de l'excitabilité des nerfs sensitifs, déjà mise à profit dans la période préscientifique par les sorciers* puis les médecins pour combattre les douleurs

(névralgies, coliques néphrétiques, etc.). Ces alcaloïdes sont des antagonistes de l'acétylcholine et des autres parasymphatomimétiques. De leurs effets parasymphatomimétiques découlent la plupart de leurs propriétés au niveau des bronches (dilatation), du tube digestif (relaxation musculaire), des sécrétions (diminution), de l'œil (mydriase) mais ils agissent aussi en produisant une excitation cérébrale et, à un moindre degré, médullaire. Il est intéressant de noter que certaines espèces animales (Lapin, Chèvre, Cobaye...) résistent très bien à son action toxique et que la chair de ces animaux ayant consommé de la belladone peut être vénéreuse pour l'Homme.

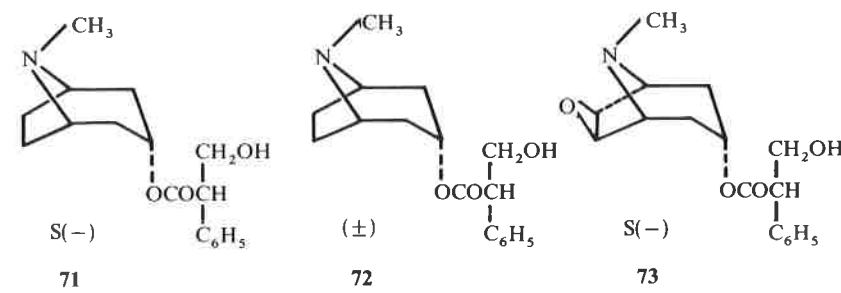
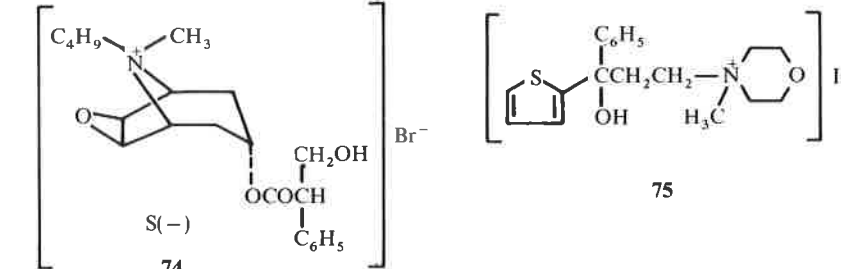
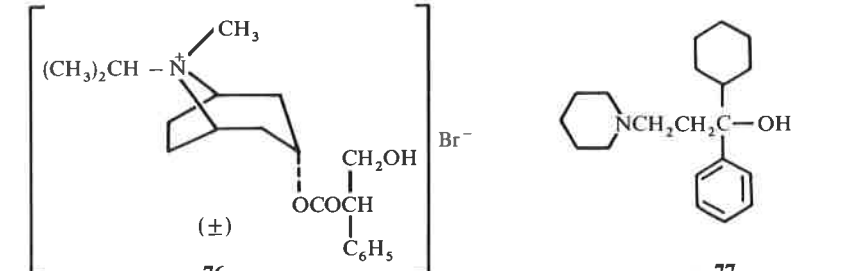
On utilise la belladone en poudre comme spasmolytique, en cigarettes antiasthmatiques, en lavements, en ovules, etc. Ses alcaloïdes entrent dans de nombreuses préparations spasmolytiques ou bronchodilatatrices, et aussi antiparkinsoniennes (par inhibition de la sécrétion des neurones cholinergiques du striatum*). A partir de leurs structures moléculaires, on a réalisé de très nombreux dérivés** actifs dans les indications des molécules mères. Les feuilles et les alcaloïdes sont au tableau A des substances vénéreuses.

* Ainsi au Moyen-âge, les sorcières qui soignaient et soulageaient par les plantes, et tout particulièrement par la belladone, s'appelaient-elles selon Michelet (50) des belladonna ou belles dames...

* Aire cérébrale impliquée dans le contrôle de la motricité.

** Cf. tableau 11, 74 = Buscopan®, 75 = Viscéralgine®, 76 = Atrovent®, 77 = Artane®, etc.

Tableau 11. Belladone.

Produits	Structures	Propriétés
<p>● Naturels</p> <p>Hyoscyamine, 71</p> <p>Atropine, 72,</p> <p>Scopolamine, 73 (ou Hyoscine)</p>	 <p>S(-) 71 (±) 72 S(-) 73</p>	<p>anticholinergique spasmolytique antiparkinsonienne</p>
<p>● Synthétiques</p> <p>N-butyl-hyoscyne (bromure), 74</p> <p>Tiémonium (iodure), 75</p>	 <p>S(-) 74 75</p>	<p>anticholinergique spasmolytique</p>
<p>Ipratropium (bromure), 76</p> <p>Trihéxyphénidyl, 77</p>	 <p>(±) 76 77</p>	<p>anticholinergique bronchodilatatrice, 76 antiparkinsonienne, 77</p>

Les Éphédra

Les Éphédra (tableau 12) : *Ephedra sinica*, *E. equisetina*, *E. vulgaris*, *E. shennungiana*, *E. thibetica*... (Gnétacées) sont employés en Chine sous le nom de Ma-Huang depuis au moins trois mille ans avant J.-C. comme antisiphilitiques, antihémorragiques, diurétiques, antirhumatismaux, antidysentériques, antibronchitiques, etc... Ces herbes vivaces à feuilles très réduites croissent dans de très nombreux pays : Chine, Europe, Algérie, Amérique du Nord (16). En général, les espèces autres que chinoises ne renferment pas beaucoup d'alcaloïdes. Hamanashi et Nagai ont retiré, en 1887 (36), du Ma-Huang un alcaloïde qu'ils nommèrent éphédrine. La présence de cette alcaloïde a été signalée dans les feuilles d'autres plantes le *Taxus baccata* (Taxacées) et le *Sida rhombifolia* (Malvacées). Cette substance possède, ainsi que ses isomères, deux carbones asymétriques, aussi peut-il exister pour chacun de ces produits six formes stéréo-isomères : deux racémiques, deux lévogyres, deux dextrogyres. L'éphédra renferme les bases suivantes (47) : *l*-éphédrine, *l*-nor-éphédrine, *d*-pseudo-éphédrine, ou *d*- ψ -éphédrine, *l*-méthyl-éphédrine, *d*-méthyl-pseudo-éphédrine, ou *d*-N-méthyl- ψ -éphédrine, *n*-*d*-pseudo-éphédrine, ou *nor-d*- ψ -éphédrine, *l*-*n*-méthyl-éphédrine ou N-méthyléphédrine. Les éphédri- nes et les pseudoéphédri- nes sont des diastéréo-isomères transformables les uns dans les autres, leurs 6 isomères ont été préparés par synthèse. La chimie de ces produits a été particulièrement bien étudiée par Fourneau dans sa remarquable monographie sur « Les aminoalcools » insérée dans le volume XII du Traité de

chimie organique, publié sous la direction de V. Grignard (20a). L'éphédrine officinale correspond au dérivé gauche naturel ($\alpha_D = -6,6^\circ$) alors que la pseudoéphédrine naturelle est dextrogyre ($\alpha_D = +52,9^\circ$). Les propriétés physiologiques de cet alcaloïde s'apparentent à celles de l'adrénaline dont la constitution chimique est très voisine. C'est un sympathomimétique imparfait car elle n'est pas antagonisée par les sympatholytiques. Elle accélère les mouvements du cœur, contracte les vaisseaux, diminue le péristaltisme intestinal, active la sécrétion des glandes, dilate la pupille, etc. Elle a une action psychoanaleptique proche de celle des amphétamines dont elle comporte le motif structural. Elle est principalement utilisée en thérapeutique, dans des indications dont certaines sont en relation avec l'usage antique de l'éphédrine, comme vasoconstricteur, tonocardiaque, bronchodilatateur, elle a sur l'adrénaline l'avantage d'être active per os. Cette molécule a donné lieu à un grand nombre de variations ayant conduit à des hypertenseurs, des hypotenseurs, des anorexigènes *. Bien que relativement peu toxique, elle est inscrite au tableau C.

On notera la dualité des activités vasculaires des dérivés synthétiques résultant d'effets opposés vis-à-vis des neurotransmetteurs sympathiques (effets agonistes ou antagonistes α et β).

* Cf. tableau 12, 84 = Novédrine[®], 85 = Aramine[®], 86 = Corbasil[®], 88 = Proclival[®], 89 = Benzédrine[®] = Ortédrine[®].

Tableau 12. Éphédra.

Produits	Structures	Propriétés
<p>• Naturels</p> <p>Éphédrine, 78 Pseudoéphédrine, 79</p>	<p>78 <i>l</i>(-) érythro (1R, 2S) 79 <i>d</i>(+) thréo (1S, 2S)</p>	<p>stimulante du système nerveux vasoconstrictrice bronchodilatatrice</p>
<p>Noréphédrine, 80 Norpseudoéphédrine, 81</p>	<p>80 <i>l</i>(-) érythro 81 <i>d</i>(+) thréo</p>	<p>hypertensive bronchodilatatrice anorexique (81)</p>
<p>N-méthyléphédrine, 82 N-méthylpseudoéphédrine, 83</p>	<p>82 <i>l</i>(-) érythro 83 <i>d</i>(+) thréo</p>	<p>bronchodilatatrice analeptique (82)</p>
<p>• Synthétiques</p> <p>Étafédrine, 84 Métaminol, 85 Corbadrine, 86</p>	<p>84 85 86</p>	<p>vasodilatatrice hypertensive</p>
<p>Buphénine, 87 Buféniode, 88</p>	<p>87 88</p>	<p>vasodilatatrice antihypertensive</p>
<p>Amphétamine, 89</p>	<p>89</p>	<p>stimulante du système nerveux central vasoconstrictrice anorexique, bronchodilatatrice</p>

Conclusion

L'intérêt de l'isolement à l'état pur des principes actifs des plantes utilisées de façon empirique depuis des siècles est double. Non seulement ils fournissent des molécules directement actives responsables des effets observés avec leur végétal d'origine mais, grâce aux progrès de la chimie organique, ils peuvent aussi servir pour la synthèse d'innombrables dérivés. Il n'est donc pas extraordinaire que beaucoup de spécialités pharmaceutiques actuelles dérivent de végétaux et que la pharmacopée française comprenne de très nombreuses plantes ou principes actifs d'origine végétale (65). Les quelques exemples rappelés ici suffisent à montrer, nous semble-

t-il, l'un des rôles importants que la Nature peut jouer dans la recherche du médicament. On aurait pu aussi trouver de très nombreux exemples plus récents empruntés cette fois au règne animal qui confirmeraient entièrement l'apport de ces sources naturelles dans la recherche thérapeutique. En effet, on doit se souvenir que de nombreuses molécules physiologiques, présentes chez les mammifères, sont à l'origine de classes thérapeutiques de première importance. Il existe, par exemple, une filiation entre la noradrénaline (que l'on rencontre également dans la peau de banane...) et certains bloqueurs de ses récepteurs α et β utilisés

contre l'hypertension, entre les stéroïdes naturels et leurs dérivés exerçant des actions hormonales précises : sexuelles, glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes. Cette filiation se retrouve aussi entre les prostaglandines naturelles dérivées d'acides gras insaturés et les prostaglandines plus stables obtenues par synthèse et utilisées comme abortifs ou synchronisants d'œstrus; et entre les peptides endogènes et leurs dérivés qui ont, déjà conduit pour quelques-uns à des applications thérapeutiques et qui représentent des champs d'investigation prometteurs. On peut également rappeler que les fermentations produites par de nombreux microorganismes (bactéries ou champignons) permettent :

- d'effectuer des réactions chimiques sélectives (hydroxylation, réductions, oxydations, alcoylations stéréospécifiques...);
- de se procurer des matières premières pour hémisynthèse (ex. : acide-6-amino pénicillanique...);
- d'obtenir des molécules directement actives (ex. : antibiotiques, vitamines...).

Les mêmes constatations sont possibles en parapharmacie (ex. : pyrèthre et pyrèthrinoides...).

Par ailleurs, on doit prêter attention au fait que les principes isolés des plantes ou des organismes animaux inférieurs sont souvent élaborés à partir de substrats et par des voies métaboliques qui peuvent présenter des analogies sinon des identités avec ceux des organismes supérieurs. On sait depuis longtemps qu'un grand nombre d'alcaloïdes dérivent d'acides aminés tels que le tryptophane et la phénylalanine, par exemple les alcaloïdes indoliques (3, 4, 5, 33, 59, 62, 63, 73). Or ces mêmes acides aminés sont aussi chez l'Homme et l'Animal les précurseurs d'amines biogènes essentielles (sérotonine, dopamine, noradrénaline, adrénaline...) susceptibles de

se combiner directement aux aldéhydes dérivant de leur propre métabolisme ou avec d'autres aldéhydes physiologiques pour former des alcaloïdes (13, 14, 23, 24, 30, 39, 45, 46, 66). En outre, le point d'impact des molécules médicamenteuses, quelle qu'en soit l'origine (extraction, hémisynthèse ou synthèse totale), est toujours la Nature, en général, sous la forme de récepteurs auxquels elles doivent s'adapter. Cette adaptation suppose que la molécule ait une certaine parenté physicochimique avec le récepteur sur lequel elle produira soit un effet analogue à celui du ligand naturel soit un effet antagoniste dont découlera l'activité.

Enfin, comme le remarque P. Potier, les réactions chimiques de la Nature sont souvent stéréospécifiques et sélectives, leur bilan énergétique est bien meilleur et elles utilisent le soleil, l'air et l'eau (61). La crise de l'énergie pourrait, comme le souligne ce même auteur, inciter le chimiste à exploiter davantage ou à mettre au point des réactions « biomimétiques ».

On peut donc penser, en dehors de toute influence écologique, que la recherche thérapeutique continuera, au moins dans ses conceptions, à scruter et à utiliser la Nature. On y trouvera des points de départ, des modèles et/ou des points d'application en prolongeant les pistes empiriques ouvertes depuis des millénaires, mais cette fois sur des bases de plus en plus scientifiques en mettant à profit les progrès considérables réalisés dans tous les domaines.

Ainsi le chimiste attiré par l'aventure passionnante mais difficile du médicament (26-28) pourra perfectionner son « art » en méditant cet aphorisme que Cicéron appliquait à l'Art il y a plus de 2 000 ans : « *animadversio naturae perperit artem* »*.

Bibliographie

- (1) A. Allais, G. Rousseau, P. Girault, J. Mathieu (chimie), M. Peterfalvi, D. Branceni, G. Azadian-Boulanger, L. Chiffot et R. Jéquier (physiologie), « Sur l'activité analgésique et anti-inflammatoire de 4-(2'-alcoyloxycarbonylphénylamino) quinoléines », *Chim. Ther.*, 1966, **1**, 65.
- (2) A. Allais, G. Rousseau, J. Meier, G. Nominé (chimie), M. Peterfalvi, R. DeRaedt, L. Chiffot, J. Benzoni et R. Fournex (pharmacologie), « Recherche de composés analgésiques non narcotiques. Étude de nouvelles (alcoyloxycarbonyl-2'-phénylamino)-4 quinoléines et de molécules apparentées », *Chim. Ther.*, 1973, **8**, 154.
- (3) A. R. Battersby, « Biosynthesis of the Indole and Colchicum alkaloids », *Pure Appl. Chem.*, 1967, **14**, 117.
- (4) A. R. Battersby, R. T. Brown, J. A. Knight, J. A. Martin and A. O. Plunkett, « Biosynthesis of the indole Alkaloid from a Monoterpene », *Chem. Comm.*, 1966, 346.
- (5) A. R. Battersby, J. C. Byrne, R. S. Kapil, J. A. Martin and T. G. Payne, « The mechanism of indole alkaloid biosynthesis », *Chem. Comm.*, 1968, 951.
- (6) K. Bizière, F. Huguet, G. Narcisse et M. Breteau, « Le thiocolchicoside, un agoniste des récepteurs gabaergiques », *Thérapie*, 1981, **36**, 95.
- (7) P. Bellet, « Le Colchicoside », *Ann. Pharm., Fr.*, 1952, **10**, 81.
- (8) J. R. Boissier, C. Euvrard et J. C. Gagnault, « Les médicaments psychotropes », *La Recherche*, 1980, **11**, 1235.
- (9) P. Bousset et H. Bonnemain, « Histoire de la Pharmacie », Édition de la Porte Verte (1977).
- (10) F. J. Cazin, « Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes et acclimatées », Asselin et Houzeau, Paris (1886).
- (11) N. C. Cohen, « Gemo, a computer program for the calculation of the preferred conformations of organic molecules », *Tetrahedron*, 1971, **27**, 789.
- (12) N. C. Cohen, P. Colin and G. Lemoine, SCRIPT « Interactive molecular geometrical treatments on the basis of computer-drawn chemical formula », *Tetrahedron*, 1981, **37**, 1711.
- (13) M. A. Collins and G. Cohen, « Tissue Catecholamines condense with acetaldehyde to form isoquinoline alkaloids », Abstracts of Papers, 156th ACS Meet. Biol., 1968, 274.
- (14) H. Corrodi und N. A. Hillarp, Fluoreszenzmethoden zur Histochemischen Sichtbarmachung von Monoaminen. 2 « Identifizierung des fluoreszierenden Produktes aus Dopamin und Formaldehyd », *Helv. Chim. Acta*, 1964, **47**, 911.
- (15) Dictionnaire universel d'histoire naturelle, Houssiaux *et al.*, Paris (1861).
- (16) Dorvault, « La nouvelle officine », Vigot frères, Paris (1955).
- (17) Dujardin-Beaumetz et E. Égasse, « Les plantes médicinales indigènes et exotiques », O. Doin, Paris (1889).
- (18) O. J. Eigsti and P. Dustin, « Colchicine in agriculture, medicine, biology and chemistry », chap. 1 The Parent Plant; The IOWA State College Press. Ames. IOWA, USA (1955).
- (19) F. A. Flückiger et D. Hanbury, « Histoire des Drogues d'origine végétale », tome I, Doin Éd., Paris (1878).
- (20) E. Fourneau, a. « Phénylméthylaminopropanols, Éphédrine et pseudo-éphédrine », (Amino-alcools) in : Traité de Chimie Organique sous la direction de V. Grignard *et al.* XII 545, Masson et Cie, Paris (1941).
- b. « Quelques aspects de la chimiothérapie », *Ann. Pharm. Fr.*, 1948, **6**, 225.
- (21) E. Fourneau et M.-M. Janot, « Les curares. Aperçu sur la chimie des curares et de quelques substances curarisantes », *Ann. pharm. Fr.*, 1949, **7**, 353.
- (22) J. P. Fourneau, « Curare et curarisants », monographie in *Encyclopaedia universalis*, à paraître dans la prochaine édition.
- (23) J. P. Fourneau, J. C. Gagnault, R. Jacquier, O. Stoven et M. Davy, « Réactions de cyclisation phénolique entre quelques (hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényl)-1 amino-2 éthanols et l'acide glyoxylique ou ses esters », *Chim. Ther.*, 1969, **4**, 67.
- (24) J. C. Gagnault, a. « Réactions de l'acide glyoxylique ou de ses esters avec les catécholamines et certains de leurs analogues synthétiques », thèse doc. Univ. (Pharmacie), Paris (1968-1969), série U n° 471; b. « Étude des réactions de l'acide glyoxylique et de ses esters avec certains amino-alcools et thiols », thèse doc. Univ. (Sciences physiques), Montpellier (1969).
- (25) J. C. Gagnault, « La pharmacochimie », monographie in *Encyclopaedia universalis Symposium*, 1980, **18**, 414.

* « *L'art est né de l'observation de la Nature.* »

- (26) J. C. Gagnault, « Le Chimiste et le Médicament », 1^{re} partie, « *L'actualité chimique* », 1980, 9 (nov.), 9.
- (27) J. C. Gagnault, « Le Chimiste et le Médicament ». II. 5 Le criblage ou screening. II. 6 Le « Drug-design », 2^e partie, « *L'actualité chimique* », 1980, 10 (déc.), 7.
- (28) J. C. Gagnault, « Le Chimiste et le Médicament », III. De la molécule active au médicament, 3^e partie, *L'actualité chimique* », Janvier 1981, 1 (janv.), 18.
- (29) J. C. Gagnault, « Actualisation chimique d'une médication plus que millénaire : Histoire de l'utilisation des plantes à Colchicine », « *L'actualité chimique* », 1981, 9 (sept.), 13.
- (30) J. C. Gagnault, D. Fréchet et L. Nédélec,
 a. « Indolylméthyl-1-tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléines et benzyl-1-tétrahydro-2,3,4,9/1H/β-carbolines formées à partir de la tryptamine et de ses dérivés », *Ann. pharm. Fr.*, 1978, 36, 401;
 b. « Indolylméthyl-1-tétrahydro-2,3,4,9/1H/β-carbolines formées à partir de la tryptamine ou de ses dérivés », *Ann. pharm. Fr.*, 1978, 36, 561.
- (31) J. C. Gagnault, « Principes de la Recherche du Médicament », ouvrage édité par Technique et Documentation, Librairie Lavoisier, Paris (1982).
- (32) G. Garnier, L. Bézanger-Beauquesne et G. Debraux, « Ressources Médicinales de la flore française », Vigot Frères (1961).
- (33) R. Goutarel, « Recherches sur quelques alcaloïdes indoliques et leurs relations avec le métabolisme du tryptophane et de la dihydroxy-phénylalanine », thèse Doc. ès sciences, Paris, 1954, 136.
- (34) A. Gubler, « Commentaires thérapeutiques du Codex Medicamentarius », J. B. Baillièrre et fils, Paris (1874).
- (35) N. J. B. G. Guibourg, Histoire Naturelle des drogues simples, VII^e éd. corrigée et augmentée par G. Planchon, tome II, famille des Colchicacées 143, J. B. Baillièrre et fils, Paris (1876).
- (36) Hamanashi et Nagai, *Ph. Zeit.*, 1887, 32, 621, 700; 1888, 33, 755.
- (37) R. Hazard, J. Cheymol, J. Lévy, J. R. Boissier et P. Lechat, « Manuel de Pharmacologie », Masson et Cie, Paris (1963).
- (38) Hazebrucq, « Les curares », Monographie in *Encyclopedia universalis*, 1980, 5, 346.
- (39) P. Holtz, K. Stock and E. Westermann, « Formation of tetrahydropapaveroline from dopamine *in vitro* », *Nature*, 1964, 203, 656.
- (40) A. Houdé, « De la Colchicine cristallisée », *C.R. Acad. Sci.*, 1884, 98, 1442.
- (41) A. Houdé, « Tubercule d'Hermodacte », in *Le Colchique et la Colchicine*, J. V. Laborde, A. Houdé, Ed. Steinheil (1887).
- (42) Hübler, *Arch. Pharm.*, 1865, 121, 193.
- (43) R. Jéquier, D. Branceni et M. Peterfalvi, « Activité antimittotique et toxicité de quelques dérivés de la colchicine et de la thiocolchicine », *Arch. int. pharmacodyn.*, 1955, 103, 243.
- (44) R. Jéquier, D. Branceni et M. Peterfalvi, « Activité antimittotique et toxicité de quelques osides de la N-désacétyl thiocolchicine », *Arch. int. pharmacodyn.*, 1958, 114, 435.
- (45) G. A. R. Johnston, « L-Dopa and pyridoxal 5-phosphate tétrahydroisoquinoline formation », *Lancet* (i), 1971, 1068.
- (46) O. Kovacs und G. Fodor, « Beitrag zur Synthese der Tetrahydroisochinolin-Alkaloide unter physiologischen Bedingungen », *Chem. Ber.*, 1951, 84, 795.
- (47) P. Lebeau, M.-M. Janot *et al.*, « Alcaloïdes », p. 2686, « Aminophénols alcools », p. 1261, in *Traité de Pharmacie chimique III*, IV Masson et Cie, Paris (1955-1956).
- (48) E. Léger, « Les alcaloïdes des quinquinas », Soc. Édit. Scientif. Paris (1896).
- (49) J. Lhoste, « Les Plantes qui guérissent » in « *Histoires de Plantes* » ouvrage à paraître aux Nouvelles éditions Baudinière en 1981 ou 1982.
- (50) J. Michelet, « La sorcière », Paris (1862) (réédition en 1959, préfacée par Barthes).
- (51) G. Moreau et P. Broto, « Autocorrelation of molecular structures; application to SAR studies », *Nouveau Journal de Chimie*, 1980, 4, 757.
- (52) J. M. Müller, E. Schlittler und H. J. Bein, Reserpin Der sedativ Wirkstoff aus « *Rauwolfia Serpentina* » Benth, *Experientia*, 1952, 8, 338.
- (53) G. Nominé, « Les voies d'approche en chimie thérapeutique » in C.R. de conférence (Montpellier, 10-12 sept. 1975), *Actualités de chimie thérapeutique 4^e série*, p. 3 (1976).
- (54) L. Oberlin, cité par A. B. Garrod in « La goutte, sa nature, son traitement et le rhumatisme goutteux », p. 426. Adrien Delahaye, Paris (1867).
- (55) R. Paris et H. Moyses, « Morphine », Monographie, *Encyclopedia universalis*, 1980, 11, 329.
- (56) P. J. Pelletier et J. Caventou, *Ann. Chim. Phys.*, 1820, 14, 69.
- (57) J.-M. Pelt, « Les plantes médicinales ont-elles un avenir ? », *Bull. Ordre des pharmaciens*, 1974, 172, 1428.
- (58) J. M. Pelt, « Les plantes médicinales : un savoir à réinventer », courrier de l'UNESCO 32^e année, p. 10, Juillet 1979.
- (59) F. Percheron, « Contribution à l'étude de quelques alcaloïdes de l'Iboga et du Voacanga (Apocynacées) », *Annales de chimie*, 1959, 305; Thèse Doc. ès Sciences (1958).
- (60) C. Plotka et R. Jéquier, le thiocolchicoside, étude pharmacologique, *Arch. int. pharmacodyn.*, 1957, 109, 386.
- (61) P. Potier, « Synthèses biomimétiques de molécules naturelles complexes », *Ann. pharm. Fr.*, 1980, 38, 407.
- (62) A. A. Qureshi and A. I. Scott, « Interconversion of *Corynanthe*, *Aspidosperma* and *Iboga* alkaloids. A model for indole alkaloid biosynthesis », *Chem. Comm.*, 1968, 945.
- (63) R. Robinson, « Eine Theorie des Mechanismus der pflanzlichen Synthese gewisser Alkaloide », *J. Chem. Soc.*, 1917, 111, 876.
- (64) R. Royer, « Lexique de chimie thérapeutique usuelle », in C.R. conf. (Montpellier, 10-12 sept. 1975), *Actualité de Chimie thérapeutique 4^e série*, 1976, 37.
- (65) S. Seroussi, « Les 100 plantes médicinales les plus précieuses », *Sciences et vie*, 1976, 707, 99.
- (66) R. J. Shah, D. D. Vaghani and J. R. Merchant, « Heterocyclic compounds I-synthesis of some isoquinoline derivatives », *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 3533.
- (67) Stoll, « in » Ratio medendi, pars tertia 229 Parissis (1787).
- (68) P. Theil, « Le Médicament », A.M.P.S., 15, rue Pomereu, Paris 16^e (1969).
- (69) R. Truhaut, G. Deysson et J. P. Fourneau, « Étude comparée de l'action mitoclasique et de la toxicité de divers dérivés aminés de la colchicine et de la désacétylcolchicine », *C.R. Acad. Sci.*, 1959, 241, 1889.
- (70) L. Velluz, G. Muller, R. Joly, G. Nominé, J. Mathieu, A. Allais, J. Warnant, J. Valls, R. Bucourt et J. Jolly, « Sur l'accès à la réserpine de synthèse et à de nouveaux dérivés du Yohimbane », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1958, 673.
- (71) L. Velluz, M. Peterfalvi et R. Jéquier, « Un clivage des effets réserpiques », *C.R. Acad. Sci.*, 1958, 247, 123.
- (72) L. Velluz et G. Muller, « La thiocolchicine III. Étude de quelques S-alcoyl-thiocolchicéines », *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 194.
- (73) E. Winterstein und M. Walter, « Untersuchungen zur Konstitutionsermittlung von Yohimbine », *Helv. Chim. Acta*, 1927, 10, 577.
- (74) A. D. Wurtz, « Dictionnaire de chimie pure et appliquée », Librairie Hachette et Cie, Paris, 1873.
- (75) M. H. Zweig, H. M. Maling and M. E. Webster, « Inhibition of sodium urate-induced rat hindpaw edema by Colchicine derivatives : correlation with antimittotic activity », *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1972, 182, 344.