

PHARMACOGNOSIE : partie 2

I. Les médicaments à base de plantes utilisés dans l'insuffisance veineuse :

- Manifestation de différents symptômes de l'insuffisance veineuse :
 - Douleurs
 - Lourdeurs
 - Gonflements des membres inférieurs
 - Apparition de varice et/ou d'hémorroïdes
 - Fragilité capillaire

Il s'agit généralement de nombreuses plantes à polyphénols (ce sont des composés possédant un noyau aromatique avec au moins un groupement **phénol**).

Les polyphénols sont répartis dans divers sous-groupes :

- **Acides phénols**
- **Flavonoïdes** (pigments spécifiques des végétaux (**jaunes/orangés**))
- **Anthocyanes** (pigments naturels rouge, bleu, violet)
- **Coumarines**
- **Tanins**



Plantes : **Hamamelis**

Drogue végétale : Feuilles séchées

Type de polyphénols : **Tanins**

Utilisation : Action toni-veineuse

Plantes : **Agrumes**

Drogue végétale : Zeste (péricarpe)

Type de polyphénols : Citroflavonoïdes

Utilisation : Daflon ®

Plantes : **Sophora Japonica**

Drogue végétale : Bouton floral

Type de polyphénols : Flavonoïdes (90% de rutine)

Utilisation : Présent dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques

Plantes : **Cassis**

Drogue végétale : **Fruits** mûrs

Type de polyphénols : Anthocyanes (pigments naturels : **rouge, bleu, violet**)

Utilisation : Amélioration de la circulation veineuse



Plantes : **Ginkgo**

Drogue végétale : Feuille

Type de polyphénols : Flavonoïdes et terpènes

Utilisation : Ginkor fort

Plantes : **Vigne rouge**
Drogue végétale : Feuille séchée
Type de polyphénols : Flavonoïdes, Anthocyanes et tanins

Plantes : **Marronnier d'Inde**
Drogue végétale : Graine
Composition : **Saponosides** triterpéniques

Plantes : **Petit houx**
Drogue végétale : Rhizome
Composition : **Saponosides** stéroïdiques

- Ces molécules sont souvent présentes sous formes d'**hétérosides**.
- Très répandus dans notre alimentation (fruits, légumes)
- Ils ont des propriétés **anti-oxydantes** et **anti-radicalaires**
- Ces molécules sont souvent choisies comme marqueurs chimiques lors du contrôle qualité de nombreuses plantes

Les plantes à tanins sont un groupe de composés polys phénoliques, les tanins étaient utilisés pour le tannage des peaux donc notamment dans l'obtention du cuir. Ils se caractérisent par leur propriété de se combiner aux protéines notamment celles de la peau, et la rendre imputrescible, donc la rendre ainsi résistante à l'abrasion, à l'eau, ou à la chaleur.

Il existe **2 groupes** pour ces composés de tanins :

- 1^{er} groupe : **tanins hydrolysables**
- 2^e groupe : **tanin condensé ou proanthocyanidols**
-

De façon générale ils ont des propriétés astringentes c'est-à-dire qu'ils **vont précipiter les glycoprotéines** avec une saveur astringente et notamment précipiter les glycoprotéines de la salive riches en proline, et lui faisant ainsi perdre son pouvoir lubrifiant.

II. Les médicaments à base de plantes utilisés dans la nervosité et les troubles mineurs du sommeil :

Plantes : **Aubépine**
Drogue végétale : Sommités fleuries
Type de polyphénols : Flavonoïdes
Utilisation : Également utilisé dans les palpitations cardiaques



Plantes : **Mélisse**
Drogue végétale : Feuilles
Type de polyphénols : Huiles essentielles (citral) + composés phénoliques
Utilisation : Également utilisé dans les troubles digestifs



Plantes : **Valériane**

Drogue végétale : Parties souterraines

Type de polyphénols : Huiles essentielles (terpènes) + valépotriates (présence obligatoire de ces 2 classes pour l'action thérapeutique)

Utilisation : /

Plantes : **Passiflore**

Drogue végétale : Parties aériennes

Type de polyphénols : Flavonoïdes, Alcaloïdes

Utilisation : /

III. Les médicaments à base de plantes utilisés comme antidépresseurs :

Plantes : **Millepertuis**

Drogue végétale : Sommités fleuries ++

Composition : Hypéricine/Hyperforine/Dérivés polyphénoliques

Utilisation : **États dépressifs transitoires légers à modérés**



⇒ Risque *d'interaction médicamenteuses* avec les antiviraux, les contraceptifs oraux

IV. Les médicaments à base de plantes utilisés dans les pathologies de la sphère digestive :

▪ Plantes hépatoprotectrices et antispasmodiques

Plantes : **Artichaut**

Drogue végétale : Extraits secs de feuilles

Composition : Acides organiques/ dérivés polyphénoliques

Utilisation : Troubles hépatobiliaires, et hypercholestérolémies, Chophytol ®

Plantes : **Fumeterre**

Drogue végétale : Parties aériennes fleuries

Composition : Alcaloïdes

Utilisation : Douleurs spasmodiques **d'origine biliaire** Oddibil®



Plantes : **Chardon Marie**

Drogue végétale : Fruits

Composition : Silymarine

Utilisation : Troubles digestifs **d'origine hépatique** – Legalon® Association avec des médicaments allopathiques



- Plantes laxatives contenant des mucilages (polysaccharides, acide alginique Alginate/gélose/ Carraghénates)

Plantes : **Fucus**

Drogue végétale : Algues ++

Mucilage : Acide alginique

Utilisation : Utilisés comme coupe faim dans les régimes hypocaloriques, et **laxatif à effet de lest++**

⇒ Les mucilages sont des composés très hydrophiles capables de capter un grand volume d'eau

- Plantes laxatives contenant des dérivés anthracéniques :

Plantes : **Bourdaine/Cascara** et **Séné**

Drogue végétale : **Écorce** et **Feuilles et fruits**

Composition : Dérivés anthracéniques, Sennosides (pour le séné)

Utilisation : **laxatif à effet stimulant++** ex : **Pursennide®**

⇒ Action très rapide en stimulant l'intestin, mais il y a de **très nombreuses interactions médicamenteuse** (chez les personnes sous diurétiques – Senokot®)

V. Exemples de médicaments à base de plantes utilisés pour les propriétés anti-inflammatoires

Plantes : **Harpagophyton (griffe du diable)**

Drogue végétale : Racines

Composition : Iridoïdes : harpagoside

Utilisation : Douleurs articulaires liées à l'arthrose

Plantes : **Saule**

Drogue végétale : Écorce

Dérivés salicylés

Utilisation : États fébriles et grippaux, douleurs articulaires

Plantes : **Reine des fleures**

Drogue végétale : Parties aériennes fleuries

Dérivés salicylés

Utilisation : États fébriles et grippaux, douleurs articulaires

Plantes : **Cassis**

Drogue végétale : **Feuilles** +

Composition : Dérivés phénoliques : proanthocyanidols

Utilisation : **Manifestations articulaires douloureuses**



VI. Exemples de médicaments à base de plantes utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

Plantes : **Prunier d'Afrique**

Droque végétale : Ecorce

Extraits **lipido stéroliques**

Utilisation : Tadenan®

Plantes : **Palmier de Floride**

Droque végétale : Fruit

Extraits **lipido stéroliques**

Utilisation : Permixon®

4. L'allopathie

- Certaines molécules utilisées en thérapeutique allopathique sont **isolées à partir de plantes**
- Les molécules isolées sont soit :
 - Utilisées **directement** après une purification
 - Utilisées après **modification** par hémisynthèse
- **L'hémisynthèse** est le fait de modifier une molécule naturelle isolée par des réactions chimiques, en vue **d'améliorer sa solubilité, diminuer sa toxicité, améliorer ou orienter son activité**

▪ Obtention de ces molécules

- **Longues et complexes**
- Extraites à partir de plantes :
 - ⇒ Isolation par des solvants appropriés : eau, alcool, solvant organique
 - ⇒ Puis **purification par des techniques de chromatographie**

▪ En terme de réglementation

Les molécules naturelles ou d'hémisynthèse de la médecine allopathique ont fait l'objet **d'évaluations pharmacologique, toxicologique, et cliniques** permettant d'obtenir leur AMM

▪ Plantes à dérivés stéroïdiques :

Plantes : **Discorées**

Droque végétale : Tubercules

Diosgénine (90%)

Utilisation : => Hémi synthèse : corticoïdes (AIS = anti inflammatoire stéroïdien) et contraceptif oraux (très utilisé de nos jours)

Plantes : **Digitale laineuse**

Droque végétale : Feuilles + Digoxine

Utilisation : Insuffisance cardiaque

Ces plantes n'ont aucune indication thérapeutique en tant que plante, mais elles sont une source qui est riche en motif chimique (grâce à l'hémi synthèse)

▪ Plantes à Lignanes (dérivés du phényl propane)

Plantes : **Podophylle**

Droque végétale : Rhizome

Etoposide (lignane d'hémisynthèse) => podophyllotoxine

Utilisation : Chimiothérapie anti cancéreuse

A. Définition : Les alcaloïdes

Ils constituent **un groupe important de molécules naturelles**. Ils sont généralement **biosynthétisés** à partir des **acides aminés**. Et existe à l'état de **sels dans la plante**.

Se sont des **métabolites secondaires** (cf. 1^{ère} partie) de structure complexe, répondant aux critères suivants :

- Composés **organiques ++**
 - De caractère **basique ++**, de part l'atome d'azote inclus dans le système hétérocycle
 - **Azotés ++**
 - Et généralement sous forme de poudre blanche.
- Beaucoup d'entre eux sont toxiques à faible dose.

Le nom des alcaloïdes se terminent souvent (PAS TOUJOURS) par « -ine ».
Précipités colorés avec les réactifs généraux des alcaloïdes

L'obtention de ces molécules tient en compte de leur **solubilité en fonction du pH** :

Milieu alcalin	Milieu acide
Insolubles dans l'eau sous forme de base	Sels solubles dans l'eau
Solubles dans les solvants organiques (solvants chlorés généralement)	

▪ Exemples de plantes à alcaloïdes

Plantes : **Pavot somnifère (Papaver somniferum) = plante herbacée**

Drogue végétale : **Opium** (Latex séché obtenu par incision des capsules vertes)

Morphine (stupéfiant) a été **isolée en 1805 par Sertünner**

Utilisation : Douleurs intenses

⇒ Hémi synthèse : codéthyline, pholcodine => antitussifs

Plantes : **Pavot somnifère**

Drogue végétale : **Opium**

Codéine (stupéfiant)

Utilisation : Antalgique, et antitussif

Plantes : **Pavot somnifère**

Drogue végétale : **Opium**

Noscapine

Utilisation : Antitussif

Plantes : **Pavot somnifère**

Drogue végétale : **Opium**

Papavérine

Utilisation : Antispasmodique digestif

Plantes : **Colchique (Colchicum autumnale) = plante herbacée**

Drogue végétale : **Graines**

Colchicine

Utilisation : Rhumatologie : traitement de la goutte, lié à l'accumulation d'acide urique dans les articulations

⇒ Hémi synthèse : Thiocolchicoside, **myorelaxant** dans les **contractures musculaires douloureuses (lombalgies, torticollis)**

Plantes : **Cocaïer (Erythroxylum coca)**

Drogue végétale : Feuille

Cocaïne (stupéfiant)

Utilisation : Anesthésique local

⇒ Hémi synthèse : lidocaïne, procaïne

Son **utilisation thérapeutique** est **limitée** aujourd'hui.

▪ Exemples de Solanacea :

Plantes : **Belladone (Atropa belladonna) pouvoir hallucinogène au Moyen-Age**

Drogue végétale : **Feuilles**

▪ Atropine : Ophtalmologie ; mydriatique

- **Scopolamine** : Patch pour le mal des transports (dispositif transdermique)

Utilisation : Manifestation spasmodiques douloureuses des voies digestives, et urinaires

Plantes : **Jusquiame (Hyoscyamus niger)** pouvoir hallucinogène au Moyen-Age

Drogue végétale : **Feuilles**

idem

Utilisation : Manifestation spasmodiques douloureuses des voies digestives, et urinaires

Plantes : **Stramoine (Datura Stramonium)**

Drogue végétale : **Feuilles**

Utilisation : Manifestation spasmodiques douloureuses des voies digestives, et urinaires

Plantes : **Quinquina (Cinchona pubescens)**

Drogue végétale : Ecorce

Alcaloïdes à noyau quinoléique

Utilisation : Quinine => Malaria ou paludisme

Quinidine : hémisynthèse : hydroquinidine => Cardiologie : troubles du rythme cardiaque

Plantes : **Perce neige**

Drogue végétale : Bulbe

Galanthamine (DCI : Galantamine)

Utilisation : Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer (inhibiteur acétylcholinestérase)

Plantes : **Pervenche de Madagascar (Catharanthus roseus)**

Drogue végétale : Feuilles

Vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine)

Hémisynthèse : vinblastine, vincristine

Vindésine, vinorelbine, vinflunine

Utilisation : chimiothérapie anti-cancéreuse

Plantes : **Camptotheca**

Drogue végétale : Écorce

Camptothécine

Hémisynthèse : Irinotécan, Topotécan

Utilisation : chimiothérapie anti-cancéreuse

5. Sources de futurs médicaments :

A ce jour, **10% des espèces végétales** de notre planète ont été étudiée sur le plan chimique, et pharmacologique

La recherche de nouveaux candidats médicaments à partir de la biodiversité végétale peut être réalisée selon démarches :

- **Ethnopharmacologie**
- **Bioprospection**

Parmi les nouveaux médicaments mis sur le marché entre 1981 et 2014, toutes maladies confondues, **33% des petites molécules sont naturelles**, ou **d'origine naturelle**. Ce pourcentage passant à **49% pour les médicaments anti-cancéreux**

A. Ethnopharmacologie :

Science **pluridisciplinaire** basée sur la **connaissance et la pratique des médecines traditionnelles**. Permet de valider l'usage traditionnel des plantes par des molécules scientifiques

Ceci est un processus très long, 10ans

Ethymologie : « *ethnos* » => « *peuple* » et « *pharmakon* » => « *remède* »

Plusieurs étapes :

- **Enquêtes de terrain** pour recenser les savoirs traditionnels auprès des thérapeutes traditionnels.
- **Études phytochimiques, pharmacologiques et toxicologiques** liées aux tests dans la pharmacopée
- En fonction des résultats, études cliniques

⇒ Création d'un vrai médicament avec obtention d'une AMM

Exemples : L'**armoise annuelle** et l'**Euphorbe des jardins**

- L'**armoise annuelle**, *Artemisia annua* est une plante qui était utilisée en médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des fièvres et des **symptômes de la malaria**
- Cette démarche ethnopharmacologie a permis à partir des **parties aériennes de la plante**, l'**isolement de l'artémisinine** qui possèdent des propriétés anti malariques.
- Des dérivés d'hémisynthèse tels que *l'arthéméter* et *l'artésunate de Na* sont actuellement utilisées dans le traitement de cette parasitose.

- L'**Euphorbe des jardins**, *Euphorbia peplus* L. est une plante herbacée annuelle des régions tempérées ou subtropicales
- Cette plante contient un **latex irritant**, traditionnellement utilisé contre les **verrues**, et **diverses lésions cutanées**
- Le latex contient des dérivés de l'ingénol
- L'ingénol-mébutate est un ester diterpénique qui a suscité beaucoup d'intérêt en dermatologie

Un gel contenant de l'ingénol-mébutate (Picato®) est utilisé dans le traitement des **kératoses actiniques**

B. La bioprospection :

⇒ Screening ou criblage systématique, ou criblage à haut débit (HTS)
Démarche consistant à **étudier**, pour une activité pharmacologique donnée, **un très grand nombre d'échantillons de plantes**
Technique complexe et chère, abandonnée car moins rentable que l'ethnopharmacologie

▪ Molécule découverte : Le taxol – paclitaxel

Molécule utilisée en chimiothérapie anti-cancéreuse

- Retrouvée dans les **écorces de l'If du Pacifique**, mais son obtention à partir de l'If est impossible en raison :
 - La concentration en taxol dans l'écorce est très faible
 - L'écorce est une matière première non renouvelable
 - Obtention par hémisynthèse à partir d'un précurseur, la 10 désacétylbaccatine III, présent dans les feuilles de **l'If européen (Taxus baccata)**
- ⇒ **Taxol = paclitaxel** et **Taxotère = Docétaxel** sont deux molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse

▪ Criblage à Haut Débit ou HTS :

Système robotisé performant

Évaluation activités *in vitro* (plaques multi-puits)
Nombreux tests, simultanément et rapidement un **très grand nombre d'extraits de plantes**

- Nécessitant de faibles quantités d'échantillons
 - A partir de 10 000 échantillons de plantes testés, une dizaine est retenue constituant des hits
 - Ces échantillons sont soumis à des purifications pour isoler les molécules bio-actives, celles qui sont isolées seront évaluées sur le plan **pharmacologique, et toxicologique**
 - Ensuite, environ **1 à 2 molécules** constituent des candidats médicaments, et feront l'objet **d'études cliniques**
- ⇒ Il faut environ **10 à 20ans** pour aboutir à la **mise sur le marché** d'un nouveau médicament
- ⇒ Cette recherche concerne également : Les insectes, les batraciens et les animaux d'origine marine

