

# PLANTES ET MÉDICAMENTS

## I. Introduction

Depuis des millénaires l'homme utilise les plantes dans différents domaines :

- ↳ pour se soigner
- ↳ pour se nourrir
- ↳ pour se vêtir

Ces utilisations ont été basées sur des traditions transmises de générations en générations, et on distingue 2 types de transmission de ces traditions :

<b>Écrite</b>	<b>Médecine savante</b> : observée au niveau de la Chine = <i>médecine chinoise</i> → à ce jour il y a des hôpitaux en Chine, où les malades sont soignés par la médecine chinoise également la <i>médecine indienne</i>
<b>Orale</b>	<b>Médecine populaire</b> : existe encore un peu en Afrique et en Amérique du Sud

Au XIXe → découverte de la chimie et de la pharmacologie, développement de la phytochimie (Phytochimie = chimie des plantes = étudier la composition chimique d'une plante).

Ces progrès ont permis :

- ☞ la recherche des molécules actives dans la plante
- ☞ l'isolement de ces molécules
- ☞ de les identifier chimiquement
- ☞ de les évaluer par des évaluations pharmacologiques

## II. Métabolisme végétal

Les végétaux sont des *organismes vivants*.

Une plante est une *usine chimique*, capable de *synthétiser des centaines de molécules*. En générale, elle synthétise 2 groupes de molécules :

### A. Métabolisme primaire : métabolites primaires

Les métabolites primaires sont des **molécules de bases**, dont la plante a besoin pour se développer, se nourrir, donc *indispensables à la vie de la plante*

- ↳ acides aminés
- ↳ sucres simples ou sucres complexes (= polysaccharides)
- ↳ acides gras ou lipides issus de ces acides gras

### B. Métabolisme secondaire : métabolites secondaires

La plante étant un organisme vivant, elle est soumise à des agressions, à des variations, et elle vit dans un environnement déterminée.

Pour cela, elle a besoin de *synthétiser des molécules spécifiques*, qui vont permettre aux plantes de **résister et de se défendre dans leur environnement**, pour **communiquer entre elles**.

La *diversité moléculaire est importante*, mais les groupes moléculaires les plus importants sont :

- ↳ Alcaloïdes
- ↳ Polyphénols
- ↳ Terpènes
- ↳ Stéroïdes

Ces métabolites secondaires, *en général*, existent dans la plante **sous forme d'hétérosides**. Hétéroside (molécule complexe) = 1 partie osidique (1 ou plusieurs sucres) + 1 partie non osidique (génine ou aglycone)

## III. Sources actuelles des médicaments

Les médicaments actuels sont de plus en plus issus de :

- ☞ la **synthèse chimique**
- ☞ la **biotechnologie**

Mais cela **n'écarte pas l'origine d'une source naturelle**, qui peut être de différentes origines :

- ↳ animales
- ↳ minérales
- ↳ végétales (++)

Les substances naturelles d'origines végétales vont soit :

- ☞ être **utilisées à l'état naturel pur**
- ☞ être **modifiées** par des méthodes de synthèse (**hémisynthèses**) en vue :
  - ↳ *d'augmenter l'activité*
  - ↳ *diminuer la toxicité*
  - ↳ *d'améliorer la solubilité*

#### ➤ Drogue végétale

On appelle drogue végétale la *partie de la plante* qui **contient principalement les molécules qui nous intéressent** (supports de l'activité) : ça peut être la feuille, l'écorce ou la plante entière.

On a aussi des **sécrétions** (= exsudats), qui sont *considérés comme drogues végétales*.

Exemples de drogues végétales :

- feuille de ginkgo
- fruit du palmier de Floride
- écorce de quinquina
- gomme arabique (sécrétion d'un acacia) : utilise dans la formulation galénique

Ces drogues végétales ou substances naturelles d'origine végétale vont être utilisés dans plusieurs domaines thérapeutiques :

<b>Homéopathie</b>	À partir d'une <b>plante</b> ou d'une <b>drogue végétale</b> , on va préparer des <u>teintures mères</u> , qui vont être <u>très diluées</u> . Cette <b>dilution poussée</b> fait qu'on va utiliser des <u>molécules à l'état de traces ou inexistantes</u> . C'est une <b>thérapeutique particulière</b> .
<b>Phytothérapie</b>	Utilise des médicaments <b>à base de plantes</b> , donc issus des plantes
<b>Aromathérapie</b>	Thérapeutique basée sur l'utilisation des <b>huiles essentielles</b>
<b>Allopathie</b>	Utilisation de <b>molécules pures</b> comme médicament
<b>Autres</b>	Parfumerie, cosmétologie, agro-alimentaire

## A. Homéopathie

Thérapeutique développée par un médecin-chimiste (Samuel Hahnemann), qui a mis au point :

- ⇒ **La loi de similitude** : toute substance qui, à dose pondérale, est capable de **provoquer des symptômes** chez un individu sain, peut à dose infinitésimale, **guérir ces mêmes symptômes** chez un individu malade (exemple : teinture mère d'Ipeca)
- ⇒ **La dose infinitésimale**

Sources de matières première : **minérale, animale et végétale**

Médicaments homéopathiques obtenus à partir de **Teintures Mères Homéopathiques (TMH)** diluées et dynamisées (agitation énergétique)

**TMH obtenues par macération au 1/10<sup>ème</sup>** = 1 partie de drogue végétale pour 9 parties d'un solvant (en générale eau+alcool, à condition que le degré alcoolique soit supérieur à 45°)

**9CH** = 9<sup>ème</sup> centésimale hahnemannienne = **9 dilutions successives au 100<sup>ème</sup>**

Une fois qu'on a ces 9CH, on va l'imprégner sur un support neutre (granules par exemple)

## B. Aromathérapie

Thérapeutique basée sur l'utilisation des huiles essentielles. Terme inventé en 1928 par René Gattefossé (pharmacien)

### 1. Huiles essentielles

C'est un produit **odorant et volatile** généralement de composition complexe.

Elle est obtenue à partir d'une matière végétale, botaniquement bien définie, soit par :

- ↳ **entraînement à la vapeur d'eau**
- ↳ un **procédé mécanique approprié sans chauffage**

Elle ne va pas se trouver dans toute la plante, elle va se concentrer uniquement dans certains organes : **cellules sécrétrice** ou les **organes sécréteurs**

Les composants majoritaires sont :

- ↳ les **monoterpènes**
- ↳ les **sesquiterpènes**

### ➤ Plantes à terpènes

Les terpènes dérivent de condensations **d'unités isoprènes (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub>**.

En fonction du nombre d'isoprène, on va distinguer **plusieurs types de terpènes**.

Exemples :

- ↳ monoterpènes : **n = 2** (menthol, linalol)
- ↳ sesquiterpènes : **n = 3** (curcumène)

### ➤ Phénols

Parfois, en dehors des terpènes, on peut trouver des plantes qui contiennent des phénols.

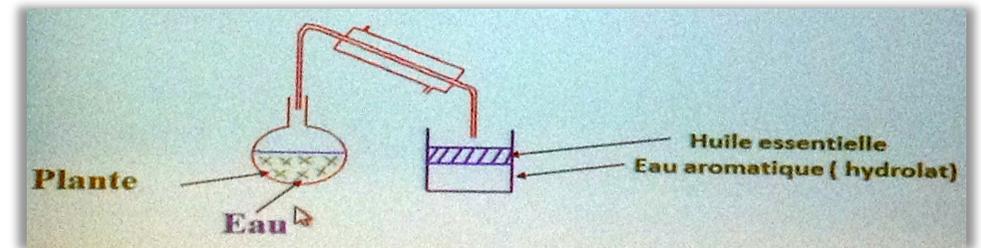
Exemple : **anis** (anéthole → cf Pastis :D), **clou de girofle** (eugénol)

### a. Obtention des Huiles Essentielles = Entraînement à la vapeur d'eau

La plante (soit à l'état frais, soit à l'état sec) va être mise en contact avec de l'eau ou séparée de l'eau, on porte l'eau à ébullition, et ce sont les **vapeurs d'eau** qui **entraînent les molécules volatiles** de l'huile essentielle.

On a ensuite un système réfrigérant qui permet la **condensation de ces vapeurs**, qui les transforment en liquides, et conduisant à **2 liquides qui se séparent** :

- ↳ en haut l'huile essentielle : plus faible densité que l'eau
- ↳ en bas l'eau aromatique



L'huile essentielle et l'eau aromatique sont toutes deux utilisées.



### b. Propriétés des Huiles Essentielles

Sont utilisées soit :

- ☞ par voie orale
- ☞ par voie locale (généralement, pas directement sur la peau)
- ☞ par inhalation

Exemples :

- ↳ antiseptiques des voies respiratoires : HE d'eucalyptus
- ↳ antispasmodique au niveau digestif : HE de menthe

Ce sont des produits **liquides** à *T ambiante*, **incolors** (ou *légèrement colorés*), visqueux, très sensibles à la lumière et à l'oxydation, **densité inférieur à l'eau**, et **peu soluble dans l'eau** mais **entraînable à la vapeur d'eau**

Elles ont donc des dates limites de conservation très courtes.

### c. Toxicité des Huiles Essentielles

15 HE ne sont vendues qu'en pharmacie, car ce sont des **HE très toxiques** : surtout celles contenant la **thuyone** (neurotoxique). Ça peut être catastrophique...

Exemple : **absinthe** riche en  $\alpha$  et  $\beta$  thuyones neurotoxiques.

De plus, tous les produits qui sont riches en eucalyptol, menthol, camphre sont **à utiliser avec prudence** (voir interdit) **chez les enfants de moins de 6 ans**, et surtout en respectant les quantités de recommandations de l'ANSM.

Ces molécules, à forte dose, provoquent des **convulsions neurologiques**

On peut avoir soit une forme :

<b>Liquide</b>	Obtention de <u>teintures</u> ou <u>d'extraits fluides</u> , par <b>extraction avec un solvant</b> , soit : <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ eau</li> <li>↳ mélange eau/alcool</li> </ul>		
<b>Solide</b>	Obtenu soit par : <ul style="list-style-type: none"> <li>☞ <b>division</b> : pour les utiliser en <u>forme tisane</u> (préparation aqueuse, instantanée obtenue par décoction ou infusion) :                             <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="border-right: 1px dashed black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seule plante</li> <li>ou</li> <li>– mélange de plantes</li> </ul> </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en sachet dosette</li> <li>ou</li> <li>– en vrac</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Exemple : mélange d'aubépine, passiflore et valériane utilisé dans les troubles du sommeil mineur</p> </li> <li>☞ <b>pulvérisation</b> : on rend la plante sous <u>forme de poudre très fine</u>, pour les mettre dans des gélules                             <p>Exemple : gélules de poudre de millepertuis, gélules de poudre de ginseng</p> </li> <li>☞ <b>extraction à partir d'un solvant</b> : on ne laisse pas sous forme liquide, on <u>évapore le solvant</u> et le transforme sous <u>forme solide</u> <p>→ on parle <u>d'extrait sec</u>, utilisé dans différentes formes galéniques (comprimés, gélules, crèmes...)</p> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seule plante</li> <li>ou</li> <li>– mélange de plantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– en sachet dosette</li> <li>ou</li> <li>– en vrac</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seule plante</li> <li>ou</li> <li>– mélange de plantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– en sachet dosette</li> <li>ou</li> <li>– en vrac</li> </ul>		

## C. Phytothérapie

Utilise des médicaments à base de plantes, dont les SA sont exclusivement soit :

- ↳ des **drogues végétales**
- ↳ des préparations **à base de drogues végétales**

En générale, en France, on va utiliser des drogues végétales inscrites à la pharmacopée européenne ou française.

### 1. Définition

Ce sont des **produits homogènes** obtenus en soumettant à des drogues végétales l'un des traitements, tel que :

- l'extraction
- la distillation
- l'expression
- le fractionnement

Ces préparations à bases de drogues végétales sont aussi appelées préparations à base de plantes.

### 2. Directives européenne

Les médicaments à base de plantes peuvent avoir deux statuts :

- ⇒ **Médicaments traditionnels à base de plantes** : enregistrement auprès de l'ANSM
  - usage depuis au moins 30 ans, dont 15 ans dans l'UE
- ⇒ **Médicaments à base de plantes d'usage médical bien établi** : AMM auprès de l'ANSM
  - usage depuis au moins 10 ans dans l'UE

### 3. Insuffisance veineuse

**Insuffisance veineuse** : douleurs ou lourdeurs qui se manifestent avec gonflement des membres inférieurs, et apparition de varices ou hémorroïdes. Quand cette pathologie se développe, on a une fragilité capillaire avec des capillaires qui éclatent.

Les médicaments ou les plantes utilisés dans cette indication : surtout les plantes à polyphénols.



### a. Plantes à polyphénols

**Phénol** = *noyau aromatique* (cycle benzylique insaturé) + *hydroxyle*

**Polyphénol** = association de *plusieurs phénols*

Il existe plusieurs sous-groupes de polyphénols : acides phénols, flavonoïdes, anthocyanes, coumarines, tanins...

#### ➤ *Hamamélis : feuilles séchées*

Arbustes originaires d'Amérique du nord. Les **feuilles séchées** qui constituent la drogue végétale.

Ces feuilles sont **riches en polyphénols** : mais les *polyphénols qui dominent* et qui sont responsables de l'action, ce sont **les tanins**

#### ➤ *Les agrumes (différentes variétés d'oranges) : zeste frais*

On va utiliser le **zeste frais**, qu'on va presser, et qui va donner un *mélange de flavonoïdes* (qui sont des Polyphénols), qu'on appelle les **citroflavonoïdes**.

Exemple : on en trouve dans le Daflon®

## 4. États dépressifs transitoires légers à modérés (= antidépresseurs)

#### ➤ *Millepertuis : sommités fleuries*

Elles contiennent *beaucoup de polyphénols* :

- **Hypéricine**
- **Hyperforine**
- **Autres dérivés polyphénoliques**

Les études cliniques montrent qu'il faut *utiliser des extraits contenant l'ensemble de ces molécules* pour avoir une **action maximale (= synergie)**.

Plante qui a **beaucoup d'interactions médicamenteuses**

## 5. Pathologies de la sphère digestive (= laxatifs)

On distingue 2 classes chimiques :

### a. Plantes laxatives contenant les mucilages

**Mucilage** : *polysaccharide* qui est issu soit :

- ↳ des **végétaux supérieurs** : tilleul, menthe...
- ↳ des **algues**

C'est surtout les algues qui constituent une source importante utilisée en médecine.

Parmi les mucilages, on a 3 groupes/types de molécules :

- ☞ **gélose**
- ☞ **carraghénates**

- ☞ **acide alginique et alginates** : molécules isolées *par extraction*, à partir des algues appelées *fucus*. Elles ont plusieurs utilisations :
  - ↳ 1 – médicament avec une action thérapeutique comme pansement gastrique et antisécrétoire (ex : Gaviscon®)
  - ↳ 2 – Laxatifs à effet de lest (vont gonfler en volume)
  - ↳ 3 – Régimes hypocaloriques : attention aux effets secondaires, car beaucoup d'iode dans les fucus → entraîne des perturbations thyroïdiennes

On *peut utiliser* ces mucilages pour la **forme galénique**.

Ces mucilages sont très utilisés en *pharmaceutique*, *cosmétologie* et *agro-alimentaire*.

Hors Programme : les glaces sont bourrées de mucilages pour maintenir l'aspect gélatineux.

### b. Plantes laxatives contenant des dérivés anthracéniques

**A utiliser avec précaution**. On a plusieurs plantes, mais on s'intéresse qu'à une seule :

#### ➤ *Séné : donne 2 drogues végétales*

Les dérivés anthracéniques, appelés *senosides pour les sénéés*, vont se trouver soit :

- ↳ dans les *feuilles*
- ↳ dans les *fruits*

**Mécanisme d'action** : c'est un **laxatif stimulant** → il va *stimuler le péristaltisme intestinal*.

Ce sont des *médicaments en vente libre*.

Risque de *créer des pathologies* :

- ☞ **maladie des laxatifs** : intestin devient résistant et il est altéré
- ☞ **empêche l'absorption des certaines vitamines** : notamment les vitamines liposolubles au niveau de l'intestin
- ☞ **interactions médicamenteuses** : cardio-vasculaires, diurétiques, pilule...

## D. Allopathie

C'est, à la différence de la phytothérapie, la médecine qui **utilise des molécules pures**, qui ont fait *l'objet d'études précliniques, clinique et pharmacologique*, et qui ont abouties à des **AMM très lourdes**.

Comme on utilise des molécules pures, on **n'utilise plus des extraits**.

Il faut que la molécule ait une **action pharmacologique très marquée par rapport à l'extrait**, plus que l'extrait. De ce fait, il faut donc procéder :

- ↳ à une *extraction classique*
- ↳ puis à un *isolement* (par des techniques chromatographiques)

Une fois la molécule obtenue, elle est **utilisée à l'état pur** ou **modifiée (par hémisynthèse)**.

**Hémisynthèse** = réactions pratiquées sur la molécule, en vue :

- ☞ *d'améliorer ou d'orienter son activité*
- ☞ *de diminuer la toxicité* (par fois uniquement ça)
- ☞ *d'augmenter sa solubilité*

## 1. Plantes à dérivés stéroïdiques

Ces plantes sont utilisées *que comme source de produits chimiques*. Ce sont des matières premières qui n'ont **aucune indication thérapeutique en tant que plante** mais qui sont une *source qui est riche en un motif chimique*, qui va servir de **modèle pour pratiquer de l'hémisynthèse**.

### ➤ Dioscorées

Ses tubercules sont **riches en diosgénine**, qui est une structure de type stéroïdiques.

Ça va servir de *modèle pour faire de l'hémisynthèse*, soit pour avoir :

- ↳ des **corticoïdes : anti-inflammatoires majeures**
- ↳ des **contraceptifs oraux**

Pourquoi pas de la synthèse totale ? → les molécules sont dures à fabriquer et ça coute très cher

## 2. Plantes à alcaloïdes

La plupart des molécules qui ont abouties à une *indication/utilisation en allopathie* appartiennent surtout à la **classe des alcaloïdes**.

Qu'est ce qu'un alcaloïde ? → C'est un *métabolite secondaire*, qui a un *double comportement* :

- ↳ **en milieu alcalin** : se transforme **en base** et devient *insoluble dans l'eau*, mais *soluble dans un solvant organique* (notamment un solvant chloré)
- ↳ **en milieu acide (faible)** : se transforme rapidement **en sel d'alcaloïde** (chlorhydrate d'alcaloïde, sulfate d'alcaloïde), et devient *très soluble dans l'eau*.

Ces propriétés permettent de les *distinguer des autres molécules* qui **contiennent des azotes**, afin de s'en servir en vue de les extraire et de les purifier.

Ce sont des molécules qui **agissent à de faibles doses** (de l'ordre du mg) et qui sont **toxiques à forte dose...**

### a. Pavot somnifère : Papaver somniferum

C'est une plante qui *va donner une capsule*. Lorsqu'on incise cette capsule, il y a un *jus laiteux épais* qui coule : c'est **l'Opium**.

### ➤ Opium : latex séché obtenu par incision des capsules

Il est très riche en différents alcaloïdes :

- ☞ **Morphine (Sertüner 1805)** : presque le seul médicament utilisé dans les *douleurs intenses* (neurologiques ou cancéreuses). Elle est utilisée sous *forme de sel à l'état naturel*. Cependant, les pharmaciens/chimistes ont voulu *modifier sa structure pour changer son activité* :
  - ↳ **Codéthyline, Pholcodine** : action *antitussive*

- ☞ **Codéine** : un *méthyle en plus* par rapport à la morphine → donne une *action antalgique et antitussive* au lieu d'une action analgésique importante

**La Morphine et la Codéine sont des stupéfiants !!!**

- ☞ **Noscapine** : antitussif

- ☞ **Papavérine** : *antispasmodique*, utilisé notamment pour les *spasmes digestifs*

### b. Colchique : colchicum autumnale

#### ➤ Graines : colchicine

La graine de colchique contient la **colchicine**, qui traite :

- ↳ la *goutte*
- ↳ la maladie périodique
- ↳ la maladie de Behçet

Par *hémisynthèse*, on a obtenu la **thiocolchicoside**, qui est un *myorelaxant*.

### c. Cocaïer : erythroxylum coca

#### ➤ Feuilles : cocaïne

Utilisée comme **anesthésique local**, mais qui n'est *plus utilisée elle même*, car elle a servi de *modèle* pour obtenir des *molécules de synthèse* très utilisés actuellement : **lidocaïne, procaïne**.

**La cocaïne est un stupéfiant !!!**

### d. Belladone : Atropa belladonna

#### ➤ Feuilles : Atropine, Scopolamine

**Toute la plante est riche en alcaloïdes**. *Les fruits sont donc toxiques* car ils contiennent ces alcaloïdes. Mais ce sont surtout les *feuilles qui en contiennent le plus*.

On trouve dans la belladone, *2 types d'alcaloïdes* :

- ↳ **atropine**
- ↳ **scopolamine**

Ils possèdent une *action antispasmodique* (digestives et urinaires) → surtout la scopolamine

Il n'y a *plus d'extraits*, on utilise **que des molécules pures**. On les utilise dans différents domaines :

- ☞ **atropine** :
  - ↳ **ophtalmologie** : mydriatique
  - ↳ **médicament d'urgence** : en forme injectable
- ☞ **scopolamine** :
  - ↳ **antispasmodique digestive**
  - ↳ **mal des transports** : dispositif transdermique

## IV. Sources futures de médicaments

### A. Ethnopharmacologie

C'est une discipline basée sur la **connaissance et la pratique** des *médecines traditionnelles*.

C'est une **science pluridisciplinaire** : botaniste, chimiste, pharmacien, médecin → qui vont tous participer pour valider l'utilisation et trouver quelle est la molécule active

Elle comporte plusieurs étapes :

- ☞ **enquêtes de terrain** : surtout en Afrique, en Amérique. Ramasser les plantes en question et faire des :
  - ↳ **études de phytochimie** : étudier la composition chimique de la plante, isoler les molécules, identifier la structure
  - ↳ **études pharmacologiques** : voir si cette molécule est active
  - ↳ **études toxicologiques** : problèmes à court et long terme
- ☞ **étude clinique**

### B. Bioprospection (= screening = criblage systématique)

On a défini une **activité pharmacologique** pour laquelle on veut un médicament (exemple : antihypertenseur) → on met au point un **modèle in-vitro robotisé**, qui va permettre de tester systématiquement les plantes n'ayant jamais été étudiées.

On ramasse différentes parties de la plante, et on fait un **criblage systématique pour chaque partie** → pour trouver les molécules actives qui correspondent à l'activité pharmacologique préalablement définie.

Exemple : à partir du **Taxus baccata**, on a isolé le 10-désacétylbaccatine III → puis par hémisynthèse, on a obtenu le **Taxol** et le **Taxotère**, qui sont utilisés dans les chimiothérapies anticancéreuses.

Cette recherche demande beaucoup d'argent, donc ce sont les industries pharmaceutiques (très riches) qui peuvent pratiquer ces méthodes.

**Intérêt** : on estime aujourd'hui que seulement 10% de la flore mondiale a été testée → il y a donc un gros potentiel.

Il faut **entre 10 et 20ans** entre la découverte et la mise sur le marché du médicament.