

## Résumé : Produits d'hémisynthèse, inspirés de substances naturelles, utilisés en thérapeutique

*Pr. Monique Tits*

Depuis toujours les hommes ont trouvé dans la nature des plantes à effet thérapeutique et ce même parmi les plantes toxiques qu'ils ont pu "dompter" grâce à leurs observations : adaptation du mode de préparation, des concentrations...

C'est à partir du 19<sup>e</sup> siècle que des pharmaciens vite rejoints par les chimistes ont commencé à isoler de nombreux alcaloïdes à effets souvent très marqués. L'ingéniosité des chercheurs ne s'est pas arrêtée à l'isolement des molécules à partir de plantes, ils ont tenté de les reproduire. Lors de ces essais, ils ont mis au point des analogues afin d'optimiser les effets thérapeutiques de la molécule naturelle : augmentation de l'activité, diminution de la toxicité, changement de solubilités pour faciliter la formulation, la biodisponibilité et également afin de pouvoir breveter plus facilement les produits créés dans les laboratoires.

Selon des données récentes l'utilité des produits naturels comme source d'inspiration de nouvelles structures thérapeutiques est toujours bien vivante et ce notamment dans le domaine du cancer.\*

Nous donnerons quelques exemples de ces substances naturelles modèles et des produits de synthèse ou d'hémisynthèse en découlant.

- **Les dérivés salicylés** de *Salix sp* et de *Filipendula ulmaria* ayant donné naissance à l'aspirine.
- **La morphine** (*Papaver somniferum* et opium) pouvant être obtenue par hémisynthèse et ses nombreux dérivés analgésiques ainsi que ses antagonistes totaux ou partiels.
- **L'atropine et la scopolamine** extraites de diverses Solanacées et leurs dérivés quaternaires permettant d'éliminer les effets centraux et de conserver uniquement les effets périphériques.
- **Le curare** dont l'étude structurale et pharmacologique des principes actifs a permis l'élaboration des paralytiques neuromusculaires utilisés en anesthésiologie.
- **Les nombreux anticancéreux** dont la vinblastine et la vincristine isolées en tellement faibles quantités du *Catharanthus roseus* que leur hémisynthèse ainsi que celle d'analogues a été mise au point à partir de 2 alcaloïdes naturels plus simples mais présents en quantités plus importantes dans la plante. Un autre anticancéreux important est le paclitaxel, isolé initialement des écorces de tronc de l'if du pacifique, *Taxus brevifolia*, dont l'espèce était menacée d'extinction. L'examen des feuilles de l'if européen, *Taxus baccata*, a permis d'isoler en relativement grande quantité un composé plus simple pouvant être aisément transformé en paclitaxel ce qui a permis de résoudre le problème de son approvisionnement et aussi d'obtenir lors des essais d'hémisynthèse, le docétaxel également très actif.
- **L'artémisinine** isolée d'une armoise chinoise, *Artemisia annua*, a inspiré l'hémisynthèse de dérivés antimalariques plus solubles (artéméter, artésunate sodique...).
- **L'acide shikimique** extrait de la badiane de Chine, *Illicium verum*, est à la base de la fabrication de l'oseltamivir ou "Tamiflu", utilisé contre le virus de la grippe.

A travers ces quelques exemples, nous tenterons de montrer l'impact majeur des substances naturelles en chimie de synthèse. Par molécules naturelles, on entend les molécules obtenues non seulement à partir de plantes mais également de micro-organismes et aussi récemment d'organismes marins de plus en plus étudiés.

Notons cependant que ces hémisynthèses sont parfois source de surprises et ont donné lieu à des produits illicites dont certains sont bien connus : le LSD -obtenu en essayant d'améliorer les propriétés des alcaloïdes de l'ergot-, l'héroïne ou diacétylmorphine présentée comme analgésique des héros...ou moins actifs que la molécule de départ (Venoruton vs rutoside)

En conclusion, la biodiversité permet de découvrir et de modifier des structures très diverses, précurseurs potentiels d'outils biologiques et de médicaments et complète ainsi l'imagination pourtant débordante des chimistes.

\*Référence : Newman D. J. and Cragg G. M *J. Nat. Prod.*, 2012, 75 (3), pp 311–335 : *Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010*