

Résumé – Molécules d'origine naturelle

I. Introduction

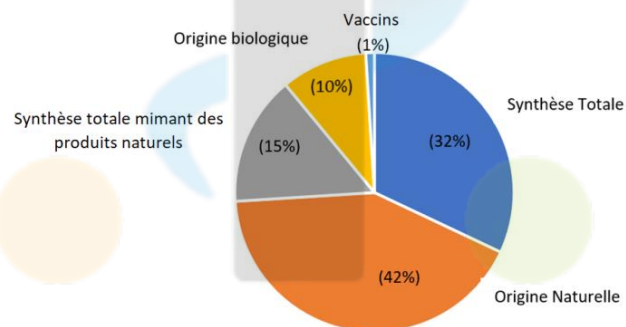
- **Hippocrate, *Corpus Hippocraticum*** : 230 plantes ;
- **Dioscoride, *De Materia Medica*** (60 ap. JC) : 600 plantes médicinales.

Trois voies sont possibles pour produire de nouvelles molécules actives :

- La **synthèse chimique** ;
- La **recherche de nouvelles molécules d'origine naturelle** ;
- L'**utilisation des techniques de biotechnologie**.

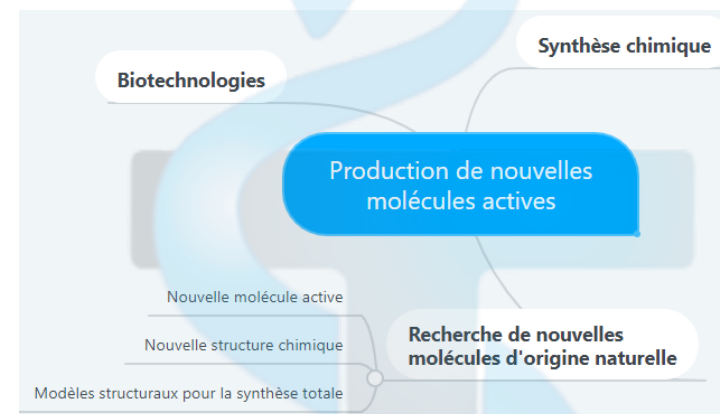
Les molécules naturelles ont une place importante :

- De **25 à 50 % des médicaments** : origine de produits naturels ;
- **1981-2006** : ≈ 50% des nouveaux médicaments = PA origine naturelle ;
- **2008** : **225 molécules d'origine naturelle** en cours de développement ;
- **1940-2006** : parmi les anticancéreux, **42 % sont des molécules d'origine naturelle**, 32% sont des molécules obtenues par synthèse totale et 15% sont issus de la synthèse totale de molécules mimant les produits naturels, c'est à dire inspirée de pharmacophores d'origine naturelle. Enfin, 10% sont d'origine biologique et 1% sont des vaccins.



Molécules anti-cancéreuses (1940-2006).

↗ régulière du nombre de brevets concernant des PA naturels.



Ressources naturelles contribuent à la recherche de nouveaux PA par 3 voies.

II. Sources de PA d'origine naturelle : végétaux

Plus de **47 000 molécules découvertes** = **20 % de la flore mondiale** → 80 % de la flore encore non étudiée = **énorme potentiel** ;

Plantes = **autotrophes** et immobiles : subissent toutes les conditions de leur environnement sans s'y soustraire → **chimie très développée** = **métabolisme secondaire très varié** : recherche de **nouveaux PA**.

Exemples :

- **Antidouleurs** : aspirine, morphine ;
- **Anticancéreux** : taxol, taxotère, vinblastine ;
- **Antipaludéens** : quinine, artémisinine ;
- **Stimulants** : caféine ;
- **Antitussifs** : codéine.

Espèce d'origine	Voie de synthèse	Molécules	Propriétés
Pervenche de Madagascar <i>Catharanthus roseus</i> Famille des <i>Apocynaceae</i>	Extraction d'alcaloïdes cytotoxiques	Vinblastine Vincristine	Initialement propriétés antidiabétiques mais extraits cytotoxiques Actuellement, propriétés anticancéreuses
	Hémisynthèse	Vinorelbine Vindésine	
If Famille des <i>Taxaceae</i>	Européen = <i>Taxus baccata</i> Hémisynthèse	Taxol	À partir de la feuille
	Du Pacifique = <i>Taxus brevifolia</i> Trop faible quantité dans l'écorce pour une prod. à grande échelle	Taxotère = Docétaxel	Anticancéreux (activité supérieure au Taxol)
		Taxol = Paclitaxel, diterpène	Écorce utilisée comme anticancéreux
Pavot somnifère <i>Papaver somniferum</i> Famille des <i>Papaveraceae</i>	Extraction	Opium = latex séché	Usage depuis l'Antiquité Propriétés soporifiques, antidouleur Production d'opium, modèle pour la synthèse d'analogues
		Morphine = alcaloïde	
		Thébaïne	Antitussif
		Codéine	
Armoise annuelle = Quinghao <i>Artemisia annua</i> Famille des <i>Asteraceae</i>	Synthèse impossible → extraction	Artémisinine	Antipaludéen : action sur le plasmodium (parasite) Utilisation en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement de la fièvre
	Hémisynthèse	Artéméthér	
		Arté-ether	
Perce neige <i>Galanthus sp</i> Famille des <i>Amaryllidaceae</i>	Synthèse totale donc pas de culture de la plante	Galanthamine = alcaloïde isoquinoléique	Toxique, franchit la BHE = anti-Alzheimer Action compétitive et réversible de l'acétylcholinestérase, amélioration de la transmission de type cholinergique (SNC)
Saule <i>Salix</i> , famille des <i>Salicaceae</i>	Extraction	Acide salicylique (Aspirine)	Antidouleur
Quinquina <i>Cinchona pubescens</i> Famille des <i>Rubiaceae</i> Arbre de la cordillère des Andes		Quinine = alcaloïde quinoléique	Antipaludéen
		Quinidine = alcaloïde quinoléique	Anti-arythmique
		Caféine	Stimulant

III. Sources de PA d'origine naturelle : animaux

Venins, toxines produites, armes chimiques de défense.

Espèce d'origine	Voie de synthèse	Molécules	Propriétés
Pancréas de bœuf ou de porc	Biotechnologies	Insuline Glucagon	Régulation de la glycémie et du diabète
Intestins de porc ou poumons de bœuf Avant : extraction de l'hypophyse de cadavres humains	Biotechnologies → évite les problèmes de contamination et de traçabilité	Héparines = polysaccharides sulfatés, 4 à 30 kDa	Anticoagulant
		Somatotropine Hormone peptidique, 191 AA	Hormone de croissance
Venins	Serpent	Tirofiban : Aggrastat®	Anticoagulant
	Serpent	Eptifibatide : Integrilin®, Peptide	Anticoagulant
	Lézard	Exenatide = analogue du glucagon	Anti-diabétique
Serpent du Brésil		Captopril = inhibiteur enzymatique	Hypertension
Insectes			Armes chimiques de défense

IV. Sources de PA d'origine naturelle : micro-organismes

- Bactéries, cyanobactéries, champignons, microalgues ;
- Colonisent **tous les biotopes**, adaptation aux conditions environnementales car **métabolisme secondaire très varié, cultivables en laboratoire** : évite un épuisement du milieu naturel ;
- **Optimisation possible** des conditions de culture ;
- Une souche peut produire plusieurs molécules différentes.

Espèce d'origine	Voie de synthèse	Molécules	Propriétés
Ergot de seigle = champignon parasite <i>Claviceps purpurea</i> , famille des Ascomycètes Déformation des grains de seigle	Extraction Hémi-synthèse	Ergotamine = alcaloïde	Ergotisme : intoxications gangréneuses et convulsives (« mal des ardents » ou « feu de Saint Antoine ») Vasoconstricteur Antimigraineux
<i>Penicillium citrinum</i>	Extraction Hémi-synthèse	Mévastatine	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Hypocholestérolémiant
<i>Aspergillus terreus</i>	Extraction Hémi-synthèse	Lovastatine	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Hypocholestérolémiant
Nouvelles molécules d'origine microbienne	Extraction		Anticancéreux

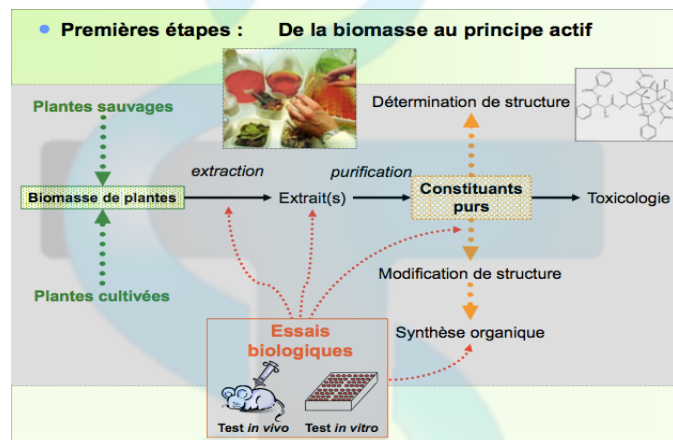
V. Sources de PA d'origine naturelle : organismes marins

- Importante **biodiversité** et **chimio-diversité** dans le milieu marin ;
- **70 %** de la surface de la Terre est recouverte par les océans ;
- Conditions de vie particulières (pH, salinité, température, lumière) : **milieu plus ou moins continu et homogène** → propriétés physiques et chimiques **originales** qui sont la source de nouvelles structures de molécules ;
- Milieu est encore **peu étudié** : **fort potentiel** de nouveautés biologiques et chimiques.

Espèce d'origine		Voie de synthèse	Molécules	Propriétés
Algues marines	Brunes <i>Laminaria sp</i> <i>Fucus sp</i> <i>Macrocystis sp</i>	Production industrielle : récolte des algues puis extraction	Polysaccharides Alginates Acide alginique	Gastro-entérologie : pansement gastrique, aide à la digestion Agroalimentaire : yaourts, flans : additifs E401, 402... Gélifiant
	Rouges <i>Chondrus crispus</i>		Polysaccharides Carraghénanes	Épaississant Liant
Micromycète marin <i>Cephalosporium acremonium</i> Famille des Ascomycètes		Synthèse totale Nombreux dérivés Souche fongique : lagune	Céphalosporine	Antibactérien Gram + ou gram -
Éponge marine <i>Cryptotethya crypta</i> Spongiaires		Synthèse totale	Arabinoside Dérivés de nucléosides	Anticancéreux Perturbe la réplication de l'ADN, inhibe la division cellulaire
			Cytarabine	Antitumoral
			Vidarabine	Antiviral
Ascidie <i>Ecteinascidia turbinata</i> Tuniciers		Extraction Hémisynthèse	Ecteinascidine-743 = Trabectedine	Anti tumoral : arrêt du cycle cellulaire, efficace dans les sarcomes des tissus mous, testé pour d'autres cancers
Cônes <i>Conus magnus</i> Mollusque marin		Extraction	Conotoxine ω -conotoxine	Toxines peptidiques Antidouleur
			Ziconotide Développé à partir des conotoxines	Inhibiteur d'un canal calcique voltage-dépendant Antidouleur , 100 à 1 000 fois plus efficace que la morphine => utilisé pour les fortes douleurs chroniques sévères + analgésie intrarachidienne

VI. De la source naturelle au médicament

A. De la biomasse au PA



De la biomasse au principe actif (quelques mois à quelques années).

- **Extraction** par eau et solvants organiques. Récolte de plantes **sauvages** ou **cultivées** ;
- **Tests d'activité** *in vitro* et *in vivo*, sur les extraits actifs ou les constituants purs. On obtient un **extrait actif** ;
- **Fractionnement, purification** par chromatographie : on isole les molécules actives pour obtenir des **constituants purs à partir des extraits** ;
- **Analyses physicochimiques** (uniquement sur les constituants purs) afin de les identifier et de déterminer leur structure ;
- **Relation structure-activité** pour identifier les éléments de structure responsables de l'activité ainsi que ceux influençant la toxicité. Cette étape permet la **mise en évidence d'une molécule chef de file** ;
- **Modifications chimiques** sur les **constituants purs** dans le but d'améliorer l'activité de la molécule et de réduire sa toxicité ;

- **Activité des produits d'hémisynthèse** ;
- **Étude de la synthèse totale** organique pour faciliter et assurer la production à grande échelle ;
- **Étude toxicologique** uniquement sur les meilleurs candidats médicaments.

Extrait : mélange complexe de molécules actives et inactives.

B. Dernières étapes : du principe actif au médicament (*x années*)

- **Étude galénique** : forme la plus adaptée ;
- **Développement pré-clinique** sur les modèles animaux (→ études de toxicologie, de pharmacologie et de pharmacocinétique) ;
- **Étude clinique** qui évalue **B/R** des médicaments + **efficacité réelle** ;
- **AMM** puis **commercialisation**.

Ces deux étapes (biomasse → PA et PA → médicament) durent au total entre 10 et 15 ans, c'est donc un processus **long et coûteux**.

VII. Stratégies de sélection des ressources naturelles

Théorie des signatures	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Émise par Paracelse : toute plante est porteuse d'un message. Mais pas une piste fiable ; ▪ Découverte de l'acide salicylique : origine de l'aspirine.
Hasard	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Observation attentive des expérimentateurs ; ▪ Découverte de la pénicilline (antibiotique) en 1928 par Alexander Fleming ; ▪ Peu rentable.
Criblage systématique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Collecte systématique (selon protocoles d'échantillonnage) et étude chimique des espèces rencontrées sur le terrain <u>sans aucun <i>a priori</i></u> et en ne tenant pas compte des savoirs ancestraux ; ▪ Tous les extraits obtenus seront soumis à un panel de tests biologiques ; ▪ Rendement inférieur à des études plus ciblées / orientées : perte de temps et d'argent → pas la méthode la plus optimale.
Ethnobotanique et ethnopharmacologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Principe : utiliser les informations provenant des médecines traditionnelles pour sélectionner des matières naturelles contenant potentiellement des molécules actives, on cible la recherche sur les organismes les plus prometteurs ; ▪ Ethnologie : étudie et décrit les usages traditionnels ; ▪ Botanique : identification et description des organismes, connaissance de la biologie et de la chimie des plantes ; ▪ Pharmacognosie : vérification du bienfondé de l'usage traditionnel par des études chimiques et recherche d'une activité biologique ; ▪ Pharmacologie : étudie le mécanisme d'action du principe d'action, selon les démarches précédemment expliquées. <p><i>Exemple – l'écorce du Quinquina était utilisée par les indiens du Pérou pour lutter contre les frissons et les tremblements. Au XVII^{ème} siècle, des missionnaires jésuites l'utilisaient contre la Malaria (= Paludisme) ce qui était très efficace. L'étude pharmaco-chimique a démontré la présence d'alcaloïdes quinoléiques : la quinine (antipaludéen) et la quinidine (antiarythmique).</i></p>
Apports de la biologie et de l'écologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Connaissance des organismes et de leur fonctionnement et observation de leur écologie → pistes pour choisir les organismes à étudier ; ▪ Découverte des molécules antifouling, insecticides, antibiotiques et antidouleurs à partir d'un mollusque marin (cône). <p>L'étude pharmaco-chimique de ces cônes a permis la découverte de toxines peptidiques, les conotoxines dont l'une a été développée en tant que médicament antidouleur, le ziconotide. Il s'agit d'un inhibiteur de canal calcique voltage dépendant qui a des propriétés antidouleur supérieures à la morphine et qui est utilisé en cas de douleurs chroniques sévères par administration intrarachidienne.</p>
Zoopharmacognosie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utiliser les informations provenant des observations du comportement alimentaire des animaux à des fins médicinales, pour sélectionner des matières naturelles à étudier chimiquement : orienter la recherche.
Chimiotaxonomie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation du classement des organismes en fonction des métabolites secondaires qu'ils produisent. <p><i>Exemple – La famille des Solanaceae est connue pour produire des alcaloïdes. Il sera donc judicieux de s'intéresser aux espèces appartenant à ces familles productrices de métabolites potentiellement intéressants.</i></p>