

Les plantes médicinales: de l'usage traditionnel aux médicaments modernes

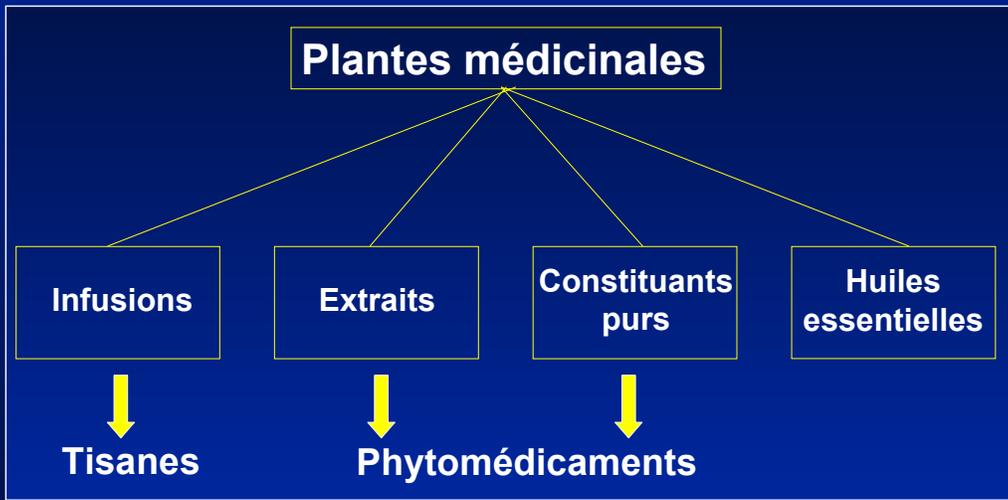
Kurt Hostettmann

Institut de Pharmacognosie et Phytochimie, Université de Lausanne, Switzerland

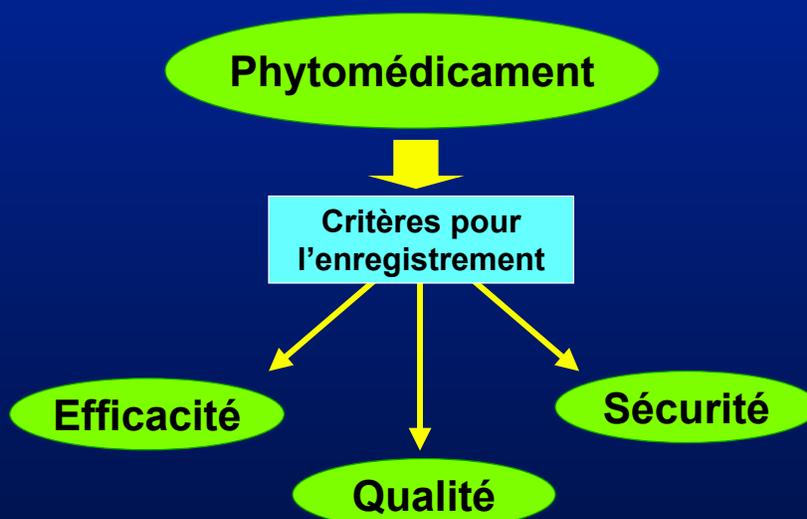
Importance des plantes médicinales

- Environ 80 % de la population mondiale se soigne exclusivement avec des plantes médicinales
- En Europe, 35 % des médicaments prescrits par les médecins sont d'origine naturelle
- Plus de 50 % des médicaments en vente libre sont à base de plantes médicinales

Formes d'utilisation des plantes médicinales



Assurance de qualité





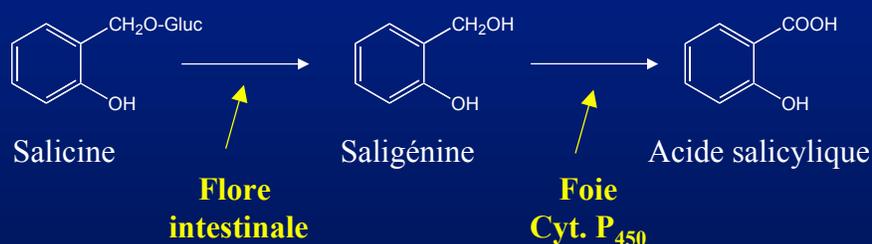
L'écorce de saule dans l'histoire

- Hippocrate (5^{ème} siècle av. J.-C.) contre les douleurs de l'accouchement
- Fait partie de l'ouvrage *De Materia Medica* de Dioscoride (1^{er} siècle de notre ère)
- Galien (2^{ème} siècle de notre ère) décrit les propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires des feuilles de saule
- Très utilisée au Moyen-Âge contre la fièvre et les douleurs

L'écorce de saule dans l'histoire

- Description détaillée de l'effet analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire de l'écorce de saule en 1763
- Isolement de la salicine en 1829
- Vers 1840, obtention de l'acide salicylique par oxydation chimique de la salicine
- L'acide salicylique, isolé pour la première fois de la reine des prés (*Filipendula ulmaria* L., Rosaceae), est le précurseur de l'aspirine

Salicine : de la prodrogue au principe actif





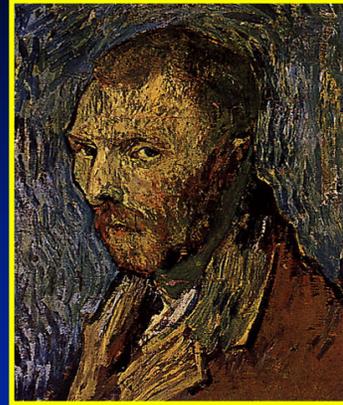
Utilisations de la digitale

- **Egypte et Rome ancienne:** diurétique et toxique
- **1785 (Withering):** diurétique pour le traitement des oedèmes
- **1799 (Ferriar):** bénéfique en cas de problèmes cardiaques
- **1890:** traitement de la folie
- **Aujourd'hui:** traitement de l'insuffisance cardiaque, sous forme de monosubstances exclusivement

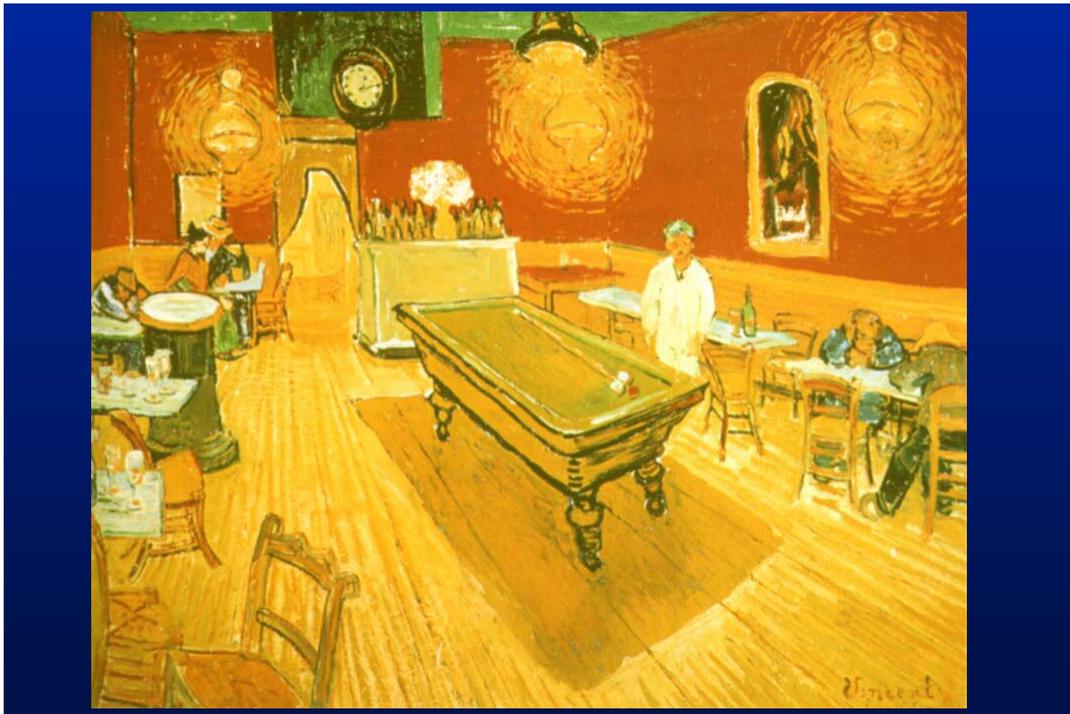
Intoxication par la digitale



Problèmes visuels
(coloration **jaune**
de la vision)



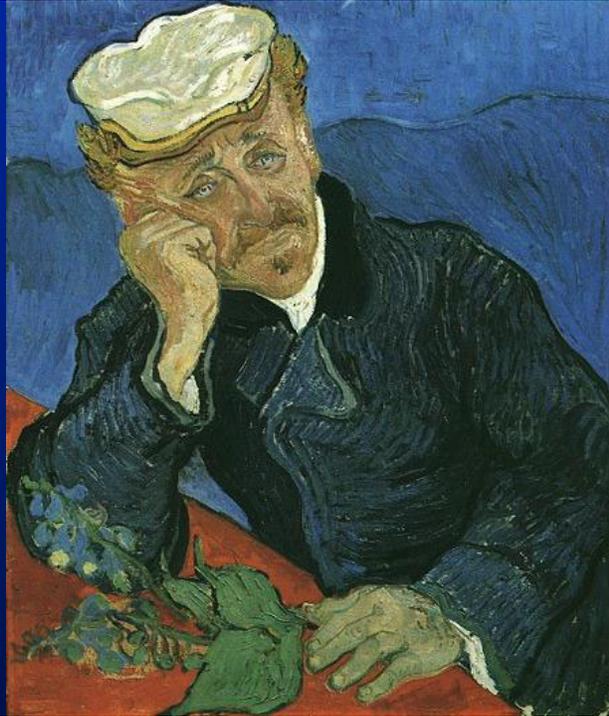
T.C. Lee, Van Gogh's vision, *Digitalis* intoxication ?,
Journal of the American Medical Association, 8, 727 (1981)



Vincent Van Gogh

Portrait du Dr.
Gachet (1890)

Musée d'Orsay
Paris



L'absinthe

- *Artemisia absinthium* L. (Asteraceae)
- Constituants principaux :
 - principes amers (lactones sesquiterpéniques) : absinthine, artabasine
 - huile essentielle : thujone, thujylalcool, sabinol comme monoterpènes principaux

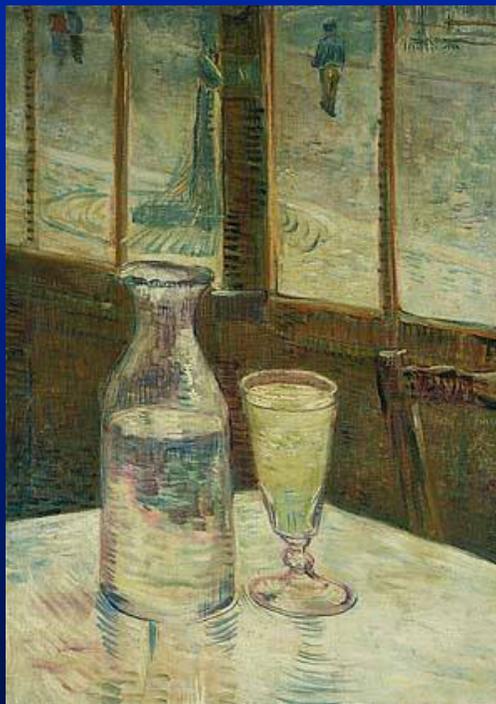


(-)-thujone

Vincent Van Gogh

La vie toujours avec
l'absinthe (1887)

Van Gogh Museum
Amsterdam



Interdiction de l'absinthe

- Entrée dans la Constitution fédérale le 5 juillet 1908 (acceptation de l'initiative populaire)
- Loi sur l'absinthe : 7 octobre 1910
- Interdiction rayée de la Constitution le 1er janvier 2000, dès lors l'interdiction est régie par :
 - LF sur les denrées alimentaires du 9.10.1992
 - Ordonnance du 1.3.1995 sur les denrées alimentaires
 - Ordonnance sur les additifs
- Teneurs en thujone légales :
 - 5 mg/kg pour les boissons à moins de 25% d'alcool
 - 10 mg/kg pour les boissons à plus de 25% d'alcool
 - 25 mg/kg dans les préparations à base de sauge
 - 35 mg/kg dans les amers







Papaver somniferum

➔ morphine → héroïne

➔ codéine

➔ papavérine



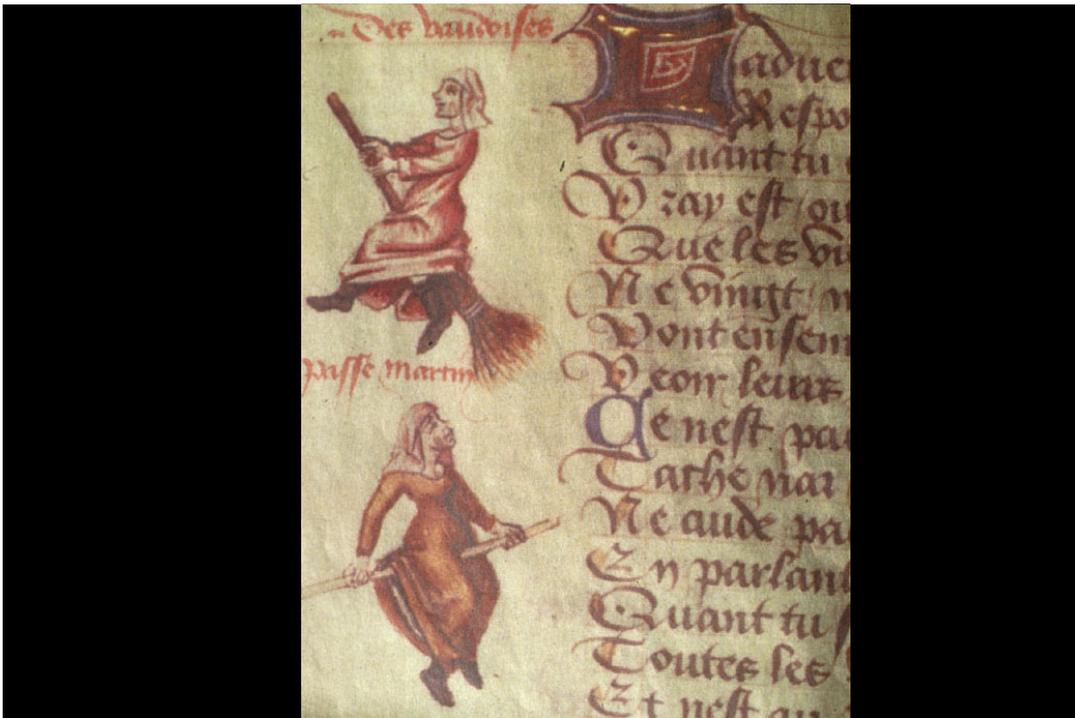
decipere facie
 lus pnciā fige
 infumma
 herba laga
 bet & faci
 nus' delon
 te sua pti
 herbacue
 mox ue
 cū tibi fuerit
 restatē hoc
 nib; integra
 cū suū mam
 uitrā repo
 eum aduen
 cessita
 bus sic facies.

uicē anganum siue
 re grandē cui ligabis
 te funē nouū de quo
 ta ē ita ut se in com
 es quasi muscipule ge
 ge tunc demū uirtu
 ca erigit se statim
 llet
 ro
 data in po
 est in ma
 statim folio
 pu lam
 nis &
 eruit ne
 ces homi

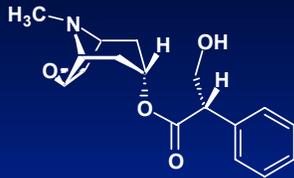
ABCA FIS BOLDREO



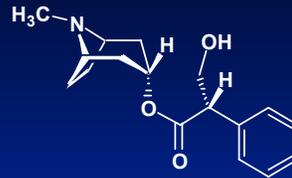




Alcaloïdes du tropane



(-)-scopolamine



(-)-hyoscyamine
atropine (mél. racémique)

présents dans tous les organes de ces
Solanaceae (0.08 - 0.9%)





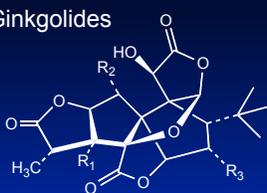
**Intoxications par la stramoine odorante
(Angel's trumpet)
(*Datura suaveolens*)**

- 1996 : 57 cas à Munich (90% des intoxiqués ont moins de 18 ans)
- 23 juillet 1998 : 8 cas à Zurich (mort d'une jeune femme de 20 ans)
- 26 juillet 1998 : 1 cas à Berne

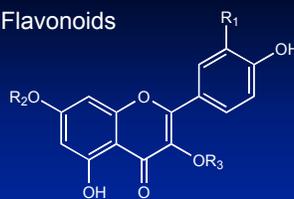
Ginkgo biloba
(Ginkgoaceae)



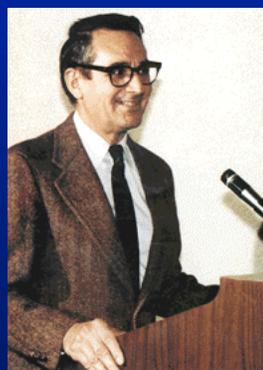
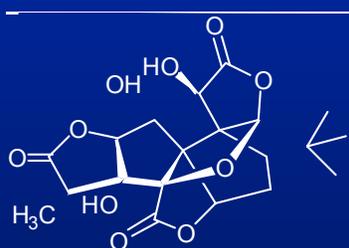
Ginkgolides



Flavonoids



Synthesis of ginkgolide B



The Nobel Prize in Chemistry 1990

The Royal Swedish Academy of Sciences has awarded this year's Nobel Prize in Chemistry to
Elias J. Corey

Harvard University, Cambridge, MA, USA

for his development of the theory and methodology of organic synthesis.



Ginkgo biloba tree

Resistant to



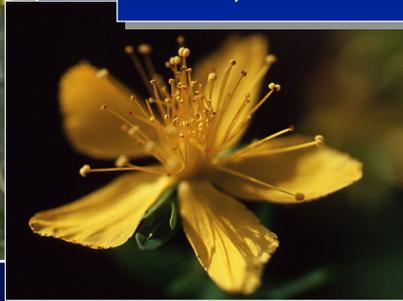
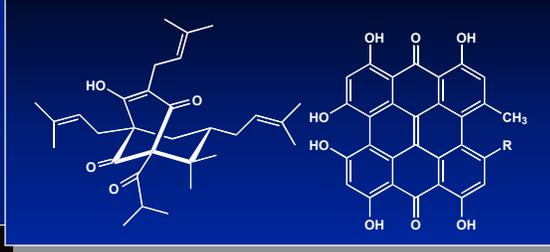
- air pollution
- low temperature ($< -20^{\circ}\text{C}$)
- fungal attack
- viral attack
- Insects
- fire
- radiation

(survived to the atomic
bomb of Hisroshima)





Hypericum perforatum (Hypericaceae)



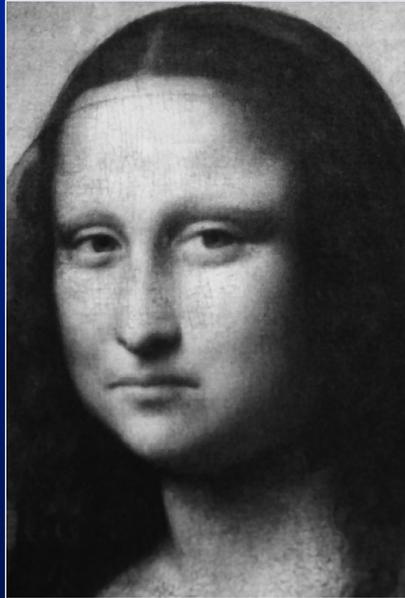
Prozac au naturel

C'est une plante aux fleurs jaunes qui pousse dans tous les parcs publics. Vulgairement baptisé « herbe de Saint-Jean », le millepertuis est devenu en Allemagne l'un des antidépresseurs les plus utilisés : trois fois plus prescrit que le Prozac, remboursé par les caisses d'assurance-maladie, il connaît, sous forme de pilules ou de dragées, une carrière fulgurante outre-Rhin, après avoir été longtemps considéré comme un remède de bonne femme. Utilisée depuis des siècles en baume pour guérir les blessures et réduire les hématomes, l'herbe de Saint-Jean aurait en effet des vertus thérapeutiques contre la dépression.

« Les extraits de plantes ne sont

ou modérées et provoqueraient des effets secondaires moins nombreux et moins forts que ceux des antidépresseurs traditionnels. Par exemple, des maux d'estomac et une hypersensibilité au soleil. Mieux que le Prozac, donc ? En tout cas aussi bien, si l'on en croit Walter Müller, directeur du laboratoire de pharmacologie de l'université de Francfort, qui vient de publier dans la revue *Pharmacopsychiatry* les résultats de ses propres recherches menées depuis deux ans : l'herbe de Saint-Jean déclenche dans les cellules du cerveau des mécanismes si-





Millepertuis et interactions médicamenteuses

interactions par induction enzymatique, par exemple avec :

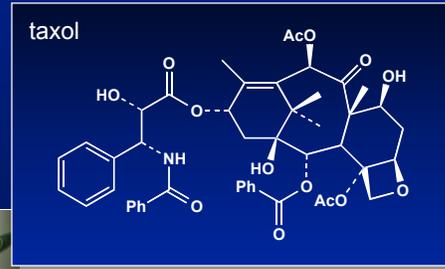
- la **ciclosporine** → \ taux plasmatiques
rejet de greffe
- les **anticoagulants oraux** → \ taux plasmatiques
- les **contraceptifs oraux** → risque de grossesse
- l'**indinavir** (anti-HIV) → échec thérapeutique
résistance

Bon *et al.* (1999) *JSPH* **137**, 537-538.
Ernst (2000) *Lancet* **354**, 2014-2016.

Piscitelli *et al.* (2000) *Lancet* **355**, 547-548.
Ruschitzka *et al.* (2000) *Lancet* **355**, 548-549.



Taxus baccata (Taxaceae)



Taxol

Taxus brevifolia (if du Pacifique)

10'000 Kg d'écorces → 1 Kg taxol

Taxus baccata (if européen)

3'000 Kg d'aiguilles → 1 Kg taxol



Bataille de Crecy, 26 août 1346



**Artemisia annua
(Asteraceae)**



Registered antimalarial medicines



Paluther®



Association in Riamet® and Co-artem®

Galanthus nivalis
(Amaryllidaceae)



Production de la galanthamine



- Extraction à partir des bulbes de jonquilles (*Narcissus* sp.)
- Extraction acide/base & recristallisation
- 1kg de galanthamine est produit à partir de 5000 kg de bulbes
- Une voie synthétique existe



CONFUSION MORTELLE

**ELLE CROYAIT CUEILLIR
DE L'AIL DES OURS,
ELLE S'EMPOISONNE
AVEC DES COLCHIQUES**

LES PLANTES PEUVENT ÊTRE DANGEREUSES PAGES 2-3

Le Matin 9 avril 2002

LAGIQUE MÉPRISE Croyant manger de l'ail des ours, une Zurichoise avale des feuilles de colchique qui contiennent un poison extrêmement puissant



AIL DES OURS
La plante, comestible, se développe au printemps. Les feuilles, souples, dégagent une odeur d'ail lorsqu'on les froisse. Elle ne fleurit que plus tard dans la saison.

ELLE CONFOND CES DEUX PLANTES: ELLE MEURT



COLCHIQUE
Le feuillage de cette plante très toxique apparaît au printemps. Les feuilles, pointues, sont rigides. Elle fleurit en automne lorsque le feuillage n'est pas développé.

des ours cueillent souvent eux-mêmes l'ail des ours. L'ail des ours est une plante qui contient un alcaloïde qui peut représenter un danger pour la santé. En cas de...

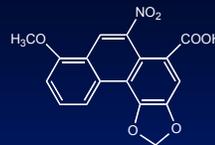


Peter Paul Rubens (1577-1640).
The Union of Earth and Water. c.1618. Oil on canvas. The Hermitage, St. Petersburg, Russia.

Severe intoxications due to slimming regimens containing Chinese herbs



« L'Express », November 2000

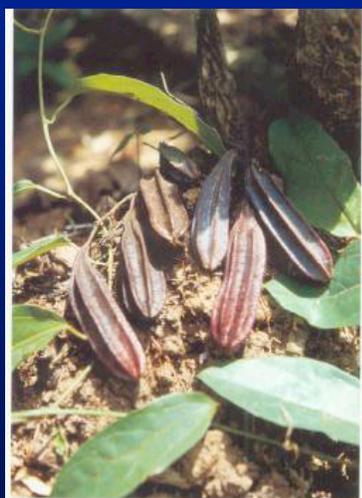


aristolochic acid I

- 1990s : over 100 cases of intoxications (end-stage renal insufficiency) in Belgium due to commercialised preparations based on Chinese herbs
- October 2000: death of a patient in Nice (end-stage renal failure)
- confusion between *Aristolochia fangchi* and *Stephania tetrandra* due to their similar Chinese names
- evidence for the mutagenicity, nephrotoxicity and carcinogenicity of aristolochic acid

Stengel B, Jones E. End-stage renal insufficiency associated with Chinese herbal consumption in France. *Nephrologie*. 19:15-20, 1998
Vanherweghem JL. et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*. 341: 387-91, 1993

confusion between *Aristolochia fangchi* and *Stephania tetrandra* due to their similar Chinese names



Aristolochia fangchi

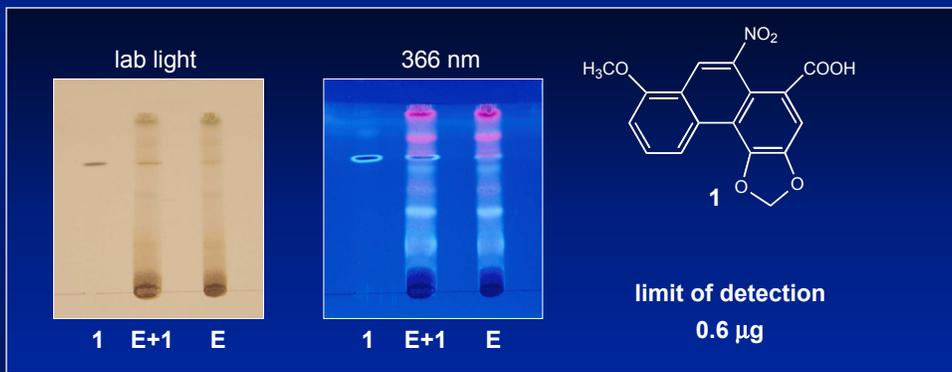
http://www.whiob.ac.cn/cbiswh1/qdbh/bhcs/bhcs_img/gl_3.jpg



Stephania tetrandra

<http://china.tyfo.com/int/art/medicine/pictures/stephania-tetrandra.jpg>

Rapid detection of aristolochic acid in plant preparations by thin layer chromatography



E = MeOH extract of *Aristolochia acuminata* (leaves)

Eluant : CHCl₃ / MeOH / acetic acid 75 : 20 : 5

Revelation : 0.5 % diphenylamine in H₂SO₄ followed by 10 min at 100°C

Stupéfiants d'origine naturelle interdits

- **Le cannabis**, sa résine et ses constituants psychotropes (THC)
- **La coca**, ses feuilles et ses constituants (cocaïne, ecgonine)
- **Le pavot**, l'opium et les substances dérivées (morphine, héroïne)
- **Le khat**, ses feuilles et ses constituants (cathinone)
- **Les champignons** des genres *Psilocybe*, *Conocybe*, *Panaeolus* et *Stropharia* et leurs constituants (psilocine et psilocybine)
- **Les cactus hallucinogènes** (peyotl, cactus de San Pedro) : mescaline
- **L'ibogaïne**
- **Le LSD**

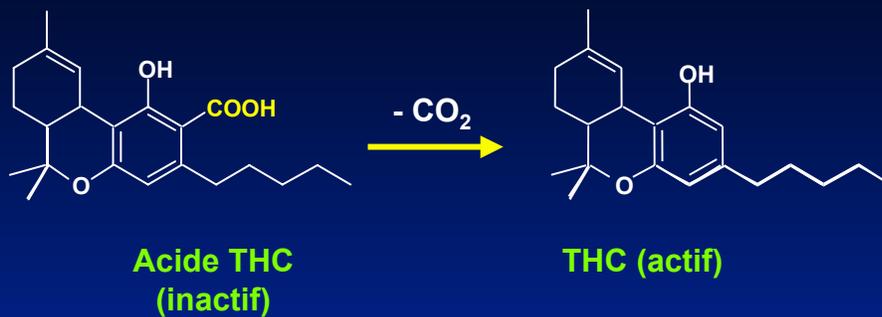


Chanvre ou *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae)

- **6000 av. J.-C.** : utilisation des fibres (cordes, vêtements)
- **5500 av. J.-C.** : utilisation des graines et de l'huile en alimentation
- **1er siècle après J.-C.** : propriétés analgésiques (Dioscoride)
- **1090** : secte des *haschischin* (mangeurs de haschisch)
- **1798** : Napoléon interdit la consommation du cannabis



Constituants du cannabis



- Limite de la teneur en THC : 0,3 %

Mise en évidence du cannabis et du THC

- Analyse microscopique (poils caractéristiques)



- Utilisation de chiens dressés (⇒ 1 mg de caryophyllène époxyde -> 1 g de haschisch dans une valise)
- Méthodes chromatographiques : analyse de l'urine (dérivés du THC décelables une semaine après la consommation d'un *joint*)

Pourquoi les cochons recherchent-ils les truffes (*Tuber melanosporum*)?



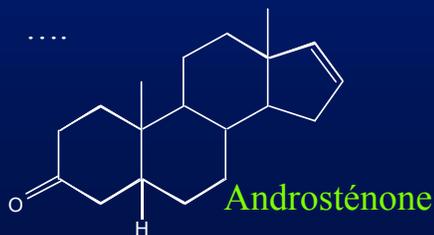
Cochons et truffes (*Tuber melanosporum*)

- Le 5α -androst-16-en- 3α -ol est synthétisé dans les testicules du verrat et transféré dans leur salive
- Cette hormone attire et excite les truies
- Le 5α -androst-16-en- 3α -ol se trouve dans les truffes (une truffe noire du Périgord en contient env. 60 ng/g)
- Les truies peuvent détecter les truffes jusqu'à 1 m sous terre!

Claus et al. (1981) *Experientia*, 37, 1178

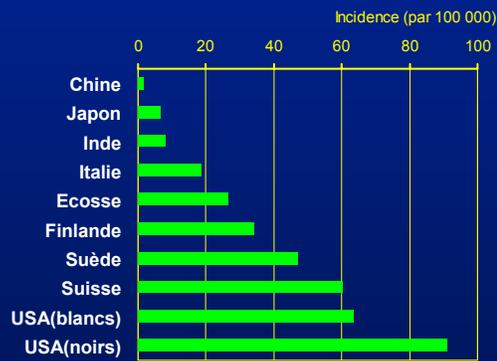
Hormones sexuelles mâles dans la nature

Pinaceae	<i>Pinus</i> sp. (graines)	testostérone
Apiaceae	<i>Apium graveolens</i> L.	androsténone
	<i>Pastinaca sativa</i> L.	androsténone
Truffe noire	<i>Tuber melanosporum</i> Vitt.	androsténol

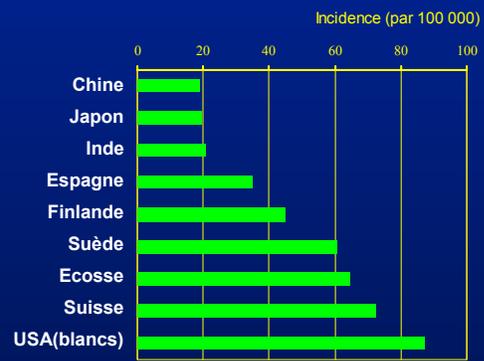




Etudes épidémiologiques



Incidence du cancer de la prostate



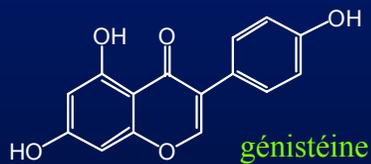
Incidence du cancer du sein

Parkin et al., Cancer Incidence in Five Continents, VI (1992)



Composition chimique du soja

- 15-25% de glucides, 35-40% de protéines, 15-20% de lipides
- Présence de saponines
- Isoflavones: la plupart sous forme de glycosides de la **génistéine**, de la **daïdzéine**, de la glycitéine
- Coumestrol en faibles quantités





L'amanite tue-mouches

***Amanita muscaria* Hooker (Agaricaceae)**

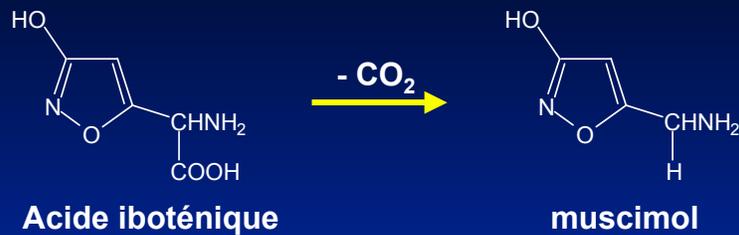
- **1730** : utilisation en Sibérie (consommation de l'urine des personnes qui ont ingéré le champignon)
- **1953** : isolement de la muscarine par Eugster
- **1964** : isolement de l'acide iboténique par le japonais Takemoto (ibo tengu take)

L'amanite tue-mouches

Amanita muscaria Hooker (Agaricaceae)

- **Par voie orale** : hallucinations, mais troubles gastro-intestinaux sévères
- **Fumé** : moins de troubles gastro-intestinaux, mais effets hallucinogènes moins intenses
- **Urine de consommateurs de champignons par voie orale** : peu de troubles gastro-intestinaux, effets hallucinogènes intenses

L'amanite tue-mouches





Crapauds hallucinogènes

- *Bufo alvarius* et *Bufo marinus* : sécrétions de la peau
⇒ dérivés de la *N,N*-diméthyltryptamine (structure proche de celle de la psilocine)
- Voie orale (léchage du crapaud) ⇒ hallucinations, mais troubles gastro-intestinaux sérieux
- Fumé : pas de troubles gastro-intestinaux



Le léchage de certains crapauds peut être mortel !
(substances cardiotoniques)



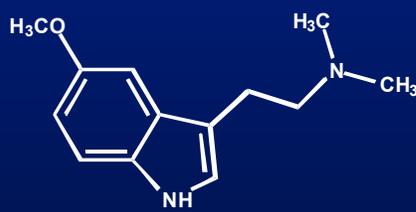
N,N-diméthyltryptamine



psilocine



bufoténine

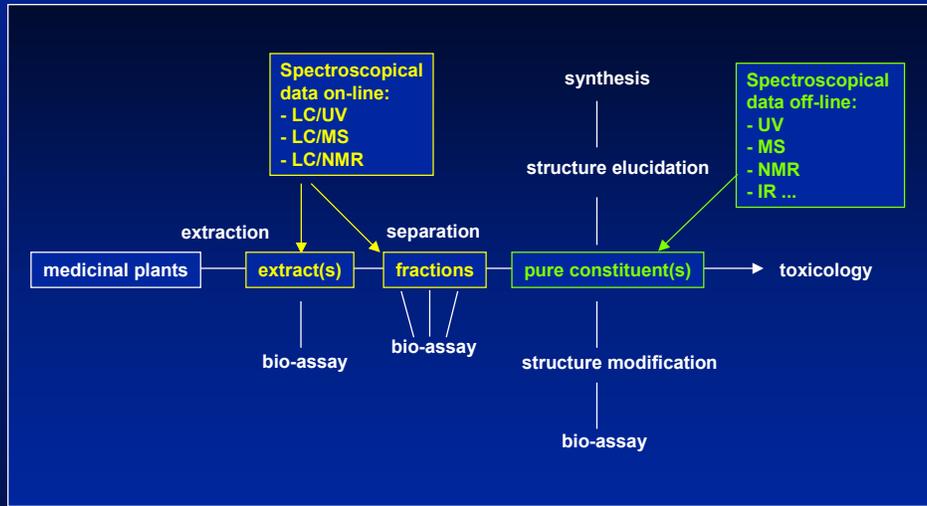


5-méthylbufoténine

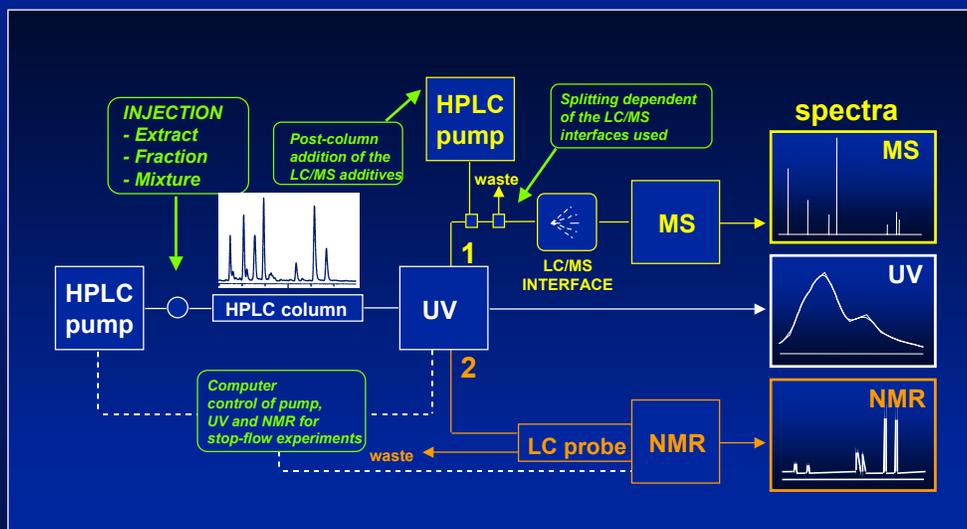
Plants: an unexplored source of chemical entities

- Over 350'000 species of higher plants have been identified
- Only 10% have been investigated from a phytochemical and pharmacological point of view
- One plant can contain up to several thousand secondary metabolites

Procedure for obtaining the active principles from plants



General setup for LC/UV/MS and LC/NMR analyses

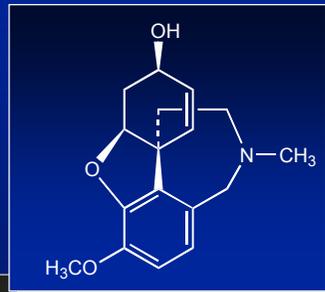


Targets for bioassay

- **Lower organisms**
 - microorganisms, insects, crustaceans, molluscs
- **Isolated subcellular systems**
 - enzymes receptors, organelles
- **Cultured cells**
 - human or animal origin
- **Isolated organs of vertebrates**
- **Whole animals**

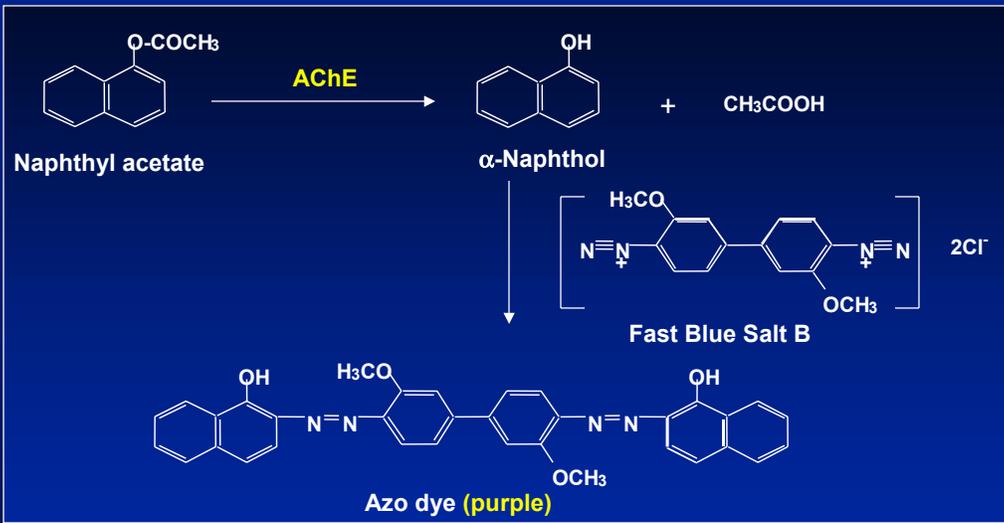
Galanthamine

- **New drug used for the treatment of Alzheimer disease**
- **Isolated in the mid 50's from different *Galanthus* spp. (Amaryllidaceae)**
- **Inhibitor of acetylcholinesterase**
- **Improves cholinergic transmission**



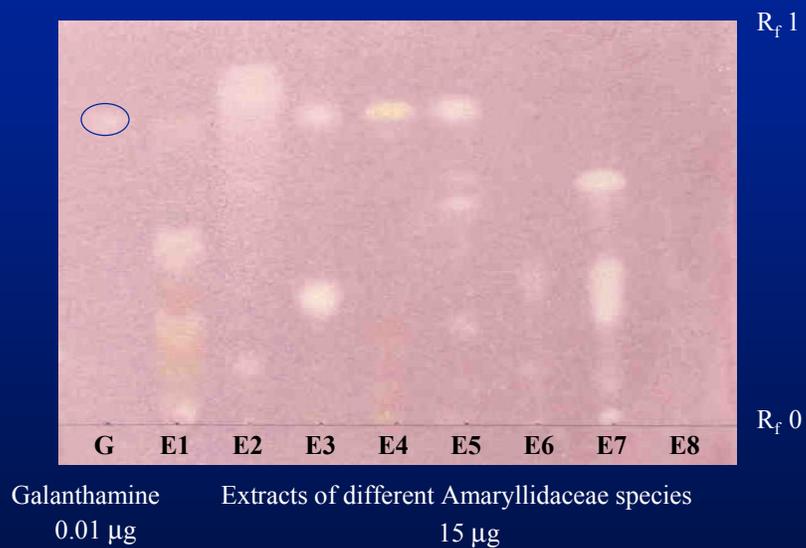
Galanthus nivalis

TLC detection of acetylcholinesterase inhibitors - reaction scheme



A. Marston, J. Kissling, K. Hostettmann (2002) *Phytochem. Anal.* 13, 51-54

Inhibition of acetylcholinesterase on TLC plates



***Plants have always been and
always will be a source of
our medicines***