

II. Les opérations de synthèse**II.1 Les sources de principes actifs****II.1.1) ORIGINE BIOLOGIQUE :****A) Origine végétale :**

L'utilisation des plantes en thérapeutique s'appelle la **phytothérapie**. A l'heure actuelle 60 % des médicaments sont entièrement d'origine végétale et 20 % le sont en partie.

La partie d'un végétal récolté à des fins thérapeutiques est appelée **drogue végétale** et on doit préciser son moment de récolte ainsi que son état (frais ou sec).

On distingue les plantes entières ou parties de plantes et les principes actifs issus de végétaux qui seront :

- **les alcaloïdes** : substances organiques azotées telles que la quinine extraite du quinquina et la morphine extraite du pavot.
- **les hétérosides** : substances formées d'une partie sucrée et d'une partie non sucrée appelée génine ou aglycone telles que la digitaline extraite de la digitale.

B) Origine animale :

L'utilisation d'organes, de glandes, de tissus humains ou animaux en thérapeutique s'appelle l'**opothérapie**. Par précaution ces produits sont obtenus actuellement par génie génétique ou par synthèse chimique afin de prévenir le risque de contamination par des prions.

C) Origine microbiologique :

Certains principes actifs sont extraits de micro organismes, pour les vaccins par exemple, et certains micro organismes sécrètent des substances utilisées en thérapeutique : c'est le cas des antibiotiques.

II.1.2) ORIGINE MINERALE :

L'utilisation des minéraux en thérapeutique est très ancienne et est apparue avant l'existence de la chimie moderne. On distingue les produits naturels purifiés comme le soufre, l'eau,

l'argile et le talc ; des produits obtenus par des réactions de chimie minérale comme le bicarbonate de sodium.

II.1.3) ORIGINE SYNTHETIQUE :

A) La biosynthèse :

Le principe actif d'origine biologique est reproduit par synthèse soit par économie, soit par sécurité.

B) L'hémisynthèse :

Dans ce cas les substances naturelles sont modifiées chimiquement pour augmenter leur activité et pour diminuer leurs effets secondaires.

C) La synthèse totale :

Ce sont des principes actifs créés de manière entièrement synthétique car ils n'existent pas à l'état naturel.

II.1.4) ORIGINE BIOTECHNOLOGIQUE :

C'est une technique très élaborée basée sur le génie génétique et le but est d'isoler des cellules vivantes et de leur faire produire des substances d'intérêt thérapeutique.

Les ordres sont donnés à la cellule productrice sous forme d'ADN reconstitué.

II.2 Les méthodes d'obtention des substances naturelles

Les médicaments à base de plantes vont des formes simples, tisanes, gélules contenant des poudres de plantes, proposées en phytothérapie, aux formes plus élaborées dans lesquelles un extrait végétal purifié ou une molécule pure isolée d'une plante entrent comme « actif » du médicament, désigné alors comme phytomédicament.

De nombreux principes actifs sont toujours extraits des plantes, voire des microorganismes, car même si leur synthèse est possible, celle-ci demeure un exploit scientifique en laboratoire

et n'est pas forcément rentable économiquement. La ressource biologique demeure souvent nécessaire comme matière première entrant dans la production du médicament. Mais de plus en plus, la molécule naturelle isolée sert de « prototype » au médicament commercialisé qui est ensuite produit par synthèse chimique. La ressource naturelle disparaît alors du mode de fabrication du médicament. Un bon exemple en est l'aspirine, obtenue par synthèse chimique dérivée d'un produit naturel,

Trois principales modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique:

- **Plantes entières ou parties de plantes : Drogues végétales**

Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.

- **Préparations à base de plantes : préparations extractives**

Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).

Procédés de dissolution extractive en *fonction des conditions* opératoires : nom des produits obtenus

♦ **LES TISANES**

Macération: contact entre drogue + eau potable à température ambiante ou à froid pendant une durée appréciable, de 30 min à plusieurs h (4 h)

Digestion: contact entre drogue + eau potable à température supérieure à l'ambiante (25 °C), mais inférieure à la température d'ébullition pendant 1 h à 15 h.

Décoction: Contact drogue + Eau , maintenir à ébullition pendant un certain temps, de quelques minutes à plusieurs heures.

Infusion: Verser de l'eau bouillante sur la drogue et laisser en contact. infusion = macération à chaud pendant un temps court...

Lixiviation ou percolation: faire traverser lentement la drogue végétale pulvérisée (broyée) de haut en bas par le solvant froid qui entraîne les substances à extraire.

♦ LES NEBULISATS

Ce sont des *extraits secs* pulvérulents obtenus par un procédé particulier appelé **nébulisation** ou **atomisation**.

Le procédé consiste à disperser la solution extractive sous la forme de fines gouttelettes ou de brouillard dans une enceinte traversée par un courant gazeux très chaud (150 à 200 °C). Les fines gouttelettes sont séchées instantanément pour donner une poudre.

- Caractéristiques physiques d'un nébulisat:
 - Faible densité, poudre très légère
 - Volume spécifique très élevé
 - Poudre très hygroscopique

♦ LES HUILES ESSENTIELLES (HE)

- Liquides de composition complexe, volatils, aromatiques (odorants), contenus dans les plantes à essence.
- Les essences sont libérées de la plante sous l'action de la vapeur et de la chaleur.
- Liquides mobiles, très peu denses, en général de densité < à celle de l'eau
- Ils sont facilement miscibles aux liquides apolaires : huiles, alcool...

Ex. d'huiles essentielles

- **HE d'eucalyptus** : antiseptique
- **HE de menthe poivrée** : aromatisant et digestive

II.5 Méthodes biotechnologiques

Dans le domaine de la santé, les applications récentes, prochaines ou potentielles des biotechnologies, dont la biologie de synthèse, concernent non seulement la fabrication des médicaments (dont celle des vaccins), mais aussi une approche thérapeutique nouvelle de certaines pathologies.

Ces biotechnologies font et feront partie intégrante des préoccupations de l'industrie pharmaceutique, en tant que complément à la synthèse chimique du médicament ou comme alternative. Elles servent à produire des médicaments trop complexes ou impossibles à obtenir par synthèse chimique. Il est à noter que les entreprises en biotechnologies produiront des médicaments plus spécifiques et par des procédés moins polluants.

Biologie de synthèse et médicaments

Dans le domaine du médicament, la biologie de synthèse, ou biologie synthétique, domaine scientifique combinant biologie et principes d'ingénierie s'est illustrée dans la première décennie du XXI^e siècle par deux innovations technologiques industrielles: la synthèse du cortisol et celle de l'acide artémisinique, précurseur immédiat de l'antipaludéen.

Cette réalisation, une véritable performance technologique, ne nécessite pas moins de neuf étapes et la manipulation d'une quinzaine de gènes d'origines diverses : humaine, animale et même végétale.

II.6 Production de protéines recombinantes

Dans le domaine des biotechnologies, la production de protéines recombinantes fut une avancée majeure. Elle consiste à faire fabriquer par une bactérie, une levure ou une cellule de mammifère en culture, une protéine humaine ayant un intérêt thérapeutique, qui, après purification, sera administrée au malade. Aujourd'hui, plus de 160 protéines recombinantes ont déjà obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe, parmi lesquelles on peut mentionner l'insuline, l'érythropoïétine, les hormones thyroïdiennes, des interférons, cytokines et facteurs de croissance, des facteurs de coagulation comme le facteur VII ou le facteur VIII, protéines permettant la prise en charge des patients hémophiles A.

II.7 Formation de chercheurs dans le domaine des biotechnologies

La production d'un biomédicament fait appel à de nombreuses fonctions depuis la conception de celui-ci jusqu'à sa production, que ce soit pour le « process » de production (R&D, développement, gestion de la production) ou pour les fonctions « support » (assurance qualité, essais cliniques, support technique, vente, marketing...). Ces métiers nécessitent de multiples compétences, bien souvent transversales : - des compétences scientifiques et techniques en

biotechnologies, pour la mise au point, le développement et la réalisation du procédé de fabrication. - des compétences en assurance qualité, contrôle qualité, pharmacovigilance, affaires réglementaires, commerce ou marketing, pour assurer les missions « support » accompagnant la vie du biomédicament. La formation des cadres qui participent au développement et à la production des médicaments d'aujourd'hui et de demain doit leur permettre d'acquérir l'ensemble de ces compétences. Les formations d'ingénieurs en biotechnologie, les doubles cursus ingénieur biotech/pharmacien sont susceptibles d'apporter des réponses à ce besoin de compétences transverses.

Bioproduction à partir du CO₂

De nouvelles biotechnologies peuvent représenter un autre intérêt. C'est le cas de celles développées par EnobraQ, installée au sein des laboratoires de Toulouse White Biotechnology. Cette nouvelle société est basée sur une innovation de rupture qui consiste à concevoir un micro-organisme synthétique (*Saccharomyces cerevisiae*) capable, à l'instar des plantes et des micro-algues, d'utiliser le CO₂ pour produire une large gamme de *molécules chimiques d'intérêt économique*, maître mot du sujet.

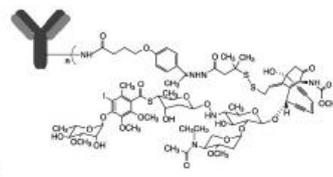
La biotechnologie

« Application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation des matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et services »

La biotechnologie est utile dans de nombreux domaines (nous abordons dans ce dossier uniquement les thèmes soulignés) :

LA SANTÉ

ex.: les vaccins, les anticorps thérapeutiques,
la thérapie génique, la thérapie cellulaire...



L'INDUSTRIE

ex.: les biocatalyseurs (comme les levures), l'ingénierie des protéines, le traitement des eaux usées...



L'AGRICULTURE

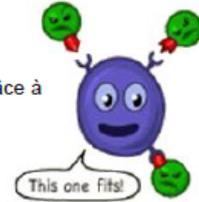
ex.: les organismes génétiquement modifiés



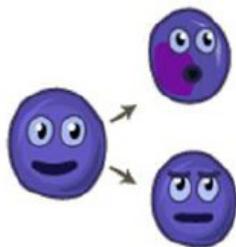
Les vaccins (1)

La vaccination consiste à introduire dans l'organisme un **agent pathogène** (bactérie, virus ou molécule) rendu inoffensif (tué ou inactivé). Dépourvu de sa capacité à rendre malade, il porte quand même des **antigènes** qui permettent aux défenses naturelles de l'organisme de le repérer.

Lors de cette première rencontre, l'antigène se fixe sur des cellules capables de le reconnaître grâce à un récepteur spécifique : les **lymphocytes**.

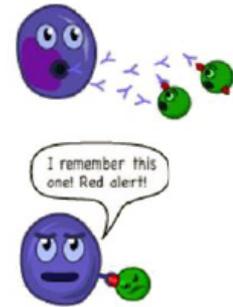


Ainsi stimulés, ces lymphocytes prolifèrent pour se différencier soit en **cellules effectrices**, soit en **cellules à mémoire**. C'est la **réponse primaire**.



cellules effectrices : capables de produire des **anticorps** aidant à détruire les éléments étrangers

cellules à mémoire : qui serviront à une reconnaissance ultérieure



Les anticorps

Un anticorps est une protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique. On peut mettre à profit sa capacité à reconnaître et à se fixer de manière spécifique sur un antigène dans la lutte contre le cancer, en utilisant des anticorps comme « têtes chercheuses » destinées à viser les cellules cancéreuses.

