

Université Montpellier I
Laboratoire de Pharmacognosie



2^{ème} cycle des études de Pharmacie



Années 2011-2012 Professeur J. Vercautere

TABLE DES MATIÈRES

Pharmacognosie Générale

1- GENERALITES.....	2
1-A- Définition :	2
1-B- Enseignements :	2
1-C- Lexique-glossaire :	2
1-D- Sources de documentation - bibliographie	3
1-D-1 - Ouvrages généraux	4
1-D-2 - Ouvrages de vulgarisation de Phytothérapie.....	4
1-D-3 - Ouvrages sur les Plantes toxiques :	4
1-D-4 - Revues Scientifiques Spécialisées :	4
1-D-5 - Revues Pharmaceutiques générales :	4
2- INTRODUCTION AU COURS - HISTORIQUE	5
2-A- Période empirique	5
2-B- Période scientifique	7
3- TERMINOLOGIE	9
3-A- Plantes médicinales	9
3-B- Drogues végétales	9
3-C- Principes actifs.....	9
3-D- Autres définitions	9
4- BUTS DE LA PHARMACOGNOSIE	11
5- METHODES DE RECHERCHE	11
5-A- A partir des végétaux.....	11
5-B- A partir d'autres sources	11
6- PRODUCTION - CONSOMMATION.....	13
6-A- Tableau général des échanges de P.M.	13
6-B- Importations annuelles de P.M.....	13
6-C- Origines.....	13
6-D- Lieux de Production en France.....	13
7- CULTURE ET AMELIORATION DES PLANTES MEDICINALES	14
7-A- Plantes de cueillette.....	14
7-B- Plantes de culture.....	14
8- RECOLTE - CONSERVATION - CONTROLES – NORMALISATION DES DROGUES VEGETALES	14
8-A- Récolte.....	14
8-B- Conservation	14
8-C- Contrôles.....	15
8-D- Normalisation	15
9- UTILISATION ACTUELLE DES PLANTES MEDICINALES.....	15
9-A- En nature	15
9-B- Transformées : "Formes galéniques"	15
9-C- Source de Principes Actifs.....	16
9-D- Source de Matières Premières pour l'hémisynthèse.....	16
9-E- Utilisations	16
10- LEGISLATION	16
SITES INTERNET® D'INTERET :	17
NOTE SUR LA CLASSIFICATION BOTANIQUE UTILISEE.....	23
REACTIONS CHIMIQUES A BIEN CONNAITRE (SE RAPPELER !)	23
LES DROGUES A GLUCIDES	25
I- Les OSES :	25
I-A- Nature	25
I-B- Propriétés Physicochimiques :	25
I-B-1- dues aux carbones asymétriques.....	25

I-B-2- dues aux hydroxyles	25
I-B-3- dues aux carbonyles	25
I-B-4- Conformations, isoméries, anomérie, mutarotation	25
I-C- Principaux Oses :	26
I-C-1- Pentoses :	26
I-C-2- Hexoses :	26
I-C-3- Désoxysucres :	26
I-C-4- Aminosucres :	26
I-D- Dérivés des oses :	26
I-D-1- Acides uroniques (oxydation)	27
I-D-2- Polyols = "itols" (réduction)	27
I-D-3- Dérivé des itols :	27
I-E- Extraction, Caractérisation, Dosage	27
I-E-1- Extraction :	27
I-E-2- Caractérisation :	27
I-E-3- Dosage :	27
I-F- Usages pharmaceutiques	27
I-F-1- Hexoses	28
le D-Glucose = dextrose (Ph.Fr)	28
le Galactose (Ph.Fr)	28
le D-Fructose = lévulose	28
I-F-2- Itols	28
le D-mannitol (E421)	28
le D-sorbitol (= D-glucitol) (E420)	28
I-F-3- Dérivé des itols :	29
La Vitamine C (= acide ascorbique)	29
I-F-4- Dérivé aminés :	29
La D-glucosamine	29
II- Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes) :	32
II-1- Diholosides	32
II-1-A- Diholosides homogènes :	32
II-1-B- Diholosides hétérogènes :	32
II-2- Oligoholosides (= oligosides)	32
II-3- Polyhosides (= polyosides)	33
II-3-A- Polyosides homogènes :	33
II-3-A-1- Polyosides homogènes Neutres :	33
II-3-A-1-a- glucosanes :	33
II-3-A-1-b- fructosanes (l'inuline) :	34
II-3-A-2. Polyosides homogènes acides :	34
II-3-B- Polyosides hétérogènes	34
II-3-B-1- Polyosides hétérogènes extraits des Algues	34
II-3-B-1-a- algine = alginates, acide alginique : Ph. Eur. 7 ^{ème} Éd., 01/2009:0591	34
II-3-B-1-b- gélose :	36
II-3-B-1-c- carraghénanes :	36
II-3-B-2- Polyosides hétérogènes extraits des Plantes Supérieures :	39
II-3-B-2-a- pectines :	39
II-3-B-2-b- gommés :	40
II-3-B-2-c- mucilages :	41
DROGUES A LIPIDES (HUILES FIXES).....	45
1- Définition : Généralités.....	45
2- Etat Naturel – Localisation	45
3- Structure des triglycérides (esters du glycérol et d'Ac. Gras).....	45
3-a- nature des A.G.....	45
3-a-1 A.G. saturés: de C ₆ à C ₂₂	45
3-a-2 A.G. insaturés : en C ₁₈	45
3-a-3 A.G. alicycliques :	46
3-B- Structure des esters du glycérol.....	46
3-B-1- Les triglycérides.....	46
3-B-2- Les phospholipides	46
4- propriétés physicochimiques	46
4-a- Des triglycérides.....	46
4-b- Des A.G.	47
5- Obtention des huiles végétales	47

5-a- Extraction.....	47
5-b- Opérations de raffinage.....	47
5-c- Les tourteaux.....	47
6- Essais et contrôles.....	47
6-a- sur les Drogues à huiles végétales.....	47
6-b- sur les huiles "fixes".....	48
7- Biogenèse (et rôle) chez le végétal.....	48
8- Emplois.....	49
DROGUES A HUILES FIXES - MONOGRAPHIES	50
1- Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique.....	50
1-A- à la Ph. Eur. 7 ^{ème} Éd.....	50
1-B- Huiles de « Flacourtiacées » antilépreuses (Achariacées).....	52
2- Les dérivés des huiles à intérêt thérapeutique.....	52
2-A- Les plantes à Acides gras polyinsaturés (« Vit. F »).....	52
Lin, <i>Linum usitatissimum</i> L., Linacées.....	52
Pavot oeillette, <i>Papaver somniferum</i> var. <i>nigrum</i>	52
2-B- Les plantes à Insaponifiables.....	52
2-C- Les Excipients.....	53
2-C-1- huileux :.....	53
Huile d'Arachide (cacaahuète), <i>Arachis hypogea</i> L., Fabacées (Ph. Eur., 7 ^{ème} Ed.).....	53
Huile d'Olive, <i>Olea europaea</i> , Oléacées (Ph. Eur., 7 ^{ème} Ed., et Ph. F., X éd.).....	53
2-C-2- solides pour suppositoires :.....	53
Beurre de cacao, <i>Cacaoyer</i> , <i>Theobroma cacao</i> , Sterculiacées.....	53
Le Coprah (du Cocotier), <i>Cocos nucifera</i> , Arécacées.....	53
2-C-3- émulsifiants : Lécithines.....	53
Soja, <i>Glycine max</i> (L.) Merr. ou <i>Glycine soja</i> Sieb. et Zucc. Fabacées.....	53
2-C-4- émulsions lipidiques pour voie parentérale :.....	53
Huiles de Soja et de Coton, <i>Gossypium herbaceum</i> , Malvacées.....	53
2-D- Les Huiles en dermopharmacie et cosmétologie.....	53
2-D-1- Huile d'Amande douce (Ph. Eur., 7 ^{ème} Ed.).....	53
Amandier, <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var <i>dulcis</i>	53
2-D-2- Huile de noyaux (Ph. F., X éd.) <i>Prunus</i> sp.....	53
<i>P. persica</i> (pêcher), <i>P. domestica</i> (prunier), Rosacées.....	53
<i>P. cerasus</i> (cerisier), <i>P. armeniaca</i> (abricotier), Rosacées.....	53
2-D-3- Huile de noisette.....	53
Noisetier, <i>Corylus avellana</i> , Corylacées.....	53
3- Les Drogues à huiles à usage alimentaire principal.....	54
3-A- Remarques préliminaires.....	54
3-B- Notion d'Acides Gras Essentiels = A.G.E.....	55
3-C- Acides Gras et peroxydation.....	56
3-D- Les plantes sources d'A.G.E.....	56
3-D-1- GLA.....	57
Onagre, <i>Oenothera biennis</i> , L., Onagracées.....	57
Bourrache, <i>Borago officinalis</i> , Boraginacées.....	57
3-D-2- LA et ALA : Huiles alimentaires "d'assaisonnement".....	57
Huile de Colza, Colza, <i>Brassica napus</i> , L. Brassicacées.....	57
3-D-3- LA et ALA : Huiles alimentaires de "friture".....	57
Huile d'olive, <i>Olea europaea</i> L., Oléacées,.....	57
Huile d'Arachide <i>Arachis hypogaea</i> L., Fabacées.....	57
Huile de Tournesol, <i>Helianthus annuus</i> , L. Asteracées (ex Composées).....	57
3-D-5- Huiles alimentaires "concrètes" :.....	58
Huile de Coprah, Cocotier (voir ci-dessus).....	58
Huile de palme, Palmier, <i>Elaeis guinensis</i> , Palmiers.....	58
Huile de sésame, <i>Sesamum indicum</i> , Pédaliacées.....	58
Beurre de Karité, <i>Vitellaria paradoxa</i> Gaertner f. (<i>Butyrospermum parkii</i> Kotschy), Sapotacées.....	58
Graisses et Alimentation – conseils diététiques.....	58
3-E- Les A.G. et les antioxydants.....	59
3-E-1- Additifs alimentaires.....	59
4- Les Drogues à huiles à usage industriel.....	60
DROGUES A COMPOSES POLYPHENOLIQUES (POLYPHENOLS) - GENERALITES.....	61
1- Définition, rappels.....	61
2- Biogenèse et diversité.....	61
2-A- "Aromagenèse" (origine du noyau aromatique).....	61

2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"	61
2-B-1- Biogenèse de l'ac. shikimique :	61
2-B-2- Biogenèse des acides "cinnamiques" C6-C3 :	61
2-B-3 - Lactonisation des acides "cinnamiques":	62
2-B-4- Oxydation et couplage radicalaire des acides "cinnamiques"	62
2-B-5- Dégradation oxydante des cinnamates → acides hydroxybenzoïques.	62
2-B-6- Décarboxylation (perte du C1) → phénols simples	63
2-C- Voie mixte : "acétates" + "shikimates"	63
2-C-1- Biogenèse du noyau flavone → les flavonoïdes (au sens large).....	63
2-C-2- Biogenèse du noyau stilbénique	63
3- Répartition - Fonctions (rôles).....	64
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols	64
4-A Supports de la couleur	64
4-B Hydro/lipo-solubilité	64
4-C- Chélatants des métaux lourds	64
5- Propriétés spécifiques des polyphénols.....	65
5-A- Sont des tanins	65
5-B- Les anthocyanes et la copigmentation	65
5-C- Oxydabilité de l'ion phénate.....	65
5-C-1 Le "couplage oxydatif" des phénols.....	66
5-C-2 Les polyphénols, piègeurs de radicaux libres, antioxydants	66
5-C-3 Les polyphénols, des « Vitamines antioxydantes »	69
5-D- Oxydabilité du cycle aromatique.....	69
6- Mise en évidence – dosage des polyphénols	70
7- propriétés, emplois des polyphénols	70
1- DROGUES A DERIVES PHENOLIQUES SIMPLES - MONOGRAPHIES	71
1-A- La Busserole, <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng., Ericacées	71
1-B- L'Arbousier, <i>Arbutus unedo</i> L., Ericacées.....	71
1-C- La Bruyère cendrée, <i>Erica cinerea</i> L., Ericacées	71
2- DROGUES A ACIDES PHENOLS (BENZOÏQUE ET CINNAMIQUE) - MONOGRAPHIES	71
2-A- Drogues à acides benzoïques - Monographies.....	72
2-A-1- Reine des prés (Ulmaire), <i>Spiraea ulmaria</i> = <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim., Rosacées.....	72
2-A-2- Saules, <i>Salix</i> sp : <i>S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill. et <i>S. fragilis</i> L., Salicacées	73
2-B- Drogues à acides cinnamiques - Monographies	75
2-B-1- L'Artichaut, <i>Cynara scolymus</i> L., Asteracées (ex Composées) :	75
2-B-2- Le Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L., Lamiacées (ex Labiées)	75
2-C- Drogues à baumes – Monographies.....	75
2-C-1- Les Baumiers - Fabacées.....	75
2-C-1-a- Le Baume de Tolu	75
2-C-1-b- Le Baume du Pérou	76
2-C-2- Les arbres à benjoin – Styracacées → "Styrax"	77
2-C-2-a- Benjoin du Laos.....	77
INOTYOL pom.....	77
2-C-2-b- Benjoin de Sumatra	77
3- LES DROGUES A COUMARINES	79
3-A – Généralités.....	79
3-B - Structures et classification	79
3-B-1- Coumarines simples	79
3-B-2- Coumarines prénylées :	79
3-B-2-A- Pyrano-coumarines	79
3-B-2-B- Furano-coumarines (= furo-coumarines)	79
3-C- Propriétés Physicochimiques. Extraction	80
3-D- Caractérisation. Dosage	80
3-E- Propriétés pharmacologiques et emplois	80
3- DROGUES A COUMARINES - MONOGRAPHIES.....	81
3-F-1- Fève Tonka, <i>Dipteryx odorata</i> Willd. (= <i>Coumarouna odorata</i>), Fabacées	81
3-F-2- Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> , Hippocastanacées.....	81
3-F-3- Mélilot, <i>Melilotus officinalis</i> (L) Lam., Fabacées	81
3-F-4- Aspérule odorante, <i>Galium odoratum</i> (L) Scop. = <i>Asperula odoratua</i> L , Rubiacées	81
3-F-5- Angélique, <i>Angelica archangelica</i> (L), Apiacées	81
3-G- Drogues à "Furocoumarines photosensibilisantes" :	82
*Persil, <i>Petroselinum sativum</i> , Apiacées (Ombellifères).....	82

*Angélique, <i>Angelica archangelica</i> et sp., Apiacées	82
*Céleri, <i>Apium graveolens</i> , Apiacées.....	82
*Figuier, <i>Ficus carica</i> , Moracées.....	82
*Ammi, <i>Ammi majus</i> , Apiacées.....	82
4- LES DROGUES A LIGNANES.....	83
4-A- Généralités	83
4-B- Biogénèse	83
4-C- Intérêts en thérapeutique.....	83
4- DROGUES A LIGNANES - MONOGRAPHIES	85
4-D-1- La Podophylle d'Amérique, <i>Podophyllum peltatum</i> L., Berbéridacées	85
4-D-2- Dérivés utilisés comme principes actifs : « glucosides »	85
4-D-3- Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i> , Asteracées (ex Composées).....	87
4-D-4- Le Gaïac, <i>Guaiaicum officinale</i> L. (= <i>G. sanctum</i>), Zygophyllacées.....	87
5 - DROGUES A COMPOSES POLYPHENOLS MIXTES (CINNAMATE-ACETATE).....	89
5-A- Généralités - définitions	89
5-B- Répartition, rôle des flavonoïdes.....	89
5-C- Structure chimique des flavonoïdes:	89
5-D- Caractères physicochimiques, extraction, caractérisation, dosage.....	91
5-E- Propriétés physiologiques	91
5-F- Emplois.....	91
5- DROGUES A FLAVONOÏDES - MONOGRAPHIES.....	92
5-G-1- Les Drogues à citroflavonoïdes	92
5-G-1-a- Citron, Pamplemousse, Oranges, <i>Citrus</i> sp., Rutacées.....	92
5-G-2- Les drogues à rutoside.....	93
5-G-2-a- Rue, <i>Ruta graveolens</i> , Rutacées (historique).....	93
5-G-2-b- Sophora, <i>Sophora japonica</i> L., Fabacées.....	93
5-G-2-c- Eucalyptus, <i>Eucalyptus macrorrhyncha</i> F. Muell., Myrtacées.....	93
5-G-2-d- Sarrasin, <i>Fagopyrum esculentum</i> Moench., <i>F. tataricum</i> (L.) Gaertn., <i>Polygonum fagopyrum</i> , Polygonacées.....	93
5-G-3- Autres drogues à flavonoïdes au sens strict.....	95
5-G-3-a- Ginkgo, <i>Ginkgo biloba</i> , Ginkgoacées.....	95
5-G-3-b- Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i> , Asteracées (ex Composées).....	96
5-G-3-c- Genêt à balai, <i>Sarothamnus scoparius</i> , Fabacées.....	96
5-G-3-d- Réglisse, <i>Glycyrrhiza glabra</i> , Fabacées.....	96
5-G-3-e- Buchu, <i>Barosma betulina</i> , <i>B. crenulata</i> , Rutacées.....	96
6- DROGUES A ANTHOCYANES - MONOGRAPHIES.....	97
6-A- Généralités	97
6-B- Structure chimique des anthocyanes : “hétérosides”	97
6-C- Caractères physicochimiques.....	98
6-D-Biogenèse	98
6-E-Propriétés physiologiques et emplois.....	98
6- DROGUES A ANTHOCYANES - MONOGRAPHIES.....	99
6-F-1- Vigne rouge, <i>Vitis vinifera</i> L., Vitacées.....	99
6-F-2- Cassis, <i>Ribes nigrum</i> L., Saxifragacées.....	99
6-F-3- Myrtille (Airelle), <i>Vaccinium myrtillus</i> L., Ericacées.....	99
7- DROGUES A TANINS CONDENSES ET HYDROLYSABLES.....	101
7-A- Généralités - définitions	101
7-B- Etat naturel.....	101
7-C- Structure chimique et nomenclature des tanins.....	101
7-C-1 tanins hydrolysables	101
7-C-2 tanins condensés “catéchiques” ou “procyanidoliques”	101
7-D- Biogenèse.....	102
7-E- Caractères physicochimiques	103
6- Dosage	103
7- Propriétés physiologiques et emplois.....	103
7- DROGUES A TANINS CONDENSES ET HYDROLYSABLES - MONOGRAPHIES	104
7-H-1- Drogues à tanins hydrolysables.....	104
7-H-1-A- Chêne à galle, <i>Quercus infectoria</i> Olivier, Fagacées.....	104
7-H-1-B- Hamamélis, <i>Hamamelis virginiana</i> L., Hamamelidacées	104
7-H-1-C- Salicaire, <i>Lythrum salicaria</i> , Lythracées	104

7-H-2- Drogues à tanins condensés	105
7-H-2-A- Acacia à cachou, <i>Acacia catechu</i> (L.f.) Willd., Fabacées - Mimosées	105
7-H-2-B- Ratanhia du Pérou, <i>Krameria triandra</i> Ruiz et Pav., Krameriacées.....	105
7-H-2-C- Vigne, <i>Vitis vinifera</i> L., Vitacées (pépins, marcs, vin, rafles)	105
7-H-2-D- Pin maritime, <i>Pinus pinaster</i> Soland, Abiétacées	106
7-H-2-E- Aubépine, <i>Crataegus monogyna</i> , Jacq., <i>C. laevigata</i> (Poir.) DC, Rosacées	106
7-H-2-F- <i>Quebracho</i> , <i>Schinopsis balansae</i> , Anacardiacées.....	107
7-H-2-G- <i>Myrobalan noir</i> , <i>Terminalia chebula</i> (Gaertner) Retz., Combretacées.....	107
DROGUES A DERIVES POLYACETATES.....	108
1- Généralités – Définition.....	108
2- Les principaux types de polyacétates.....	108
2-A- Formation des poly- β -cétothioacides (Claisen)	108
2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation).....	108
2-C- Formation des phloroacétophénones	108
2-D- Formation des chromones, isocoumarines :	108
2-E- Formation de quinones.....	109
3- État naturel des quinones.....	109
4- Propriétés particulières des quinones.....	110
4-A- Accepteurs de "Michael".....	110
4-B- Oxydo-réduction	110
DROGUES A ANTHRACENOSIDES (LAXATIFS ANTHRACENIQUES).....	112
1- Généralités - définitions.....	112
2- Répartition dans la nature	112
3- Biogénèse	112
3-1- voie des polyacétates.....	112
3-2- voie mixte de l'ac. shikimique.....	113
4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...).....	113
4-A- Formes libres = "génines"	113
4-B- Formes combinées = "hétérosides".....	114
4-C- Variations "plante fraîche - plante sèche". Conséquences.....	114
5- Propriétés pharmacologiques	114
5-A- Selon la dose	114
5-B- Selon la nature des Principes-actifs.....	114
5-C- Métabolisme - Note.....	114
5-D- Mécanisme d'action.....	115
6- Propriétés physico-chimiques	115
6-A- les génines.....	115
6-B- leurs hétérosides.....	115
7- Caractérisation et dosage	115
7-A- Réactions colorées	115
7-B- Dosages	117
8- Emplois pharmaceutiques	118
DROGUES A ANTHRACENOSIDES -MONOGRAPHIES.....	119
1- Les Rhamnacées.....	119
1-a- Bourdaine, <i>Rhamnus frangula</i> L. (= <i>Frangula alnus</i> , Miller)	119
1-b- Cascara , <i>Rhamnus purshianus</i> D.C. (<i>Frangula purshiana</i>) (DC) A. Gray ex JC Cooper	120
2- Les Fabacées, Césalpiniacées.....	121
3- Les Xanthorrhoeacées (ex Liliacées).....	122
3-A- Aloès du Cap , <i>Aloe ferox</i> Miller	122
3-B- Aloès des Barbades , <i>Aloe barbadensis</i> (L.) Burm.....	122
4- Les Polygonacées.....	123
4-A- Rhubarbe de Chine , <i>Rheum officinale</i> H.Bn., <i>Rheum palmatum</i> L.	123
4-B- Rhapontics , <i>Rheum compactum</i> L. et <i>Rheum rhaponticum</i> L.	124
DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS	125
1- Généralités, biogénèse	125
MONOGRAPHIES DES DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS.....	125
1- Chanvre indien, <i>Cannabis sativa</i> L. Cannabacées.....	125
2- Le Houblon.....	127
Houblon, <i>Humulus lupulus</i> , Cannabacées	127
DROGUES A TERPENOÏDES.....	129

1- Généralités :.....	129
2- Les principaux types de terpénoïdes :.....	129
DROGUES A HUILES ESSENTIELLES (MONOTERPENES ET SESQUITERPENES)	131
1- Définitions :.....	131
1-A- entraînement à la vapeur d'eau	131
1-B- expression des zestes.....	131
2- Etat Naturel :	131
2-A- répartition.....	131
2-B- localisation :.....	131
3- Fonction (rôle) des huiles essentielles dans la plante.....	131
4- Propriétés physiques des huiles essentielles	131
5- Composition chimique des huiles essentielles :.....	131
5-A- Série terpénique issue du mévalonate :	132
5-A-1- Exemples de terpènes acycliques :.....	132
5-A-2- Exemples de monoterpènes monocycliques :	132
5-A-3- Exemples de monoterpènes bicycliques :	132
5-A-4- Exemples de sesquiterpènes :	132
5-B. Série aromatique issue du shikimate :.....	133
5-B-1- Exemples de composés en C6-C3 :.....	133
5-B-2- Exemples de composés en C6-C1 :.....	133
5-C- Biogenèse de la série terpénique :	133
5-C-1. Formation de l'isoprène "activé" :	133
5-C-1-a- Voie du mévalonate :.....	133
5-C-1-b- Autre voie "non-mevalonate pathway":.....	134
5-C-1-c- Ionisation en « isoprène activé » :	134
5-C-2- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 (prénylation).....	134
5-C-3 Formation des terpènes (C-10) :.....	135
5-C-4 Formation des sesquiterpènes (C-15) :	135
5-D- Biogenèse de la série aromatique (aromagenèse) :	135
5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles.....	136
6-Extraction :	136
6-A- Distillation et entraînement par la vapeur d'eau.....	136
6-B- Expression à froid.....	136
6-C- Autres méthodes industrielles :	136
7- Caractérisation-Essais :	137
7-A- Essais sur les drogues.....	137
7-B- Essais sur les huiles essentielles :	137
8- Propriétés physiologiques des Huiles Essentielles :	137
8-A- Pouvoir antiseptique	137
8-B- Pouvoir irritant : propriétés expectorantes, diurétiques.....	137
8-C- Propriétés spasmolytiques, sédatives.....	138
8-D- Autres propriétés.....	138
8-E- Toxicité :	138
9- Emplois.....	138
9-A- En pharmacie :	138
9-A-1- Pour leurs propriétés physiologiques.....	138
9-A-2- Source de Matières Premières.....	138
9-A-3- Excipient.....	139
9-B- Dans l'industrie :	139
9-B-1- Parfumerie et cosmétologie.....	139
9-B-2- Alimentation.....	139
LES DROGUES A HUILES ESSENTIELLES -MONOGRAPHIES	141
Illiciacées :	141
•Badianier de Chine, <i>Illicium verum</i> Hook. f.	141
•Shikimi, <i>Illicium anisatum</i> (I. religiosum, I. japonicum), Illiciacées.....	142
Lauracées :	142
•Camphrier du Japon, <i>Cinnamomum camphora</i> = <i>Camphora officinarum</i> ,	142
•Cannelier de Ceylan, <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees,.....	142
Myristicacées :	143
•Muscadier, <i>Myristica fragrans</i> Houtt.....	143
Rutacées (= Aurantiées) :	143
•Oranger amer = Bigaradier, <i>Citrus aurantium</i> L., var. <i>amara</i> Link.....	143
•Oranger doux, <i>Citrus aurantium</i> , var. <i>dulcis</i>	143

•Citronnier, <i>Citrus limonum</i> L.= <i>Citrus medica</i> ,.....	143
•Bergamotier, <i>Citrus limetta</i> , var. <i>bergamia</i>	143
•Rue fétide, <i>Ruta graveolens</i> L.,.....	143
Myrtacées :	143
•Eucalyptus (“gommier bleu”), <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.,.....	143
•Niaouli, <i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) S.T. Blake,.....	143
•Giroflier, <i>Eugenia caryophyllata</i> = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry,.....	143
Apiacées (Ombellifères) :	144
•Anis vert, <i>Pimpinella anisum</i> L.,.....	144
•Fenouil, <i>Foeniculum vulgare</i> Miller,.....	144
•Persil, <i>Petroselinum sativum</i> L.,.....	144
•Carvi, <i>Carum carvi</i> L.,.....	144
•Cumin, <i>Cuminum cyminum</i> L.,.....	144
•Coriandre, <i>Coriandrum sativum</i> L.,.....	144
Verbénacées :	144
•Verveine odorante, <i>Lippia citriodora</i> H.B. et K.,.....	144
Labiées :	144
•Lavande vraie, <i>Lavandula vera</i> DC. ou <i>angustifolia</i> Miller,.....	144
•Lavande aspic, <i>L. latifolia</i> (L.f.) Medikus ou <i>spica</i> auct., non L.);	145
•Basilic, <i>Ocimum basilicum</i> L.,.....	145
-Sauge officinale, <i>S. officinalis</i> L.,.....	145
-Sauge d’Espagne, <i>S. lavandulifolia</i> Vahl.,.....	145
-Sauge sclarée, <i>S. sclarea</i> L.	145
-M. poivrée, <i>Mentha x piperata</i> (Ph. X = hybride <i>M. aquatica</i> L. et <i>M. spicata</i> L.),	145
-M. verte = M. crépue = M. douce, <i>M. viridis</i> = <i>M. spicata</i> L.,.....	146
-M. des champs, <i>M. arvensis</i> L.,.....	146
-M. pouliot, <i>M. pulegium</i> L.,.....	146
•Mélisse (citronnelle), <i>Melissa officinalis</i> L.,.....	146
•Marjolaine, <i>Origanum majorana</i> L.,.....	146
•Origans : ou Marjolaine sauvage, <i>Origanum vulgare</i> L.,.....	146
•Thyms : commun, <i>Thymus vulgaris</i> L.,.....	146
•Serpolet, <i>T. serpyllum</i> L.,.....	146
•Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L.,	146
•Hysope, <i>Hyssopus officinalis</i> L.,.....	146
Composées = Astéracées :	146
•Matricaire = Camomille allemande, <i>Matricaria recucita</i> ,	147
•Camomille romaine, <i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.,	147
•Armoise, <i>Artemisia vulgaris</i> L.,	147
•Absinthe, <i>Artemisia absinthium</i> L.,.....	147
DROGUES À OLÉORÉSINES	149
1-Définitions.....	149
2-Etat naturel	149
3-Emplois.....	149
DROGUES A OLEO-RESINES - MONOGRAPHIES	150
Pin maritime = P. des Landes, <i>P. pinaster</i> Aiton = <i>P. maritima</i> Lam.),.....	150
• Pin Sylvestre, <i>Pinus sylvestris</i> L., Pinacées,	150
• Cyprès (cônes), <i>Cupressus sempervirens</i> L., Cupressacées.....	150
• Genévrier, <i>Juniperus communis</i> L., Cupressacées.	150
• <i>Juniperus oxycedrus</i> L., Cupressacées	150
• Sabine, <i>Juniperus sabina</i> L., Cupressacées.....	150
DROGUES A IRIDOÏDES	151
1- Définition.	151
2- Etat naturel – Répartition	151
3- Structures de base :	151
4- Biogenèse :	151
5- Caractérisation - Essais :.....	152
6- Propriétés physiologiques - Emplois :	153
DROGUES A IRIDOÏDES – MONOGRAPHIES	155
A) Valériane, <i>Valeriana officinalis</i> L., Valérianacées,	155
B) Harpagophyton, <i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC ex Meissn., Pédaliacées.....	155
C - L'Olivier, <i>Olea europaea</i> L., Oléacées.....	156
D) Gentiane jaune, <i>Gentiana lutea</i> L., Gentianacées	156

Ellébore blanc ou vétrate, <i>Veratrum album</i> , Liliacées	157
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - GENERALITES	159
1- Définition :	159
2- Etat naturel	159
3- Biogenèse :	159
3-1. Rappels biogenèse de l'isoprène	159
3-2. Aspects particuliers aux pyrèthrinoïdes.....	159
4- Préparation - Extraction :	159
5- Propriétés physiologiques - Emplois :	159
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - MONOGRAPHIE.....	161
Drogue à "pyrèthres" :	161
• Pyrèthre de Dalmatie (Chrysanthème insecticide) <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> (Trev.) Vis. = <i>Tanacetum cinerariifolium</i> (Trev.) Schultz Bip., Composées,	161
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES	163
1- Définition - nomenclature.	163
2- Etat Naturel.....	163
3- Structures :	163
3-1. Biogenèse des sesquiterpènes.....	163
3-2. Les principaux squelettes	163
4- Extraction.....	163
5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes-lactones.....	163
5-1. Principes "amers".....	163
5-2. Pouvoir antiparasitaire et anthelminthique.....	163
5-3. Cytotoxicité et propriétés antinéoplasiques.....	163
5- Plantes toxiques à sesquiterpènes-lactones	164
5-1. Sesquiterpènes-lactones de pollens d'Ambrosies et allergies.....	164
Ambrosies, <i>Ambrosia maritima</i> L., <i>A. trifida</i> , <i>A. artemisiifolia</i> , Astéracées.	164
Corroyère = Redoul, <i>Coriaria myrtifolia</i> (Bauhin) L., Coriariacées : (= <i>Sumac de Montpellier</i>)	164
6- Emplois :	164
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES - MONOGRAPHIES.....	165
1- Armoise annuelle, Quinghao, <i>Artemisia annua</i> L., Astéracées.....	165
2- Grande camomille, <i>Tanacetum parthenium</i> L., Schultz-Bip., Astéracées.....	166
3- Arnica, <i>Arnica montana</i> L., Astéracées.	166
4- Aunée, <i>Inula helenium</i> (L.), Astéracées.	167
DROGUES A DITERPENES - GENERALITES.....	169
1-Généralités - nomenclature.....	169
2-Etat Naturel :	169
3-Structures - Biogenèse :	169
3-1. Biogenèse des diterpènes	169
3-2. Cyclisation par hétérolyse du résidu pyrophosphate :	169
3-3. Cyclisation par protonation : Les squelettes "labdane" et "ent-labdane".....	169
4. Propriétés pharmacologiques des taxanes d'intérêt	169
DROGUES A DITERPENES - MONOGRAPHIES.	171
Ifs, <i>Taxus</i> sp., Taxacées.	171
If du Canada, <i>Taxus brevifolia</i> Nutt.,	171
If à baies, <i>Taxus baccata</i> L., (if européen)	172
• <i>Grindelia robusta</i> Nutt., Asteracées,	173
• Coléus, <i>Coleus forskohlii</i> (Willd.) Briq., Lamiacées,	174
• Ballote fétide, <i>Ballota nigra</i> L., Lamiacées,	174
• Stévia, <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni, Astéracées,	174
Plantes à diterpènes toxiques :	174
Lamiacées :	174
• Germandrée petit-chêne, <i>Teucrium chamaedrys</i> L.,	174
Thymélacées :	174
<i>D. laureola</i> L., Laurier des bois	174
<i>D. mezereum</i> L., "bois gentil"	174
<i>D. gnidium</i> L., "garou".....	174
Euphorbiacées :	174
<i>Croton flavens</i> L.,.....	174
<i>Euphorbia lathyris</i> L., "épurge" <i>Euphorbia verrucosa</i> L., "herbe aux verrues"	174
CATEGORIES D'AGENTS CHIMIQUES « CANCERIGENES ».....	175

1- Cancérigènes primaires :	175
2- Secondaires ou « procancérigènes » :	175
3- « Cocancérigènes » :	176
LES HETEROSIDES (RAPPELS)	177
A- Définition	177
B- Nomenclature	177
C- Propriétés physicochimiques	178
D- Détermination de leur structure	178
E- Importance des hétérosides en thérapeutique	178
EXEMPLES D'HETEROSIDES	178
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES	179
1- Généralités	179
2- Localisation - Répartition dans le règne végétal.	179
3- Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.)	179
3-A- Les génines :	179
3-A-1- Biogenèse du squelette :	179
3-A-2- Caractéristiques structurales	180
3-A-3 Variations structurales	180
3-B- Les oses :	180
4- Relations Structure-Activité.	181
5- Propriétés physico-chimiques - Extraction.	181
6- Propriétés pharmaco-physiologiques :	181
6-A- Sur la contractilité.	181
6-B- Sur la conductibilité	181
6-C- Sur l'automatisme	181
6-D- Actions secondaires	182
6-E- Conséquences	182
6-F- Pharmacocinétique.	182
6-G- Métabolisme	182
6-H- Effets indésirables :	183
6-G-1- digestifs : anorexie, nausées, vomissements (centres du vomissement) : premiers signes d'une intoxication iatrogène	183
6-G-2- neurologiques : troubles visuels, céphalées, confusions, délires.	183
NOTE : marge thérapeutique très étroite (= 2) → POSOLOGIE !!!	183
Intoxications pas rares :	183
• surdosages (iatrogènes +++).	183
• hypokaliémie (diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B)	183
• hypercalcémie (\neq Ca ⁺⁺ par I.V. → troubles rythme = mortels).	183
Se manifestent par troubles du rythme : extrasystoles, tachycardie ventriculaire, fibrillation → mort par arrêt cardiaque (collapsus cardiovasculaire = « tétanisé »).	183
7- Caractérisation	183
7-A- Réactions colorées :	183
7-A-1- des sucres	183
7-A-2- des génines	183
7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B) :	183
7-C- C.C.M.	184
8- Dosages	184
8-A- Méthodes Physicochimiques :	184
8-A-1- Colorimétrie	184
8-A-2- Densitométrie	184
8-A-3- Pondérale	184
8-B- Méthodes biologiques	184
9- Emplois	184
9-A- Formes d'utilisation	184
9-B- Indications thérapeutiques	184
9-C- Principe de la prescription	184
9-D- Précautions d'emploi.	184
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES -MONOGRAPHIES	185
• Digitale pourpre : <i>Digitalis purpurea</i> L., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)	185
*DIGITALINE NATIVELLE® (digitoxine, digitoxoside) liste I (abandonné en Fr en 2005).	186
• Digitale laineuse : <i>Digitalis lanata</i> Ehrh., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)	186
* DIGOXINE NATIVELLE	187

* HEMIGOXINE NATIVELLE	187
• La scille : <i>Drimia maritima</i> (L.) Stearn, (syn : <i>Urginea maritima</i> (L.) Baker, <i>Urginea pancration</i> , <i>Urginea scilla</i> , <i>Scilla maritima</i>), Asparagacées (ex Liliacees).....	191
• Les strophanthus : <i>S. gratus</i> (Wall. et Hook.) Franchet (S. kombe), Apocynacées.....	191
• <i>Les plantes toxiques à Hétérosides Cardiotoxiques</i>	192
• <i>Convallaria majalis</i> L., Asparagacées (ex Liliacées), Muguet.....	192
• <i>Helleborus niger</i> L., Renonculacées (Hellébore).....	192
• <i>Nerium oleander</i> L., Apocynacées (Laurier-rose).....	192
DROGUES A SAPONOSIDES	193
1- Généralités - Définition.....	193
2- Structure des saponosides (ou saponines).....	193
2-A- Structure des génines :.....	193
2-A-1- Saponosides stéroïdiques :.....	193
2-A-1-a- hexacycliques à 27 carbones : « spirostaniques ».....	193
2-A-1-b- Biogenèse des Saponosides stéroïdiques :.....	193
2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones) :.....	193
2-A-2-a- Saponosides triterpéniques tétracycliques :.....	194
2-A-2-b- Saponosides triterpéniques pentacycliques :.....	194
2-A-2-c- Biogenèse des saponosides triterpéniques :.....	194
2-B- Structure des sucres.....	194
2-C- Variations :.....	195
3- Propriétés physico-chimiques des saponosides.....	195
4- Extraction, purification.....	195
5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques.....	195
6- Emplois des saponosides.....	196
6-A- en pharmacie.....	196
6-B- Extrapharmaceutiques.....	196
DROGUES A SAPONOSIDES - MONOGRAPHIES	197
1- Drogues à saponosides triterpéniques à 5 cycles.....	197
La Réglisse, <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., Fabacées.....	197
Le Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> L., Hippocastanacées (Graines).....	198
Hydrocotyle, <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban, Umbellifères (plante) :.....	198
* <i>Polygala de Virginie</i> , <i>Polygala senega</i> L., Polygalacées.....	198
* <i>Lierre</i> , <i>Hedera helix</i> , Araliacées :.....	198
* <i>Saponaire</i> , <i>Saponaria officinalis</i> L., Caryophyllacées.....	198
* <i>Ficaire</i> , <i>Ficaria ranunculoides</i> Roth., Renonculacées.....	198
2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles :.....	198
Le Ginseng, <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, (sp.), Araliacées.....	199
Eleuthérocoque, <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim., Araliacées.....	199
3- Drogues à saponosides stéroïdiques :.....	201
• Le petit houx, <i>Ruscus aculeatus</i> L., Liliacées (rhizome).....	201
4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes.....	201
4-A- La diosgénine comme matière première :.....	201
<i>D. composita</i>	201
<i>D. floribunda</i>	201
<i>D. spiculiflora</i>	201
<i>D. mexicana</i>	201
4-B- Hecogénine comme matière première :.....	202
Les <i>Agaves</i> , <i>Agave sisalana</i> Perr., Amaryllidacées (Sisal).....	202
4-C- Stigmastérol + sitosterols comme matières premières :.....	202
Le Soja, <i>Glycine soja</i> Siebold et Zucc. = <i>Soja hispida</i> , Fabacées, Papilionacées.....	202
Le Pin maritime, <i>Pinus pinaster</i> Aiton, Abiétacées.....	202
4-D- Alcaloïdes stéroïdiques comme matières premières :.....	202
<i>Solanum aviculare</i> Forst., Solanacées (feuilles);.....	202
<i>Solanum laciniatum</i> Ait., Solanacées (fruit);.....	202
<i>Solanum khasianum</i> Clarke, Solanacées (fruit).....	202
4-E- Acides biliaires comme matières premières :.....	202
4-F- graisses : cholestérol (27 C) comme matières premières :.....	202
5- Plantes à saponosides toxiques :.....	203
Les baies du <i>Lierre</i> , <i>Hedera helix</i> , Araliacées.....	203
Fruits du <i>Tamier</i> , <i>Tamus communis</i> , Dioscoréacées.....	203
Fruits du Phytolaque, <i>Phytolacca decandra</i> , Phytolaccacées.....	203
Fruits du Sceau de Salomon, <i>Polygonatum vulgare</i> , Liliacées.....	203

Fruits du Camérisier (Chèvrefeuille), <i>Lonicera xylosteum</i> , Caprifoliacées	203
Morelle douce-amère : <i>Solanum dulcamara</i> L., Solanacées	203
Morelle noire : <i>Solanum nigrum</i> L., Solanacées.....	203
Pommier d'amour : <i>Solanum pseudocapsicum</i> L., Solanacées.....	204
DROGUES A ALCALOÏDES – GENERALITES	205
1- Définition	205
2- Etat naturel	205
2-A- Monocotylédones.....	205
2-B- Dicotylédones.....	205
2-C- Animaux.....	205
2-D- Champignons	206
2-E- Bactéries.....	206
3- répartition - Rôle.....	206
3-A- Répartition géographique.....	206
3-B- Localisation dans les structures végétales.....	206
3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante.....	206
4- Structure des Alcaloïdes :	206
4-A- Remarques générales.....	206
4-B- Noyaux de base (classification).....	206
4-B-1- Quelques rappels.....	207
4-B-2- Biogenèse des alcaloïdes – Généralités	207
5- Propriétés Physico-chimiques.....	208
5-1 - Caractères physiques.....	208
5-2 – Solubilité.....	208
5-3 - Réactions de précipitation.....	208
6- Extraction.....	208
6-A- Par solvants organiques non polaires :	208
6-B- Par solvants organiques polaires :	209
6-C- Par eau acide :	209
7- Caractérisation	209
7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes.....	209
7-B- Caractérisation spécifique.....	209
7-C- Identification.....	209
8- Dosages.....	210
8-A- Gravimétriques.....	210
8-B- Volumétriques :	210
8-B-1- indirect.....	210
8-B-2- Protométrie en milieu non aqueux (acOH glacial/HClO4)	210
8-C - Colorimétriques.....	210
8-D - Particuliers.....	210
8-E - Physiologiques.....	210
9-Emplois-Intérêts	210
LES DROGUES A ALCALOÏDES ABORDEES	211
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES	213
1- Généralités - définitions :	213
2- Répartition dans la nature :	213
3- Biogenèse à partir de la lysine.....	213
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES - MONOGRAPHIE.....	215
Le Genêt à balais, <i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link. = <i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) Wimmer ex Koch, Fabacées.....	215
Falsifications :	215
G. d'Espagne (<i>Spartium junceum</i>)	215
Cytise, <i>Cytisus laburnum</i> L., <i>Laburnum anagyroides</i> Med., Fabacées	215
DROGUES A ALCALOÏDES ET AMIDES PIPERIDINIQUES -MONOGRAPHIES.....	217
Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques	217
La Lobélie enflée, <i>Lobelia inflata</i> L., Lobéliacées	217
Le Grenadier, <i>Punica granatum</i> L., Punicacées.....	217
Les drogues à amides pipéridiniques	217
Le Poivrier commun, <i>Piper nigrum</i> L., Pipéracées	217
Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques toxiques.....	218
La grande ciguë, <i>Conium maculatum</i> L., Apiacées	218
DROGUES A ALCALOÏDES PYRIDINIQUES – MONOGRAPHIES.....	219

<i>Drogues à alcaloïdes dérivés de l'ac. nicotinique</i>	219
Les tabacs, Nicotiana spp. (N. tabacum L., N. rustica L.), Solanacées.....	219
L'aréquier, Areca catechu , L. Palmiers.....	219
DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES	221
1 - Introduction :	221
2 – Structure des alcaloïdes :	221
3 - Répartition botanique :	222
4 - Biogenèse du noyau tropane :	222
5- Propriétés physico-chimiques :	222
6- Caractérisation des alcaloïdes. à noyau tropane.....	222
7- Propriétés Pharmacologiques :	222
DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES - MONOGRAPHIES	223
A- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol	223
A1- La Belladone, Atropa belladonna L., (liste I).....	223
A2- Le Datura officinal, (= la stramoine), Datura stramonium L. (liste I).....	225
A3- La Jusquiame noire, Hyoscyamus niger L. (liste I).....	226
B- Autres Solanacées sources d'alcaloïdes parasympholytiques :	228
B-1- Solanacées sources de hyoscyamine - atropine	228
Duboisia leichardtii	228
Jusquiame d'Egypte, Hyoscyamus muticus	228
B-2- Solanacées sources de scopolamine	228
Datura metel L.....	228
Duboisia myoporoides	228
C - Linacées à alcaloïdes dérivés du pseudotropanol :	229
Le Cocaier, (= la Coca), Erythroxylum ssp. , Linacées	229
• E. coca var. coca = (limbe elliptique large, vert foncé) : cultivé Pérou + Bolivie.	229
• E. novogranatense var. novogranatense Bolivianum = Coca de Huanuco	229
• E. novogranatense var. Truxillense = Coca de Truxillo (limbe très troit, vert pâle).....	229
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES	231
1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :	231
1-A- Types de noyaux et classification :	231
1-B- Exemples de structures rencontrées :	231
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phényléthylamine :	232
2 - Biogenèse du noyau iso (ou tétrahydro)-isoquinoléique :	232
3 - Répartition botanique :	233
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE MORPHINANE - MONOGRAPHIES	235
1- Les Papavéracées.....	235
A - Le Pavot somnifère, Papaver somniferum L.	235
A-1- Botanique :	235
A-2- Drogues fournies par Papaver somniferum :	235
A-2-I - L'opium brut.....	235
A2-I-1- Définition de l'opium	235
A2-I-2- Culture et récolte des drogues : licite, illicite.....	235
A-2-I-3- Caractères de l'Opium : rappels (voir E.D.).....	235
A-2-I-4- Composition chimique :	235
A-2-I-5- Biogenèse de la morphine (et autres morphinanes) :	236
A-2-I-6- Essais de l'opium :	237
A-2-I-7- Propriétés pharmacologiques :	237
A-2-I-8- Emplois de l'opium :	238
A-2-I-9- Emplois des alcaloïdes purifiés de l'opium :	239
A-2-II- les capsules : (de P. somniferum)	241
A-2-III- les feuilles : (de P. somniferum).....	241
A-2-IV- la "paille" : (de P. somniferum "var." nigrum (→ "œillette").	242
B - Le Pavot à bractées, Papaver bracteatum L.	242
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE APORPHINE - MONOGRAPHIE	243
1- Généralités.....	243
Le Boldo, Peumus boldus , Monimiacées	243
1-A- Botanique (voir E.D. et ci-dessus).....	243
1-B- Chimie.....	243
1-C- Action pharmacologique.....	243
1-D- Emplois.....	243

DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE BISBENZYL-THIQ - MONOGRAPHIE	245
1- Introduction - Généralités sur les BBTHIQ	245
2- Généralités sur les curares :	245
2-A- Historique	245
2-B- Classification des curares :	245
2-B-1- Curares en tubes ("tubo-curares")	245
2-B-2- Curares en pots	245
2-B-3- Curares en Calebasses ("C-curares")	245
2-C- Origine botanique :	245
Curares en calebasses (I et II ; ≅ 1800) :	245
<i>Strychnos toxifera</i> , <i>S. diabolii</i> , <i>S. nux-vomica</i> , <i>S. lethalis</i> ..., Loganiacées	245
Curares en tubes (III ; ≅ 1900) :	245
genres <i>Chondodendron</i> , <i>Abuta</i> , <i>Cocculus</i> , Ménispermacées	245
Curares en pots d'argile (IV) : origine mixte	245
3- Composition chimique des Curares	245
3-A- Curares des Ménispermacées :	246
3-B- Curares des Loganiacées	246
4- Actions physiologiques des curares :	247
4-A- Voie d'introduction :	247
4-B- Action curarisante :	247
4-C- Sur S.N.C. : dépresseurs	247
4-D- Sur S.N.A. : (tubocurarine ≅ ganglioplégique)	247
5- Essais : physiologiques	247
5-A- pouvoir curarisant	247
5-B- toxicité aiguë	247
6- Emplois des curares	248
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE PROTOBERBERINE - MONOGRAPHIES	249
1- Introduction	249
1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbérine	249
2- Drogue à alcaloïdes de type protoberbérine - Monographie	249
Epine-vinette = berbérine, <i>Berberis vulgaris</i> , Berbéridacées	249
3- Drogues à alcaloïdes de type phtalyisoquinoléine - Monographie	249
Hydrastis (sceau d'or), <i>Hydrastis canadensis</i> L., Renonculacées	249
4- Drogues à alcaloïdes de type protopine - Monographie	250
Fumeterre, <i>Fumaria officinalis</i> L., Fumariacées	250
5- Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine - Monographie	250
Chélidoïne, <i>Chelidonium majus</i> L., Papavéracées	250
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE TROPOLONIQUE - MONOGRAPHIE	251
Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques	251
Colchique, <i>Colchicum autumnale</i> L., Liliacées	251
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DES AMARYLLIDACEES - MONOGRAPHIE	253
Biogénèse des alcaloïdes de type galanthamine	253
Galanthus, <i>Galanthus sp.</i> , Amaryllidacées	253
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEINO-MONOTERPENIQUES	255
1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques	255
MONOGRAPHIES	255
<i>Ipéca officinaux</i> , <i>Cephaelis sp.</i> , Rubiacées	255
1- Historique, - espèces :	255
• Ipéca annelé mineur (= I. du Matto Grosso, I. de Rio ou I. du Brésil), <i>Cephaelis ipecacuanha</i> (Brot.) A. Rich.	255
• Ipéca annelé majeur (= Ipéca de Costa-Rica, I. de Carthagène ou I. de Colombie), <i>Cephaelis acuminata</i> Karsten.	255
2- Composition chimique :	255
3- Biogénèse des PA :	255
4- Essais physicochimiques :	256
5- Actions physiologiques et emplois :	256
DROGUES A PHENETHYLAMINES	257
Généralités sur les phénéthylamines :	257
MONOGRAPHIES	257
Éphédras, <i>Ephedra spp.</i> , Éphédracées	257
Composition chimique :	257

Actions physiologiques et emplois :	257
<i>Khat, Catha edulis (Vahl) Forssk. Ex Endl., Célestracées</i>	258
Composition chimique :	259
Propriétés physiologiques - toxicité :	259
<i>Peyotl, Lophophora williamsii J. Coulter, Cactacées</i>	259
Composition chimique :	259
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLIQUES - GENERALITES.....	260
1- Généralités - Définition :	260
2- Origine biogénétique :	260
2-A- Mono-aldéhydique → β -carbolines et tétrahydro- β -carbolines :	260
2-B- cyclisation intramoléculaire → Alcaloïdes de l'Eséré	260
2-C- isoprénique → dérivés de l'acide lysergique	260
2-D- terpénique (sécologanoside) → dérivés indolo-monoterpéniques.....	260
3- Répartition botanique :	261
4- Intérêts thérapeutiques.....	261
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOISOPRENIQUES – MONOGRAPHIE : L'ERGOT DE SEIGLE.....	262
<i>Ergot de Seigle, Claviceps purpurea (Fries) Tulasne</i>	262
1- Introduction :	262
2- Botanique :	262
2-A- Position botanique :	262
2-B- Cycle évolutif.....	262
2-C- Sources de la drogue :	262
2-C-1- culture sur Seigle (300 kg/ha)	262
2-C-2- culture saprophytique (<i>Claviceps paspali</i>) : 2 g/L.....	262
3- Composition chimique de l'ergot :	262
3-A- Composés banals :	262
3-B- Généralités sur les P.A. (1% max) :	263
3-B-1- Groupe des amides simples : (20% des AT)	263
3-B-2- Groupe des amides peptidiques :	263
3-B-3- Les alcaloïdes du type clavine et chanoclavine :	264
4- Biogenèse des alcaloïdes	264
5- Essais:	264
5-A- Botaniques	264
5-B- Physicochimiques :	264
6- Propriétés pharmacologiques	265
6-A- ergotisme.	265
6-B- action de la drogue.....	265
6-C- action des alcaloïdes naturels :	265
6-C-1- Analogies structurales avec les amines biogènes :	265
6-C-2- groupe de l'ergométrine :	265
6-C-3- groupe de l'ergotamine et de l'ergotoxine :	266
6-C-4- groupe des clavines	266
6-D- Action des dérivés hémisynthétiques :	266
6-D-1- filiations chimiques	266
6-D-2- Actions - Emplois - usages des dérivés dihydro, bromés et méthylés.	267
6-D-2-1 : Profils d'activité comparés des alcaloïdes naturels et dérivés les plus utilisés	267
6-D-2-2 : Emplois - usages des alcaloïdes naturels de l'ergot et dérivés les plus utilisés.....	268
6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses	271
6-E-1- Effets secondaires des dérivés de l'ergot :	271
6-E-2- information importante de pharmacovigilance (afssaps)	271
6-E-3- Interactions médicamenteuses graves des dérivés de l'ergot :	271
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPENIQUES - GENERALITES	273
1- Généralités - Introduction.....	273
2- Biogenèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques	273
3- Répartition	273
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPENIQUES - MONOGRAPHIES.....	275
1- Les LOGANIACÉES (<i>Strychnos, Gelsemium</i>).....	275
1-A- Le Vomiquier, <i>Strychnos nux-vomica</i>	275
1-A-1- Botanique : la drogue = graine = "noix vomique"	275
1-A-2- Composition chimique :	275
1-A-3- Essais.....	275
1-A-4- Actions physiologiques	275

1-A-5- Emplois	275
Fève de St. Ignace, <i>Strychnos ignatii</i> (ignatia amara).....	275
Jasmin de la Caroline, <i>Gelsemium sempervirens</i> (L) Ait.....	275
2- Les APOCYNACÉES	277
2-A- Les Rauwolfia	277
Rauwolfia serpentina (Sarpagandha de l'Inde) et R. vomitoria et tetraphylla	277
2-A-1- Botanique - la drogue.....	277
2-A-2- Composition chimique :	277
2-A-2-a- groupe du yohimbane :	277
2-A-2-b- groupe de l'hétéroyohimbane :	277
2-A-2-c- groupe de l'ajmaline (dihydroindole) :	277
2-A-3- Essais :	277
2-A-4- Propriétés physiologiques	278
2-A-5- Emplois	278
2-B- Les Pervenches.....	278
2-B-1- La petite Pervenche Vinca minor L., Apocynacées	279
2-B-1-a Botanique, la drogue.....	279
2-B-1-b Composition chimique :	279
2-B-1-c- Essais.....	279
2-B-1-d- Propriétés physiologiques	279
2-B-1-e- Emplois	279
2-B-2- Pervenche de Madagascar (P. tropicale), Catharanthus roseus , Apocynacées.....	280
2-B-2-a Botanique	280
2-B-2-b Composition chimique:	280
2-B-2-c- Essais.....	280
2-B-2-d- Propriétés pharmacologiques	280
2-B-2-e- Emplois	280
2-B-2-e-1 Produits naturels :.....	281
2-B-2-e-2 Produits hémisynthétiques :	281
2-B-2-e-1 Le dernier produit utilisé en clinique : la vinflunine (DCI) = Javlor®	282
2-C- Les Voacangas	282
2-C-1- Voacanga africana , Apocynacées	282
2-C-2- Voacanga thouarsii , Apocynacées	282
2-D- Iboga, Tabernanthe iboga , Apocynacées	282
2-D-1- Botanique	282
2-D-2- Chimie	282
2-D-3- Actions physiologiques	283
3- Les RUBIACEES :	284
3-A- Le Yohimbe Pausinystalia yohimbe , (K. Schum.) Pierre, Rubiacées.....	284
3-A-1- Botanique	284
3-A-2- Composition chimique	284
3-A-3- Essais.....	284
3-A-4- Actions physiologiques	284
3-A-5- Emplois	284
3-B- Les Quinquinas : Cinchona pubescens = Cinchona succirubra	284
3-B-1- Historique	284
3-B-2- Botanique: Cinchona pubescens Vahl (= succirubra Pavon), Cinchona succirubra , Rubiacées (Ph. Eur., 7 ^{ème} Ed. 01/2011:0174).	285
3-B-3- Composition chimique des écorces.....	285
3-B-4- Biogenèse de la quinine.....	286
3-B-5- Propriétés physicochimiques	287
3-B-6- Essais	288
3-B-7- Propriétés pharmacologiques.....	288
Quelques données supplémentaires sur le paludisme :	289
3-B-8- Emplois.....	290
4- Les NYSSACEES :	293
4-A- Le Camptotheca Camptotheca acuminata , Decn., Nyssacées.....	293
4-A-1- Botanique	293
4-A-2- Composition chimique	293
4-A-3- Propriétés physico-chimiques.....	293
4-A-4- Actions physiologiques	293
4-A-5- Emplois	293
DROGUES A BASES PURIQUES (DER. XANTHIQUES)	295
Généralités sur les bases xanthiques.....	295

Actions physiologiques des bases pures :.....	295
DROGUES A BASES PURES - MONOGRAPHIES	295
1- Les <i>caféiers</i> , <i>Coffea spp.</i> , <i>Rubiacées</i>	295
Botanique :.....	295
la drogue = grain vert (Ph. Fse, X ^{ème} Éd.). <i>C. arabica</i> L., <i>C. canephora</i> Pierre ex. Fröhner.	295
Composition chimique :	295
Actions physiologiques (voir ci-dessus).....	296
Emplois (voir à la fin).	296
2- Les <i>Théiers</i> , <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze, (= <i>Thea sinensis</i> L.) <i>Théacées</i>	296
Botanique :.....	296
Composition chimique	296
Actions physiologiques (voir ci-dessus).....	296
Emplois (voir à la fin).	296
3- Les <i>cacaoyers</i> , <i>Theobroma cacao</i> L., <i>Sterculiacées</i>	296
Botanique :.....	296
Composition chimique :	296
Emplois	296
Emplois des bases pures (xanthiques) comme PA :	296

Pharmacognosie Générale



Définitions
Historique
Législation
Terminologie
Sites Internet®

1- Généralités

1-A- Définition :

La Pharmacognosie (officiel depuis 1969, CSP) : “*Pharmacon*” et “*gnosis*”.

Science multidisciplinaire, au carrefour de toutes les disciplines scientifiques et pharmaceutiques. Étude des matières premières d'origine naturelle : végétale ou animale ayant un intérêt médical. Ici, étude des principes actifs des plantes :

- **Plante** : définir l'identité, morphologie, l'origine, les modes de production et leur influence sur la composition chimique,
- **Principes Actifs** d'origine naturelle : propriétés physico-chimiques (stabilité, solubilité, extractibilité, structure, réactivités, ...) et activités pharmacologiques,
- Connaissance de l'utilisation optimale des plantes et des produits qui en dérivent (indications, contre-indications, effets secondaires, interactions médicamenteuses, ...)
- Méthodes objectives de contrôle de la qualité des drogues végétales.

1-B- Enseignements :

*Place de la **pharmacognosie** dans les études de pharmacie :

- ≠ de phytothérapie, ≠ phytopharmacie
- Étude des mat. 1^{ères} d'origine synthétique = Chimie thérapeutique
- Étude de leur transformation en médicament = Pharmacie galénique
- Étude de l'action des médicaments = Biochimie, Pharmacologie, Toxicologie, ...

FCB : Cours, 2^{ème} cycle. **T.P. de Pharmacognosie** : la « chaîne du médicament »

Options : UE 2^{ème} cycle

- 3^{ème} et/ou 4^{ème} année : UE préprofessionnelle de Substances naturelles à intérêt thérapeutique (J. Vercauteren)

*Stage « long » de 160 h (ex SIR = UE) de Master 1.

* Doctorat : Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie.

* Masters 2 (professionnel et recherche).

* Doctorat d'Université.

1-C- Lexique-glossaire :

Glossaire des principaux termes utilisés pour décrire les actions physiologiques des médicaments ou principes actifs

Abortif	Substance qui provoque l'avortement.
Alexitère	Substance qui guérit la morsure de serpent.
Analgésique	Substance qui abolit la sensibilité de la douleur.
Analeptique	Substance qui rétablit les forces et stimule le fonctionnement des différents organes (analeptique cardiaque, respiratoire).
Anesthésique	Substance qui provoque une insensibilité locale ou générale.
Anthelminthique	Voir vermifuge
Antibiotique	Substance chimique produite par des micro-organismes ayant le pouvoir d'entraver la croissance des bactéries ou d'autres micro organismes et même de les détruire en solution très diluée. (Waksman 1951).

Antidiarrhéique	Substance qui arrête la diarrhée : - par diminution des sécrétions intestinales. - par diminution de la motricité intestinale.
Antihémorragique	Substance qui arrête les hémorragies - par vasoconstriction. - par coagulation sanguine.
Antipyrétique	Substance qui abaisse les excès de température sans agir sur la température normale.
Antiseptique	Substance qui empêche la prolifération des germes pathogènes à l'intérieur de l'organisme ou à sa surface.
Antispasmodique	Substance qui empêche les contractures (crampes, spasmes ou convulsions).
Antiphlogistique	Substance qui combat l'inflammation (<i>phlox, phlogos</i> : flamme).
Astringent	Substance qui provoque un resserrement des tissus (<i>stringere</i> : serrer)
Béchique	Substance calmante de la toux (<i>bex; bekhos</i> : la toux).
Carminatif	Substance ayant la propriété de faire expulser les gaz intestinaux.
Cardiotonique	Voir tonocardiaque.
Cholagogue	Substance qui facilite l'évacuation de la bile des voies biliaires extra hépatiques, surtout de la vésicule (<i>chole</i> : bile, <i>agogos</i> : qui attire).
Cholérétique	Substance qui augmente la sécrétion de la bile.
Drastique	Purgatif énergique (avec contraction de l'intestin).
Diurétique	Substance qui augmente la sécrétion urinaire.
Dyspepsie	Ensemble des symptômes qui caractérisent une mauvaise digestion (<i>dys</i> : mal, faux).
Emollient	Substance qui relâche et décongestionne les tissus enflammés.
Emménagogue	Substance qui provoque ou régularise le flux menstruel (<i>emmena</i> : menstrues ; <i>agogos</i> : qui attire).
Emétique	Substance qui provoque le vomissement.
Eméto-cathartique	Substance qui agit comme vomitif et purgatif.
Eupeptique	Substance qui excite les fonctions digestives, par voie de conséquence, qui facilite la digestion (<i>eu</i> : bien, vrai).
Expectorant	Substance qui favorise la fluidification des sécrétions bronchiques.
Galactagogue	Substance qui favorise la sécrétion lactée (<i>galax, galactos</i> : lait ; <i>agogos</i> : qui attire).
Hypnotique	Substance qui provoque le sommeil.
Laxatif	Purgatif léger (par opposition à drastique).
Ocytocique	Substance qui excite les contractions de l'utérus, par voie de conséquence, qui hâte l'accouchement (<i>okus</i> : rapide ; <i>tokos</i> : accouchement).
Purgatif	Substance qui provoque l'accélération du transit intestinal et l'évacuation des selles.
Résolutif	Substance qui favorise un retour à l'état normal des tissus malades.
Rubéfiant	Substance qui provoque une congestion intense et passagère de la peau après son application (<i>ruber</i> : rouge ; <i>facere</i> : faire).
Sialagogue	Substance qui provoque une hypersécrétion salivaire.
Stomachique	Substance qui favorise la digestion au niveau de l'estomac.
Spasmolytique	Substance qui supprime l'état spasmodique.
Tæنيفuge	Vermifuge employé contre les tænia.
Tonicardiaque	Substance qui ralentit, renforce et régularise le rythme cardiaque.
Topique	Substance appliquée en externe, localement (<i>topos</i> : lieu).
Vermifuge	Substance qui provoque l'expulsion des vers intestinaux.
Vulnéraire	Qui contient des substances propres à guérir les blessures (<i>vulnus</i> : blessure).

1-D- Sources de documentation - bibliographie

1-D-1 - Ouvrages généraux

Précis de Matière Médicale : R.R. PARIS, H. MOYSE (en 3 tomes : I : 1976, II : 1967, III : 1971)
Abrégé de Matière Médicale : M. PARIS, M. HURABIELLE (en 2 tomes : 1981)
Les Plantes dans la thérapeutique moderne : L. BEZANGER-BEAUQUESNE, M. PINKAS et M. TORCK - (1986)
Eléments de Phytochimie et de Pharmacognosie (1^{ère} édition) : J. BRUNETON, 1987
Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales (2^{ème} édition) : J. BRUNETON, 1993
Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales (3^{ème} édition) : J. BRUNETON, 1999, 1120 pages.
Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales (4^{ème} édition) : J. BRUNETON, 2009, 1288 pages.
Phytothérapie. Les données de l'évaluation : J. BRUNETON, 2002, 242 pages.

1-D-2 - Ouvrages de vulgarisation de Phytothérapie

La Phytothérapie : R. MOATTI, R. FAURON et Y. DONADIEU (1983)
Ces médicaments qui nous viennent des Plantes : J. VERDRAGER (1978)
Aromathérapie : J. VALNET (1984)
La Médecine par les Plantes à travers les âges : L. GIRRE (1981)
100 Plantes Médicinales. Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique : M. ROMBI (1991)
Plantes Thérapeutiques (1^{ère} édition) : M. WICHTL, R. ANTON (1998)
Pharmathèmes, Expliquez-moi les plantes : voyage en botanique : P. DELAVEAU, illustrations de J.-C. GUÉGUEN, (2003).
Plantes Thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique (2^{ème} édition) : M. WICHTL, R. ANTON (2003)

1-D-3 - Ouvrages sur les Plantes toxiques :

Plantes agressives et poisons végétaux : P. DELAVEAU (1974)
Guide des Plantes dangereuses : A. M. DEBELMAS et P. DELAVEAU (1978)
Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux (1^{ère} édition) : J. BRUNETON, Lavoisier (1996)
Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux (2^{ème} édition) : J. BRUNETON, Lavoisier (2001)
Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux (3^{ème} édition) : J. BRUNETON, Lavoisier (2005)

1-D-4 - Revues Scientifiques Spécialisées :

Plantes Médicinales et Phytothérapie (France), devenu "Journal européen de Pharmacognosie"
Planta Medica (Allemagne)
Phytochemistry (Angleterre)
Journal of Natural Products (ex *Lloydia* ; Etats-Unis)
Fitoterapia (Italie)
Journal de Pharmacie de Belgique
Journal of Pharmaceutical Sciences
Chem. Pharm. Bull. (Japan)

1-D-5 - Revues Pharmaceutiques générales :

Les Actualités Pharmaceutiques (Elsevier Ed.)
Annales Pharmaceutiques françaises (Académie Nationale de Pharmacie)
Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux
Lyon-Pharmaceutique (APAL)
Les Nouvelles Pharmaceutiques (Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens)
La Lettre de Phytothérapie (Lab. Pierre Fabre)

2- Introduction au cours - Historique

2-A- Période empirique

Utile pour voir comment ont été posés progressivement les grands principes à l'origine de l'utilisation des matières premières naturelles en tant que médicament :

≈ 400
av JC

Hippocrate, médecin grec (460-377), souvent appelé le "père de la médecine". On lui doit le **Corpus Hippocraticum** (plus de 200 plantes) les **aphorismes** (« sentences, proverbes » du genre : « à grands maux, grands remèdes » ou « il faut manger pour vivre, et non vivre pour manger »).

≈ 50
ap JC

Dioscoride (20-70) : "**de Materia Medica**" (5 vol., plus de 600 produits) ; notion importante : « il existe une plante pour chaque maladie ».

≈ 190
ap JC

Galien, médecin grec (130-200), appelé le "**père de la pharmacie**". Il préparait lui-même (mettait en « forme ») les « médicaments » qu'il prescrivait. Auteur de la « **théorie des humeurs internes** ». En Occident, se développe la médecine classique basée sur la pensée d'Hippocrate, qui oppose les "éléments" et leurs "qualités" pour entretenir ou rétablir l'équilibre du corps. C'est ainsi qu'un remède feu/chaud saura guérir une maladie eau/froid, par exemple le gingembre contre le rhume.

Hippocrate

Moyen-âge : médicaments minéraux ; période de l'alchimie ! On recherche l'or et la « pierre philosophale ». La magie (charlatanisme) fait subir à la médecine un temps d'arrêt considérable, malgré des « épidémies » terribles (peste noire).

≈ 1530
ap JC

Paracelse (1493-1541) : Médecin et chimiste suisse (Theophrastus Philipus Aureolus Bombastus von Hohenheim), a introduit le concept selon lequel la « **maladie** pouvait faire l'objet de **traitements chimiques** ». Les maladies sont dues à des **agents extérieurs** qui attaquent le corps, en opposition avec l'idée traditionnellement admise selon laquelle les maladies résulteraient de la perturbation des humeurs « internes ». La thérapeutique selon Paracelse devait être dirigée contre ces agents, et il prônait pour ce faire, l'usage de composés chimiques minéraux, plutôt que d'herbes. L'alchimie devint un moyen de préparer de tels composés et plutôt que d'obtenir de l'or, Paracelse l'utilise pour préparer des « médecines ». Il débouche ainsi sur la notion très importante de « **Principe Actif** » qui prévaut encore aujourd'hui et n'ignore pas les risques encourus : « **Tout remède est un poison (pharmacon) ; tout est question de dosage** » !

Ce qui est le plus apparent de son œuvre, c'est la **Théorie des Signatures** :

"Les herbes parlent au médecin attentif par leur signature, lui découvrant par quelque ressemblance leurs vertus intérieures, cachées sous le voile du silence de la nature." Ses longs travaux le mènent à découvrir les propriétés thérapeutiques de nombreuses substances et à **codifier les similitudes entre certaines plantes et les organes humains ou les maladies**. Ce principe de similitude avait émergé longtemps auparavant. Dans la Chine du V^{ème} siècle avant notre ère, le livre Houang-tiNeiking présente une vision du monde où tout est relié, la maladie résultant d'une rupture d'équilibre entre l'homme et les forces de l'univers. À cette époque déjà, on constate que les plantes par leur forme, par leur couleur, par la partie utilisée, possèdent une application médicale précise qu'il suffit de savoir déchiffrer pour obtenir la guérison. Il faudra attendre le Moyen-Age pour que l'analogie apparaisse dans les pharmacopées européennes de façon implicite. C'est ainsi que l'on préconise la "**buglosse à trois graines**" dans les accès de fièvre tierce et la "**buglosse à quatre graines**" dans la fièvre quarte. Le **roseau**, dont on fabrique des flèches, sert à soigner les blessures provoquées par ces projectiles. Paracelse mettra enfin en forme la "théorie des signatures", qui exercera une énorme influence aux XVI^e et XVII^e siècles. La pensée analogique qu'il développe en fait d'ailleurs le vrai pionnier de l'**homéopathie**, puisque c'est d'elle que s'inspirera plus tard **Hahnemann** dans ses célèbres travaux.

Bien sûr, nous avons du mal à y croire. Ce serait tellement simple si les plantes pouvaient vraiment nous indiquer ce qu'elles soignent. Ce qui est troublant, c'est que bien souvent ça marche. Des recherches effectuées sur notre sympathique hépatique par exemple ont récemment prouvé que certains de ses composants possédaient une réelle action sur le foie, réhabilitant ainsi, après plusieurs siècles d'oubli, son usage traditionnel contre lequel bien des médecins "sérieux" s'étaient élevés. La **ficaire** (*Ranunculus ficaria*) est une petite renoncule commune au printemps dans les bois et les haies fraîches qu'elle éclaire de ses superbes étoiles d'or. Ses racines sont renflées en forme de tubercules allongés et rappellent étrangement des hémorroïdes. De là viennent son appellation populaire "d'herbe-aux-hémorroïdes" et son usage traditionnel contre ces douloureuses excroissances. La phytothérapie officielle n'y avait guère prêté attention jusqu'à ce que, voici une vingtaine

d'années, des travaux scientifiques viennent prouver son efficacité comme analgésique et anti-inflammatoire. Aussi la ficaire, dont on utilisait jadis les tubercules écrasés dans de la graisse sous forme de pommade, entre-t-elle aujourd'hui dans la composition de plusieurs spécialités antihémorroïdaires. La ficaire était autrefois nommée la "petite éclair" par opposition à l'"éclair" qui est la **chélidoïne** (*Chelidonium majus*), cousine du coquelicot et du pavot. Ce qui est frappant chez cette belle plante des décombres, qui affectionne particulièrement le voisinage des murs, est le curieux **latex jaune** qui coule abondamment dès qu'on en brise la tige. La tradition voulait que les hirondelles en cassent les rameaux pour récupérer un peu de latex avec lequel elles frottaient les yeux de leurs nouveaux-nés afin de les ouvrir. D'où son nom d'"éclair", et celui de "chélidoïne", tiré du grec chélidôn, qui signifie hirondelle. S'il semble que ceci relève de la légende plutôt que de l'observation, l'usage du latex contre les **affections de la vésicule biliaire** est, lui, tout à fait justifié. La médecine des signatures voulait que sa couleur jaune, brunissant à l'air, rappelle celle de la bile, et donc qu'on emploie cette plante pour soigner les difficultés de son écoulement. La chélidoïne calme effectivement les spasmes de la vésicule biliaire et se voit fréquemment prescrite par les phytothérapeutes modernes. Mais c'est une plante assez toxique, qu'il ne faut utiliser qu'avec circonspection. Du moins en usage interne, car son emploi externe, universellement répandu contre les verrues, s'il n'est pas garanti efficace à 100 %, se montre sans danger. Le **millepertuis**, comme son nom l'indique, possède des feuilles arrondies qui semblent percées de mille trous : il s'agit en fait de glandes remplies d'huile essentielle. Et si l'on écrase entre les doigts ses magnifiques fleurs jaune d'or, ils se tachent d'un rouge évoquant celui de la peau brûlée par le soleil. Cueilli autour de la Saint-Jean, lorsque le soleil est au plus près de la terre, le millepertuis permet de fabriquer une huile rouge foncé, indiquée depuis des siècles comme le grand remède des blessures et des brûlures. Il suffit de placer dans un bocal les sommités fleuries fraîchement cueillies, de les recouvrir d'huile d'olive et de les laisser macérer pendant deux à trois semaines au soleil de l'été, puis de filtrer. Cette préparation est couramment vendue **contre les coups de soleil** et se montre remarquablement efficace.

Question de forme, de couleur et d'habitat

Que possèdent en commun le **saule** (*Salix alba*), arbuste ou arbre plus ou moins échevelé, et la **reine-des-prés** (*Filipendula ulmaria*) ? Tous les deux ont les pieds dans l'eau... et tous les deux soignent les maladies que l'on attrape à vivre les pieds dans l'eau, ou du moins dans les lieux humides et froids. Dans ce cas, la "signature" ne se manifeste ni dans la forme ni dans la couleur de la plante, mais dans son **habitat**. L'écorce du saule est, depuis le XVII^{ème} siècle, employée en décoction comme fébrifuge, tandis que les sommités fleuries et les feuilles de la reine-des-prés font des infusions antirhumatismales réputées, depuis la Renaissance. Il se trouve que la chimie moderne a su extraire, au siècle dernier, de l'écorce du saule un principe actif que l'on nomma "acide salicylique". Quant à la reine-des-prés, ses feuilles, ou mieux ses curieux fruits en spirale, dégagent lorsqu'on les froisse une forte odeur médicamenteuse due au **salicylate de méthyle**, substance voisine de celle que contient le saule. Et quand on fabriqua par synthèse l'acide acétylsalicylique, on lui donna le nom d'"**aspirine**" en souvenir de la reine-des-prés, que l'on nomme parfois aussi spirée ulmaire. **Ainsi, notre médicament le plus célèbre a été inspiré par la médecine des signatures !**

La **pulmonaire** (*Pulmonaria officinalis*), qui fleurit rouge puis bleu au fond des bois, est encore un bon exemple du principe de similitude. Ses grandes feuilles allongées, d'un beau vert foncé, sont fréquemment couvertes de taches blanches. Pour les alchimistes, ces taches représentaient les **alvéoles pulmonaires**, d'où le nom de la plante, que l'on devait donc utiliser contre les affections pulmonaires. Cette indication se trouve confirmée par la médecine moderne car la plante est très riche en mucilage, ce qui lui confère des vertus adoucissantes et expectorantes certaines. Il en est d'ailleurs de même d'un lichen, connu lui aussi sous le nom de "pulmonaire". Profondément alvéolé et boursoufflé, il ne faut pas beaucoup d'imagination pour y trouver l'image d'un poumon. Pratiquement inusité de nos jours, il a pourtant été largement utilisé dans la lutte contre la toux et les catarrhes pulmonaires chroniques.

L'imagination au pouvoir

Mais emportés par un "zèle analogique" qui confinait parfois à l'aveuglement, les auteurs de la Renaissance ont parfois aussi attribué des pouvoirs totalement imaginaires à d'autres plantes. C'est ainsi que l'on prescrivait la **noix** dans les maladies de la tête, dont la folie, parce qu'elle représente remarquablement le cuir chevelu avec le brou, le crâne avec la coque et le cerveau avec les cerneaux divisés en deux hémisphères. Il ne semble pourtant pas que la noix puisse avoir quelque efficacité que ce soit dans ce domaine - mais après tout, peut-être ne savons-nous pas encore tout sur ce fruit... Quant au domaine sexuel, il a bien entendu excité l'imagination des analogistes. Le meilleur exemple en est celui des orchidées, dont les tubercules jumeaux rappellent étonnamment dans certaines espèces les testicules de l'homme. Les Grecs l'avaient d'ailleurs déjà remarqué, puisqu'ils avaient donné à ces plantes le nom grec des testicules, orchis. L'un des tubercules sert d'organe de réserve de nourriture pour assurer à la plante un démarrage rapide l'année suivante, tandis que l'autre s'épuise en la nourrissant pendant l'année en cours et se trouve flétri. Pour Oswald Crollius, on peut utiliser l'un ou l'autre suivant l'effet que l'on désire obtenir : "Le tubercule le plus haut, plus grand et plus plein, excite grandement au fait; mais le plus bas, mou et ridé, a un effet contraire, car au lieu d'échauffer, il refroidit, merveille de la sagesse de la nature." Il ne semble malheureusement pas que les tubercules d'orchidées aient jamais eu de propriétés aphrodisiaques bien réelles. Heureusement, car sinon il ne resterait vraisemblablement plus une seule de ces plantes, déjà rares ! Philosophie pratique vérifiée dans les faits ou charlatanisme de bas étage ? La théorie des signatures a de quoi nous donner à réfléchir. Il ne faudrait en tous cas pas la réduire à un simple moyen mnémotechnique pour se souvenir des propriétés médicinales des plantes. Peut-être est-il vrai après tout que chaque grain de sable est relié à une étoile ?

D'après François COUPLAN, ethnobotaniste, fondateur de l'association Institut de recherches

sur les propriétés de la flore (IRPF). http://www.couplan.com/pc/francais/liens/liens_plantes_nature.htm



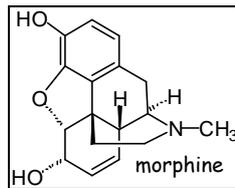
2-B- Période scientifique

≈ 1800
ap JC

Baumé Antoine (pharmacien -chimiste français, 1728-1804). Il inventa l'aréomètre (à poids constant permet de mesurer la concentration de n'importe quelle solution. La graduation en *degré Baumé* (° Bé) est arbitraire et n'est valable qu'à une température donnée (le poids spécifique d'une solution varie avec la température), d'où la nécessité d'avoir des tables de correction en fonction de la température) $^{\circ}\text{Bé} = 144,3 \left(1 - \frac{1}{\text{poids spécifique}}\right)$
<http://www.utc.fr/~tthomass/Themes/Unites/index.html>

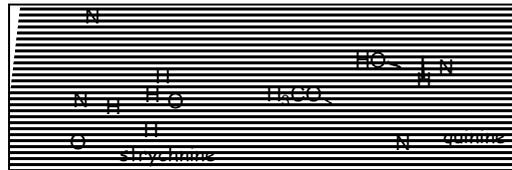
≈ 1800
ap JC

DEROSNE Charles (pharmacien français,) isole la **Morphine** en 1806 sous le nom de "sel narcotique". En mélange à l'époque avec la **narcotine**, sa structure ne sera élucidée qu'en 1923.



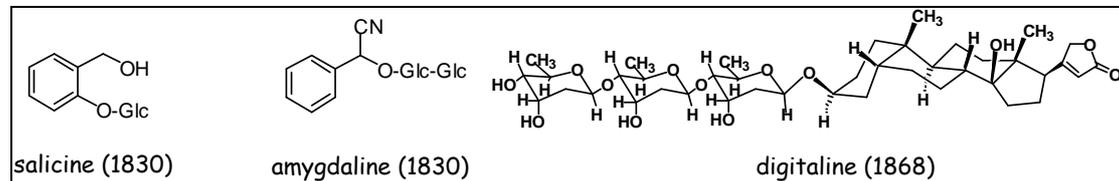
≈ 1820
ap JC

PELLETIER et **CAVENTOU** (chimistes et pharmaciens français, 1788-1842). Il découvrirent la **strychnine** (1818), la **quinine** (1820) et la **caféine**, et mirent au point un procédé de fabrication du sulfate de quinine (voir p. 284).



≈ 1830
ap JC

LEROUX (1830). **ROBIQUET** (1830). **NATIVELLE** (1868).



Liste des dates de découverte des principaux alcaloïdes

Année	alcaloïde	Chercheur
1817	Narcotine	Robiquet
1818	Strychnine	Caventou & Pelletier
1818	Vératrine	Meissner & Caventou
1819	Colchicine	Meissner & Caventou
1820	Caféine	Runge; Caventou & Pelletier
1820	Quinine	Caventou & Pelletier
1822	Emétine	Pelletier & Magendie
1827	Coniine	Giesecke; Geiger & Hess
1828	Nicotine	Posselt & Reimann
1831	Aconitine	Mein; Geiger & Hess
1832	Codéine	Robiquet
1833	Atropine	Geiger & Hess
1833	Thébaïne	Pelletier & Dumas
1842	Théobromine	Woskresenky
1848	Papavérine	Merck
1860	Cocaïne	Niemann

≈ 1870
ap JC

Claude BERNARD (1813-1878) - médecin-physiologiste :

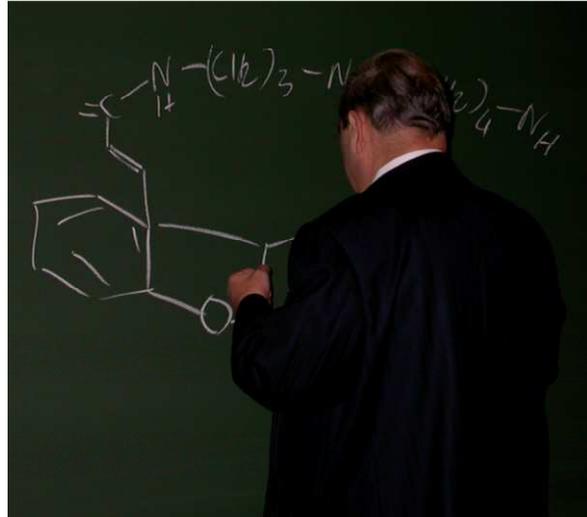
Il prône l'expérimentation et développe la « science du laboratoire » et dénigre la médecine clinique (expérimentation chez l'homme). Exp. de Physiologie sur les curares ! Il aboutit à la conclusion : « **une structure moléculaire** (chimique) est responsable d'une **action physiologique** ».

Toutes les bases de la Pharmacognosie scientifique sont posées à l'aube du 20^{ème} siècle, en même temps que la chimie organique fait des progrès considérables (synthèse de l'aspirine, l'alizarine (garance), ...).

≈ 2000
ap JC

De nos jours : Pr. **Pierre POTIER** (Pharmacien), ICSN, Gif sur Yvette (entré dans le « magasin du Bon Dieu », le 3 février 2006). Avant d'y entrer, avec ses chercheurs de l'Institut, il nous en a révélé quelques uns de ses joyaux modernes qui nous permettent d'imaginer le bonheur qui « l'étreint, pour l'éternité » :

- Taxotère® (If européen ou if à baies, *Taxus baccata*, Taxacées)
- Navelbine® (Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, Apocynacées)

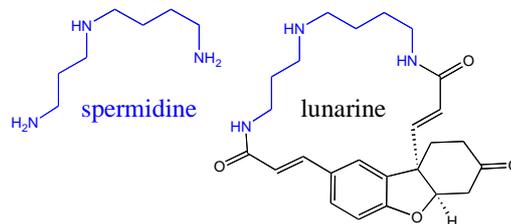


Pierre POTIER, en conférence lors du 25^{ème} anniversaire du décès du Pr. Jean LE MEN, novembre 2003 – Faculté de Pharmacie de Reims



fruits et graines de la Lunaire

monnaie du Pape, *Lunaria annua*, Brassicacées (Crucifères)



3- Terminologie

3-A- Plantes médicinales

- 1^{ère} définition légale du terme « PM » : Arr. du 6 janv. 1989, paru au J.O. du 18/02/89 ;
- Plus récemment, Arr. du 5 juin 2000, paru au J.O. du 19 juil. 2000 = additif N° 46 à la Pharmacopée Française :

Plantae medicinales

Les **plantes médicinales** sont des **drogues végétales** au sens de la Pharmacopée européenne (1433) dont « **au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses** ». Il est peu fréquent que la plante soit utilisée entière ; le plus souvent, il s'agit d'une ou de plusieurs parties - définies dans le **Glossaire des termes de pharmacognosie employés dans la Pharmacopée** (Annexe VIII.B*) - qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes ». Par extension, on appelle souvent « plante médicinale » ou « plante » non seulement l'entité botanique, mais aussi la partie utilisée.

* Le Glossaire (Chapitre VIII.B de la Pharmacopée française 10^{ème} édition) a été révisé en 2005 : il remplace celui publié en 1990. 151 termes botaniques ont été retenus. Des définitions exactes et harmonisées des termes botaniques employés dans les monographies de drogues végétales de la Pharmacopée française et de la Pharmacopée européenne sont disponibles.

« Des plantes ayant des propriétés médicamenteuses peuvent avoir également des **usages alimentaires** ou **condimentaires**, ou encore servir à la préparation de **boissons hygiéniques** » (voir décrets de 2008, p. **Erreur ! Signet non défini.**).

Pour ces diverses utilisations, il s'agit soit des mêmes parties de plantes, soit de parties différentes.

3-B- Drogues végétales

"droog", desséché ≠ "drug" (substance médicamenteuse et toxicomanogène).

3-C- Principes actifs

Constituants à effet thérapeutique, principe actif, "drogue".

3-D- Autres définitions

Définitions parues dans la note aux fabricants, des "Cahiers de l'Agence n° 3" (J.O. du 7 février 98) :

- Les **médicaments à base de plantes** sont des médicaments dont les principes actifs (**PA**) sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de **drogue(s) végétale(s)**.
- Les **drogues végétales** (appelées "drogues" dans le présent document) sont des parties de plantes fraîches ou desséchées, utilisées à des fins thérapeutiques. Elles sont parfois des plantes entières, le plus souvent des parties de plantes (racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, graines...) entières ou fragmentées. Sont également des drogues végétales, les sucs retirés par incisions du végétal vivant (oléorésines, gommés, latex, etc.) n'ayant subi aucune opération galénique.
- Les **préparations à base de drogue(s) végétale(s)** (appelées "**préparations**" dans ce document) se présentent en extraits, teintures, huiles grasses ou essentielles, fragments, poudres ou sucs exprimés par pression. Leur production met en œuvre des **opérations de fractionnement**, de **purification** ou de **concentration**. Cependant, les constituants isolés, chimiquement définis, ou leur mélange ne sont pas considérés comme des préparations à base de drogue(s) végétale(s). Des substances, telles que des solvants, des diluants, des conservateurs, peuvent entrer dans la composition des préparations à base de drogue(s) végétale(s); la présence de ces substances doit être indiquée.
- Les **constituants à effet thérapeutique** sont des substances ou groupes de substances, **chimiquement définis**, dont la contribution à l'effet thérapeutique d'une drogue végétale ou d'une préparation est connue.
- Les **traceurs** sont des constituants chimiquement définis d'une drogue végétale qui présentent un intérêt pour la réalisation des contrôles. Un traceur peut servir à calculer la quantité de drogue végétale ou de préparation présente dans le produit fini, dès lors que la quantité de ce traceur dans la drogue végétale ou la préparation a été déterminée au cours des essais sur les matières premières. Dans la mesure du possible, le traceur ne doit pas être un produit de dégradation d'un constituant de la drogue.
- Les **principes actifs** sont des drogues végétales ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s), que les constituants à effet thérapeutique soient connus ou non.

-Les **matières premières** sont les produits (principes actifs, excipients, solvants, gaz...) utilisés pour la fabrication du médicament. Leur qualité est définie par une monographie (Pharmacopée ou monographie interne).

4- Buts de la Pharmacognosie

4-A- Étude plus poussée de drogues déjà utilisées.

4-B- Recherche de nouvelles substances médicamenteuses (« chefs de file »).

5- Méthodes de recherche

5-A- A partir des végétaux

1) **méthode empirique** : étudier les plantes utilisées en médecine indigène traditionnelle (remèdes de « bonne fame », guérisseurs, sorciers). Enquêtes ethnobotaniques et ethnopharmacologiques sont menées dans les pays où la tradition est encore forte. Les chances de succès sont plus élevées si une même plante est utilisée par plusieurs peuplades sans contact entre elles (huile de Flacourtiacées en Inde, Afrique et Amérique du Sud, contre la lèpre). L'usage de plantes comme « poisons de flèche » est une bonne indication de la présence de substances actives (curares).

2) **chimiotauxonomique** : s'adresser aux plantes d'un même taxon (famille, genre,...) ayant déjà fourni des P.A. (les principes « tranquillisants » du Rauwolfia → recherche exhaustive dans les plantes de la famille des Apocynacées ... et la suite qu'on connaît !

3) de "**criblage**" (**screening**) **systématique** : recherche « à l'aveugle », sur la base de critères définis à l'avance (toutes les plantes d'une région (Nelle-Calédonie, Madagascar,...). Gros moyens financiers → restreintes à une seule classe chimique ou une seule activité pharmacologique (ex du NCI et des 25000 extraits testés pour la recherche de plantes « anticancéreuses »).

Aujourd'hui, le "**criblage à haut débit**" (High Throughput Screening). Caractéristiques du HTS :

Système robotisé permettant la mesure très rapide de l'activité biologique d'un nombre considérable de substances - Volume limité, grand débit - Format standardisé.

Besoins importants en substances à cribler → Avalanche de données ... Traitement statistique multiparamétrique.



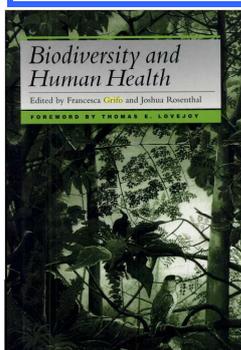
4) **le hasard ...!** : certainement plus mal considéré qu'il ne devrait l'être. Sans le hasard, la découverte de la Pénicilline par I. FLEMING, suite à une pollution par *P. notatum*, ou encore, celle des « anti-leucémiques » majeurs du *Catharanthus roseus*, dont les extraits induisaient une chute conséquente du nombre de cellules sanguines de la lignée blanche, lors de tests visant à identifier des substances « hypoglycémiantes », ne seraient peut-être pas encore faites !

5-B- A partir d'autres sources

μ-organismes, Champignons et Bactéries (antibiotiques = 30 % des médicaments), et biotechnologies animales et végétales : préparation d'enzymes et autres protéines à l'état pur (insuline humaine par Colibacille, ...), anticorps monoclonaux

Origine des médicaments

Origine	nbre total de composés	Produits naturels	Hémi-synthèse	Synthèse	%
Animaux	20	3	17	-	20.5%
Plantes	19	6	13	-	19.5%
Champignons	10	2	8	-	10%
Bactéries	4	3	1	-	3%
Org. marins	1	1	0	-	1%
Sous-total produits naturels	54	15	39	-	54%
Synthèse	45	-	-	45	46%
TOTAL	99	15	39	45	100%

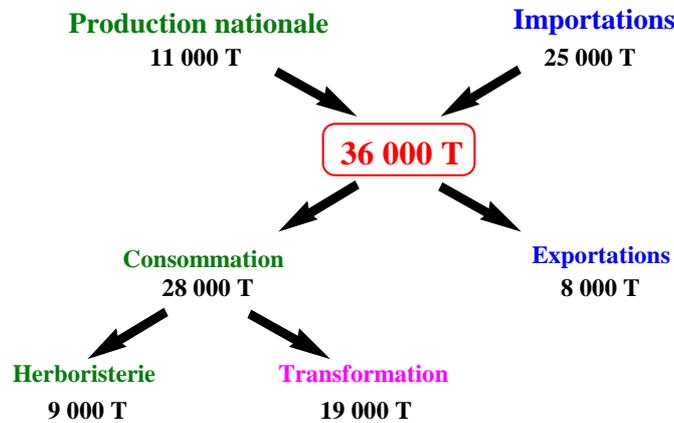


Données tirées de : F. GRIFO et J. ROSENTHAL, *The origins of Prescription Drugs, in Biodiversity & Human Health*, Island Press 1997. IMS America, Top 150 "Prescription Drugs " = 99 molécules

6- Production - Consommation

(quantités, nature)

6-A- Tableau général des échanges de P.M.



6-B- Importations annuelles de P.M.

Ecorces de Quinquina : 1 300 T ; Noix de muscade : 680 T ; girofle : 600 T
Tilleul, Camomille, Menthe, Verveine, Oranger : ± 2 500 T
Produits transformés (opium, extraits alc., hétérosides) : ± 7 700 T

6-C- Origines

Europe de l'Est : Tilleul, Menthe, pervenche.

Chili : Boldo.

Chine : Badiane, boutons floraux de Sophora.

Corée : Ginseng.

Inde, Afrique : Rauwolfia

Madagascar : Vanille, Catharanthus.

6-D- Lieux de Production en France

Milly-la-Forêt (Essonne) : Belladone, Digitale, Menthe

Chemillé (Anjou) : Camomille, Catharanthus.

Provence : plantes aromatiques (Lavande, Thym, Romarin, ...)

Nord-Est : culture du Pavot (Marne, Nord-Est), du Ginseng (Aisne), ...

7- Culture et amélioration des Plantes Médicinales

7-A- Plantes de cueillette

Plantes sauvages, spontanées. Pour les plantes qui ne peuvent être cultivées (Gui, Fougère mâle) ou dont la demande est trop faible pour justifier la culture (Douce-amère, Sureau, Fumeterre, ...). Dans les pays d'Europe centrale (Hongrie, ...), où la main d'œuvre est meilleur marché (Matricaire, cynorrhodons = 3000 T/an).

7-B- Plantes de culture

***avantages** : adapter la production aux besoins, augmenter les rendements et la qualité, diminuer les risques de confusion, état de maturité identique pour tous les plants → récolte mécanisée possible, → bonnes conditions de séchage.

***inconvénients** : plus grande fragilité des plantes, développement des maladies plus rapide ...

8- Récolte - Conservation - Contrôles - Normalisation des Drogues végétales

8-A- Récolte

- a) organe = la drogue.
- b) époque = idéal dépend du stade végétatif et de la partie concernée : boutons floraux de Sophora (20% avant floraison, 0% après), organes souterrains (les plus riches en P.A. en dehors des périodes de pleine végétation), feuilles (début de floraison), écorces (printemps = montée de sève, ou automne), fruits et graines (à maturité).

8-B- Conservation

- a) dessiccation : **eau** des drogues (5-10% graines ; 40-50% écorces ; 70-80% feuilles ; ± 90% fleurs) et **enzymes** sources de dégradation (hydrolyse, oxydation, polymérisation, racémisation = hyoscyamine → atropine).
- b) stabilisation : enlever l'eau + détruire les enzymes (sauf quand les P.A. sont libérés par action Ez. : arômes du cacao, isothiocyanate d'allyle de la moutarde par la myrosinase en présence d'eau = cataplasme). Détruire les Ez. par **alcool bouillant** (procédé Bourquelot). Certains P.A. passent dans l'alcool = stabilisation extractive → préparation de formes galéniques : « extraits stabilisés » ; **chaleur humide = vapeur d'eau** sous pression (procédé Goris et Anould) : méthode réservée aux drogues robustes (graines, noix) ; vapeur d'alcool (procédé Goris et Perrot). Danger d'explosion ; **chaleur sèche** (UHT, flash).
- c) conditionnement, stockage à l'officine : récipients carton, papier Kraft double enveloppe. Abri de la lumière, de l'air et des insectes xylophages (charençons, mites,...). Péréemption d'un an maximum (le plus souvent).

8-C- Contrôles

- identité : la plante est définie par l'espèce, le genre, la famille botanique. L'utilisation du latin (classification binomiale de Linné requise du fait des multiples noms vernaculaires.
- pureté : recherche des éléments étrangers (intentionnels : falsifications par des plantes moins chères, charges minérales), résidus de pesticides, contaminations bactériennes (mélilot, mycotoxines, ...).
- activité : doit être comprise dans les limites décrites aux normes de la drogue.

8-D- Normalisation

Vérifier que la plante médicinale est conforme aux normes définies par la Pharmacopée si elle y est inscrite, sa propre monographie d'AMM si elle n'y est pas, par divers essais.

- Essais botaniques** : examen macro et microscopique → recherche des éléments caractéristiques (poils, mâcles d'oxalate, ...)
- Essais physicochimiques** : teneur en eau, en cendres. Qualitatifs = caractérisation du P.A. = coloration, précipitation, fluorescence, CCM, CLHP, ...). Quantitatifs = dosage des P.A. totaux, d'un P.A. particulier par des méthodes analytiques variées (colorimétriques, spectrométriques, gravimétriques, titrimétriques, ...)
- Essais biologiques** : surtout quand les P.A. ne sont pas identifiés ou purifiables. Toxicité aiguë (DMM), chronique. Essais de l'activité sur organes isolés.

9- Utilisation actuelle des Plantes Médicinales

9-A- En nature

Cigarettes (inusitées).

Poudres pour **tisanes** par infusion, décoction, digestion. Les plantes sont délivrées en vrac ou en infusette, sont seules (« **simples** ») ou en mélanges (« **espèces** »).

Poudres en **gélule**.

9-B- Transformées : "Formes galéniques"

- Extraction** : réunir sous un volume réduit la majorité des constituants actifs. **Teintures alcooliques** (alcool à divers titres/pl. sèche), **Alcoolatures** et **TM homéopathiques** (alccool froid/pl. fraîche), **Alcoolats** (alccool à chaud/pl. fraîche) ; **Extraits** (par eau, éther, alcool, ...) **secs** (≠ poudres), **Extraits mous**, **Extraits fluides**.

Tableau de correspondance entre les différentes formes galéniques usuelles (en phytothérapie)

PLANTE SÈCHE					
1 gramme correspond à	0,20 g	10 g	0,30 g	1 g	6 à 8 g
	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU	d'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE
EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT					

1 gramme correspond à	50 g	1,20 g	5 g	30 à 40 g	5 g
	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU	d'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE

TEINTURE MÈRE					
1 gramme correspond à	0,03 g	0,10 g	0,6 à 0,8 g	0,10 g	0,02 g
	d'EXTRAIT MOU	D'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT

EXTRAIT MOU					
1 gramme correspond à	3,333 g	20 à 26 g	3,333 g	0,833 g	33,33 g
	d'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE

EXTRAIT FLUIDE					
1 gramme correspond à	6 à 8 g	1 g	0,20 g	10 g	0,30 g
	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU

PLANTE FRAÎCHE					
1 gramme correspond à	0,125 à 0,166 g	0,031 à 0,042 g	1,25 à 1,66 g	0,038 à 0,05 g	0,125 à 0,166 g
	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU	d'EXTRAIT FLUIDE

- Expression (sucs huileux, H.E.),
- Distillats (essences = entrainement par la vapeur d'eau)
- Nébulisats, Lyophilisats, Atomisats (concentration sous vide).
- S.I.P.F. (Suspension Intégrale de Plante Fraîche), macérats.

9-C- Source de Principes Actifs

Possibilité de stériliser → formes injectables ; incapacité à les synthétiser ou à un coût prohibitif.

Hétérosides, alcaloïdes, ...

9-D- Source de Matières Premières pour l'hémisynthèse

9-E- Utilisations

Para- et extra-pharmaceutiques.

10- Législation ...

Pour cette partie, le lecteur est renvoyé vers le cours qui doit être préparé par le Dr Christophe Fourneau, PARIS-SUD 11.

Sites Internet® d'intérêt :

(actualisés au 2 septembre 2011)

• **url sites de gnosie** : <http://ens.pharma.univ-montp1.fr/gnosie/> et <http://jpm2001.free.fr/gnosie/index.htm> : site sur lequel sont disponibles les photocopiés du cours, des TP et des enseignements coordonnés, en couleurs et au format .PDF, téléchargeables et imprimables (bcp de Mo !).

• <http://www.afssaps.fr/> : Le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Sur ce site figure notamment, une Mise à jour de la rubrique Pharmacopée (Qu'est ce que la Pharmacopée ? Qu'est ce que la Pharmacopée française ? Que trouver dans la Pharmacopée française ?), des Textes réglementaires et autres Monographies en enquête publique.

• <http://online6.edqm.eu.www.ezp.biu-montpellier.fr/ep702/> : Depuis 2007, existe un accès à la Pharmacopée européenne en ligne sur le site de la bibliothèque de UM1 (nécessité d'être dans le « DNS » pour y accéder).

• <http://www.acadpharm.org/> : le site de la Société de Pharmacie de Paris, devenue Académie nationale de Pharmacie (en 1949).

• <http://www.pharmacorama.com/index.php> : Pharmacorama vous propose une liste des médicaments classés par date de mise à disposition en France, avec des commentaires souvent éclairés sur leur impact réel, un blogue où l'auteur apporte des réponses d'un grand intérêt pour leurs usages ... !



• <http://www.biam2.org/> : Les activités de la BIAM ont été reprises en 1999 par la société VIDAL.

Depuis cette date, les équipes scientifiques alimentent une banque de données commune. Ce travail est toujours en cours de réalisation et durant cette période, l'accès au site BIAM est maintenu gratuitement sur ce serveur (dernière mise à jour : mai 2001).

Spécialités pharmaceutiques : le site n'est plus mis à jour depuis 2001 ! Permet notamment des comparaisons avec les autres pharmacopées sur plus de 4000 produits (= plus de 7000 variétés unitaires (produit-forme-dosage) et 11000 conditionnements). Les informations sur les spécialités pharmaceutiques, sont technico-réglementaires et pharmaco-cliniques.

Equivalences entre produits français et étrangers. Il s'agit d'une correspondance entre 16000 noms de produits étrangers et français.

Principes actifs : près de 3000 substances actives documentées (plus de 700 non commercialisées en France) : identification du principe actif (DCI et autres dénominations), formule, classes chimiques, effets recherchés, mécanisme d'action, propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques, effets secondaires, éventuels effets sur la descendance, examens biologiques perturbés par la prise de certains médicaments, contre-indications et précautions d'emploi, pharmacocinétique, signes et le traitement du surdosage, notion éventuelle de pharmacodépendance, posologies et modes d'emploi, références bibliographiques générales.

Interactions médicamenteuses : environ 100000 couples d'interactions entre principes actifs avec les conséquences cliniques d'une telle association, un conseil est proposé en fonction du risque encouru, et, s'il est clairement établi, le mécanisme de l'interaction est précisé.

Depuis septembre 2004, VIDAL met à la disposition des professionnels de santé "**En substance, la lettre BIAM**" (<http://www.biam.fr/accueil.asp>). Plus de publications depuis mai 2006.

Autres services Web sur la Santé

• <http://www.cismef.org/> : Un des serveurs sur la Santé en France (CHU-Rouen), fort bien fait et actualisé.

• <http://www.admi.net/jo/textes/ld.html> : Les textes du J.O. en ligne, relatifs à la santé.

• <http://textes.droit.org/JORF/> : ou bien aux médicaments (sites LEGIFRANCE et ADMINET/JO)

• <http://admi.net/min/med/> : Les services Web sur la Santé et les Affaires Sociales (ADMINET/ENSMP)

• <http://afssaps.sante.fr> : Les données et les informations présentes sur le site Internet de l'AFSSAPS :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, mises à disposition du public.

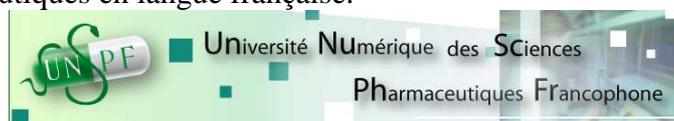
- <http://www.med.univ-rennes1.fr/adm.dir/presentation.html> : banque de données sur l'aide au diagnostic (Univ. Rennes 1) : véritable encyclopédie médicale constituée par des médecins à partir de données de la littérature spécialisée.
- http://europa.eu/agencies/community_agencies/emea/index_fr.htm : L'Agence Européenne du Médicament. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée).
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jenabled=true : Le nouveau site Internet® de l'European Medicines Agency située à Londres.
- <http://www.fda.gov/> : L'Agence Américaine du Médicament.
- <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/pharmacologie/medicaments-generiques.asp> : Une base de données sur les médicaments génériques : un répertoire et un moteur de recherche destinés à la communauté scientifique médicale francophone à partir d'internet®.
- <http://www.who.int/fr/index.html> : Le serveur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS = WHO), avec notamment, « The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) », une collection de spécifications qualitatives sur les substances pharmaceutiques (ingrédients actifs et excipients), les méthodes générales d'analyse.
- <http://www.vidal.fr/recherchemedicament.asp> : Le Vidal sur Internet®. Rechercher un médicament. Ce site permet d'accéder à des fiches d'informations concises sur les médicaments. La recherche s'effectue dans les rubriques : médicaments, substances et laboratoires.
- <http://use.evidal.net/html/security/login> : Depuis 2007, vous avez accès en ligne au Vidal pro électronique (eVidal®).

Autre Service Web ayant un lien avec la Santé et votre métier de Pharmacien :

- <http://www.caducee.net/> : Information sur la santé à l'intention des professionnels : Réseaux et Systèmes d'Information Santé au service des professionnels.
- <http://www.necker.fr/anapath/APWEB/APWebGene> : anatomie pathologique ou tumorale mis à disposition par des spécialistes de l'anatomo-pathologie (3D, y compris des films, ...).
- <http://www.phi.asso.fr/> : Site de Pharmaciens Sans Frontière, devenu PHARMACIE HUMANITAIRE INTERNATIONALE le 4 août 2004, ... Vous pouvez partir !!!



- <http://www.biam2.org//dico.html#348> : Petit lexique interactif de termes médicaux. Peut être très utile ...
- <http://www.ordre.pharmacien.fr/> : Site du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.
- <http://www.unf3s.org/> : Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport
- <http://www.unspf.fr/> : un des sites de l'Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophone. Avec le projet sur la Pharmacognosie à l'adresse :
- <http://ead.univ-angers.fr/~unspf/unspf/ressource.php> : Formation initiale et continue des sciences pharmaceutiques en langue française.





campanule



ornithogale



lin

Pharmacognosie Spéciale



Étude,
par grandes classes
chimiques,
des **Principes Actifs** issus
des **plantes**.



datura



arbousier



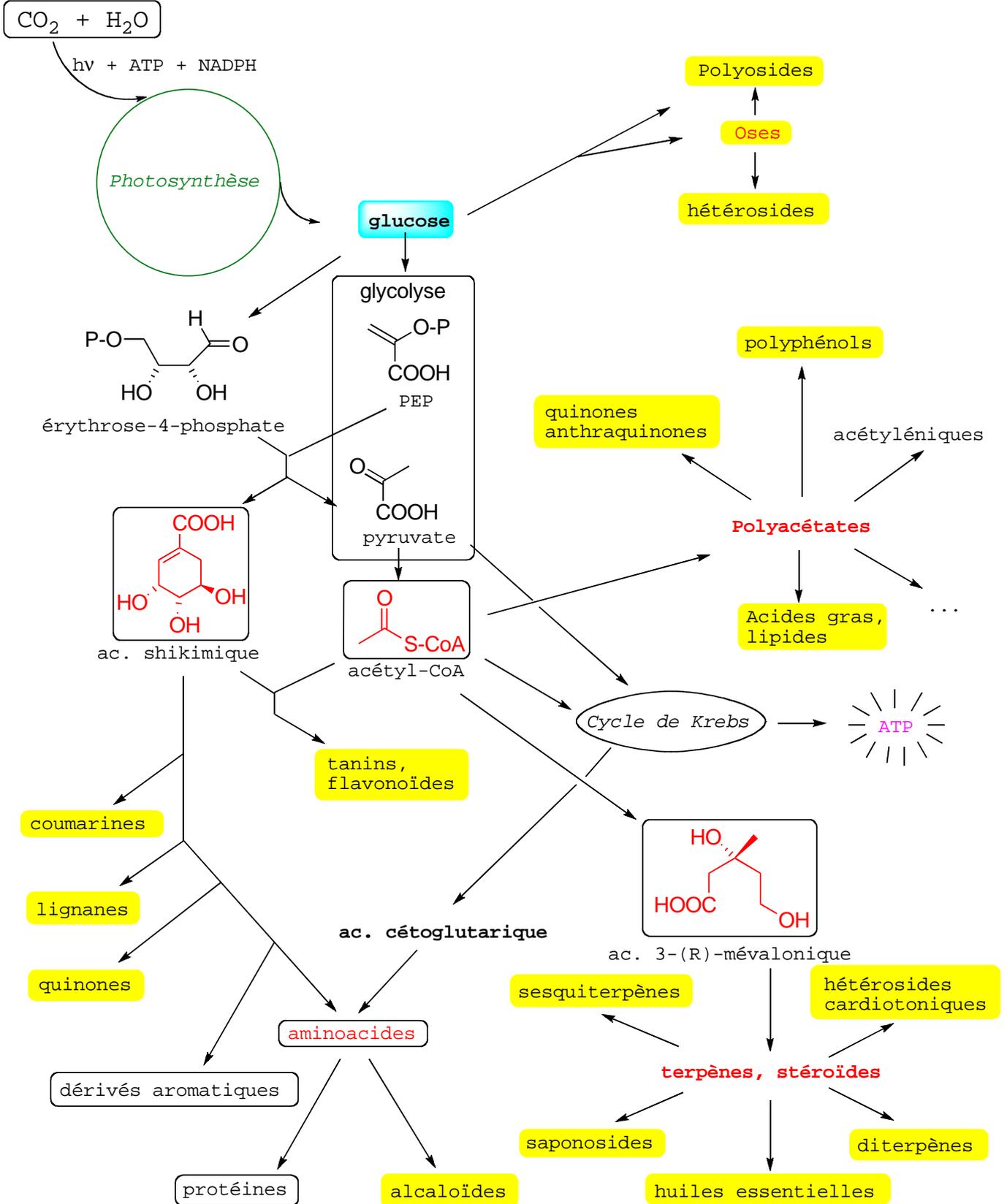
campanule



ornithogale



lin



Relations biogénétiques entre les principales classes de métabolites secondaires, sources de principes actifs.

Note sur la classification botanique utilisée

Dans le reste de cet ouvrage, c'est la classification phylogénétique la plus récente (celle du système APG (Angiosperm Phylogeny Group classification) III, paru en 2009 (*Botanical Journal of the Linnean Society*, 2009, **161**, 105–121. DOI: 10.1111/j.1095-8339.2009.00996.x).

Voir aussi : <http://www.mobot.org/mobot/research/apweb/>) qui est utilisée.

Le rappel à l'ancienne nomenclature est présenté chaque fois que nécessaire entre parenthèses et à la suite, pour la famille après « ex », et pour les noms de genre et d'espèces, par les synonymies (entre parenthèses, seul ou après « syn »).

L'adoption de cette nomenclature APG III, pose cependant pour certaines plantes au moins (celles dont le taxon (genre et même parfois, famille), n'existe plus dans l'APG III), le problème du nom de « l'auteur » de leur dénomination : ceux qui sont indiqués dans cet ouvrage correspondent aux noms des auteurs de la classification « classique » (linnéenne). Ils sont pourtant « obsolètes » et auraient dû être remplacés par ceux de la nomenclature phylogénétique, mais malgré le manque de cohérence scientifique qui en résulte, ceci ne nous est pas paru réaliste car source de trop d'imprécisions !

Réactions chimiques à bien connaître (se rappeler !)

Certaines réactions chimiques de base se retrouvent de manière constante dans les voies de biosynthèse des métabolites primaires ET de leur transformation en métabolites secondaires. Les substances à activité médicamenteuse (SAM) appartenant à cette dernière, leur connaissance est donc essentielle pour faciliter l'acquisition de ce cours de Pharmacognosie.

L'intérêt de bien connaître notamment, les réactions de transformation des « précurseurs biogénétiques » en métabolites secondaires = biogénèse (cas des acides aminés → alcaloïdes) est d'avoir de bons moyens mnémotechniques pour retrouver les formules parfois complexes des SAM.

- *Ex. : transformation des acides aminés en céto-acides (transamination), amines (décarboxylation), alcaloïdes (tropaniques, isoquinoléiques, indoliques, ...),*
- *le passage d'une série à une autre : chalcones → flavanones, alcaloïdes indolomonoterpéniques → "quinoléiques" du Quinquina, ...).*

Mieux que cela, elles permettent de comprendre également, bon nombre des mécanismes par lesquels les SAM exercent leurs propriétés biologiques : relations structure-activité, modes d'action au niveau moléculaire, formation d'adduits covalents (« haptènes », quinones, lactones alpha-bêta insaturées, ...), formation d'adduits « cancérogènes » (furocoumarines, psoralènes, ...), diminution, voire perte d'activité (racémisation, épimérisation par activation d'un centre chiral protonné = alcaloïdes des Solanacées, alcaloïdes de l'ergot, hétérosides cardiotoniques, ...).

Le lecteur intéressé trouvera ces informations avec de nombreux exemples, dans le document intitulé « [Rappels_chimie_Gnosie](http://jpm2001.free.fr/gnosie/index.htm) », sur le site : <http://jpm2001.free.fr/gnosie/index.htm>.

Les Drogues à glucides

Caractères généraux des Glucides (Rappels, voir cours de Chimie Organique).

Glucides = saccharides ou carbohydrates ($C_n(H_2O)_n$), avec $n = 3$ à 9 .

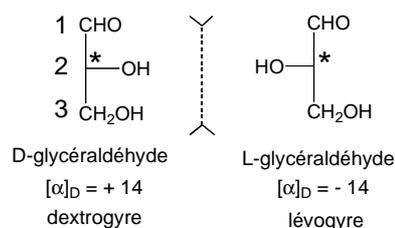
Ensemble de substances constituées d'oses (sucres simples) mais qui peuvent se combiner → osides (holosides = que des oses ; hétérosides = oses + aglycone).

I- Les OSES :

Rappels (de quelques propriétés importantes)

I-A-Nature

Aldéhydes (= aldoses) ou cétones (= cétooses), polyhydroxylés. Présence de C*.



I-B- Propriétés Physicochimiques :

I-B-1- dues aux carbones asymétriques

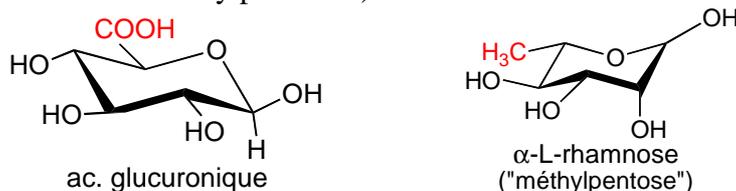
séries D et L et signe du pouvoir rotatoire : ne sont pas liés.

ex : D-ribose : [α]_D = + 23 D-érythrose : [α]_D = + 14

Rotation spécifique : **dextro** ou (+) et **lévo** ou (-). La plupart des sucres sont de la série D.

I-B-2- dues aux hydroxyles

Solubilité dans l'eau. Oxydables : cas de l'alcool primaire → ac. uroniques ; réductibles : ex. = déoxysucres (rhamnose ou « méthylpentose »).



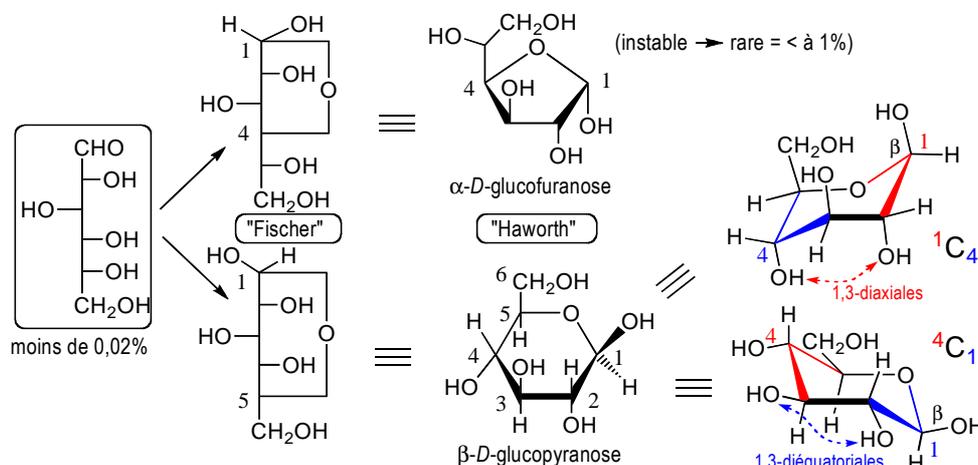
I-B-3- dues aux carbonyles

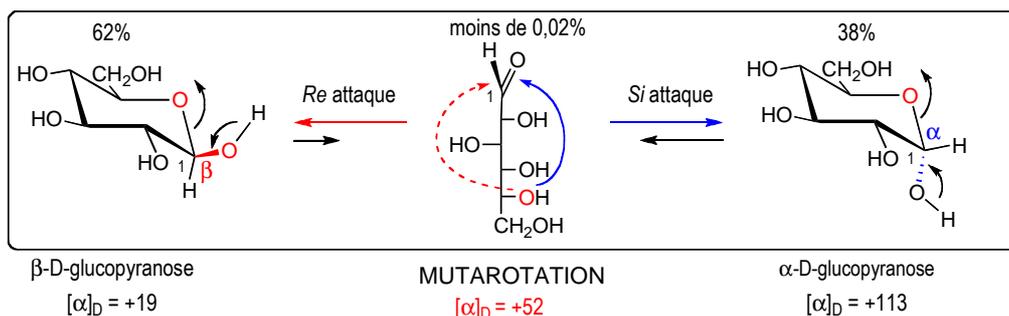
Pouvoir réducteur (sucres « réducteurs ») sur la liqueur « cupro-alcaline » ou liqueur de Fehling : $CuO \rightarrow Cu_2O$ (précipité **rouge brique**), $AgNO_3$ (« miroir d'argent »).

Forment des hémiacétals intramoléculaires → le carbonyle devient asymétrique : « anomérie ».

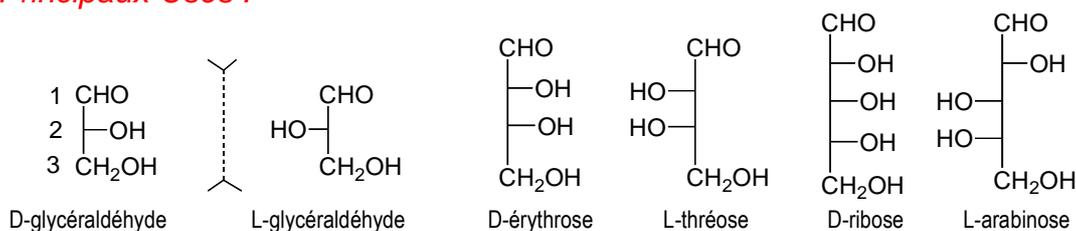
I-B-4- Conformations, isoméries, anomérie, mutarotation

Les solutions aqueuses de sucres sont en équilibre entre les 2 formes **anomères** : α et β.





I-C- Principaux Oses :



I-C-1- Pentoses :

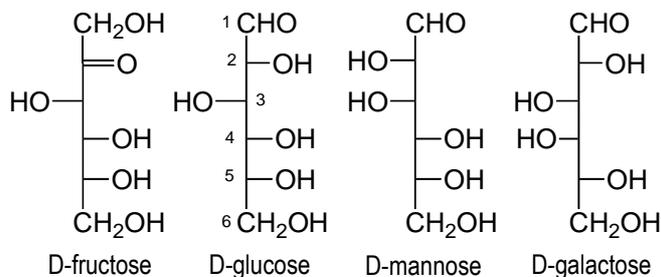
D-xylose (Xyl),

L-arabinose (Ara).

I-C-2- Hexoses :

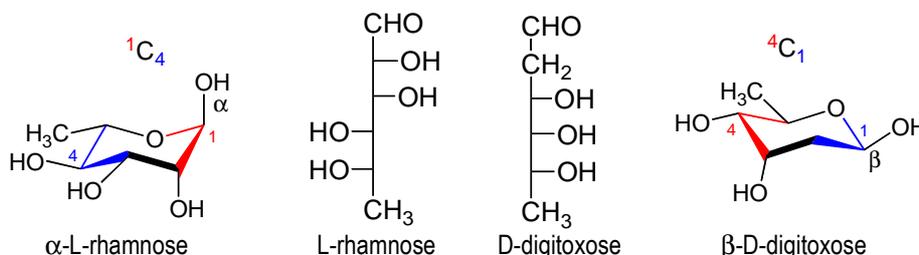
D-glucose (Glc) = Dextrose,

D-fructose (Fru) = lévulose.

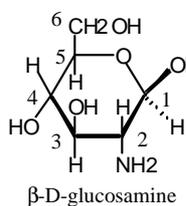


I-C-3- Désoxysucres :

"méthylpentoses" : L-rhamnose (Rha), D-digitoxose (Dig).

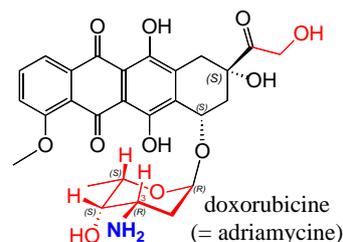


I-C-4- Aminosucres :



D-glucosamine (\equiv chitosamine) : constituant principal de l'enveloppe externe des insectes et arachnides (chitine = polymère de l'acétamide).

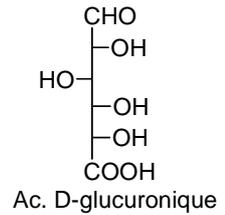
On en retrouve dans certains actifs antibiotiques ou anticancéreux (anthracyclines) isolés de *Streptomyces peuceii* var *caesius*.



I-D- Dérivés des oses :

I-D-1- Acides uroniques (oxydation)

Ac. D-glucuronique (Glu) (voir aussi pectines, p. Erreur ! Signet non défini.).

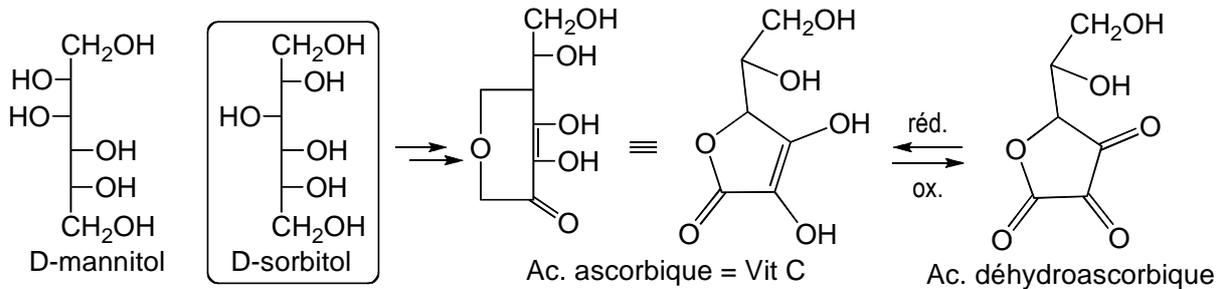


I-D-2- Polyols = "itols" (réduction)

Très répandus dans le monde végétal (glycérol, érythritol).

D-mannitol (E421), "manne" du frêne (*Fraxinus ornus*, Oléacées)

D-sorbitol (E420), *Sorbier des oiseaux*, *Sorbus aucuparia*, Rosacées.



I-D-3- Dérivé des itols :

Vitamine C = acide ascorbique.

I-E- Extraction, Caractérisation, Dosage.

I-E-1- Extraction :

Le principe de leur extraction repose sur les propriétés physicochimiques des oses : solubles dans l'eau (beaucoup de groupements OH polaires), et en jouant sur le fait qu'ils sont précipitables par l'alcool absolu !

I-E-2- Caractérisation :

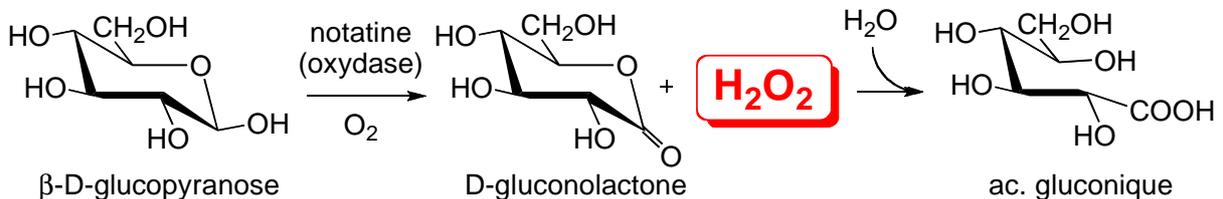
Diverses mesures physiques =

- Pouvoir rotatoire,
- n_D = indice de réfraction,
- c.c.m. : sur papier ou SiO_2 : révélateur anisaldéhyde, H_2SO_4 , $AgNO_3/NH_4OH$.
- Formation d'hydrazones et phénylhydrazones (pt de fusion caractéristique).

I-E-3- Dosage :

Sucres « réducteurs » : liqueur de Felhing (cuprimétrie ; $CuO \rightarrow Cu_2O$ précipité, pesé).

Procédé enzymatique : la notatine est spécifique du glucose qu'elle oxyde en présence d' O_2 avec formation concomitante de peroxyde d'hydrogène =



Glycémie,
bandelettes réactives (évaluation du « sucre » dans les urines)

I-F- Usages pharmaceutiques

I-F-1-Hexoses

le D-Glucose = dextrose (Ph.Fr)

principales sources : tous les fruits. Hydrolyse enzymatique double (alpha-amylase + amyloglucosidase) de l'amidon (voir p. 34).

utilisations : sucre directement assimilable (source énergétique)

solutés injectables isotoniques (5 à 10%), ou **hypertoniques** (à 15, 20 et 30% ; **rhéhydratation**)

Industriellement, sert à la **synthèse du sorbitol** → vit. C. Chauffé ($\leq 200^{\circ}\text{C}$) : caramel = colorant.

le Galactose (Ph.Fr)

principales sources : algues, gommés et mucilages.

utilisations : Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. □ Levovist® est réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans. □ Levovist® est un produit de contraste pour :

L'échographie cardiaque en mode bidimensionnel. Il permet une **opacification des cavités cardiaques droites** après injection intraveineuse, et grâce à son aptitude à franchir la circulation pulmonaire, celle des cavités cardiaques **gauches**.

Il augmente l'intensité des signaux « Doppler » dans les échographies.

le D-Fructose = lévulose

principales sources : très abondant dans nombreux fruits (libre), le miel (→ 70%)

utilisations : en diététique

Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles. □

Prévention des déshydratations intra et extracellulaires. □

Véhicule pour apport thérapeutique en période pré-opératoire, per-opératoire et post-opératoire immédiate.

Prophylaxie et traitement de la cétose : les dénutritions (peu de glucides consommés pendant une période de quelques jours) entraînent un faible taux d'**insuline** et un taux élevé de **glucagon** induisent l'état de cétose (état métabolique caractérisé par la synthèse de **corps cétoniques** par le foie et leur utilisation comme source d'énergie, à la place du glucose, par les principaux organes, notamment le système nerveux central).

I-F-2-Itols

le D-mannitol (E421)

Principales sources : la « manne » du Frêne.

• **Frêne** (*Fraxinus ornus* L., Oléacées)

Liste des médicaments contenant la substance : D-mannitol comme PA

MANNITOL B BRAUN 10% sol p perf

MANNITOL MACO PHARMA 10% sol p perf

MANNITOL BRAUN 20% sol inj p perf hypertonique

MANNITOL MACO PHARMA 20% sol p perf

MANNITOL LAVOISIER 20% sol p perf

MANNITOL VIAFLO 10 % sol inj p perf

Utilisations : édulcorant ; **diurétique osmotique** (en perfusion). Réduction de certains oedèmes cérébraux. Hypertension intraoculaire.

le D-sorbitol (= D-glucitol) (E420)

principales sources : Sorbier des oiseaux (initialement).

• **Sorbier des oiseaux** (*Sorbus aucuparia* L., Rosacées)

Aujourd'hui, préparé industriellement par hydrogénation du Glc.

Liste des médicaments contenant la substance : D-sorbitol comme PA

SORBITOL DELALANDE 5 g pdre p sol buv

Utilisations : **régulateur fonctions digestives** et du transit intestinal

(**chologogue**) et **diurétique**. Traitement de la constipation occasionnelle de l'adulte. Traitement

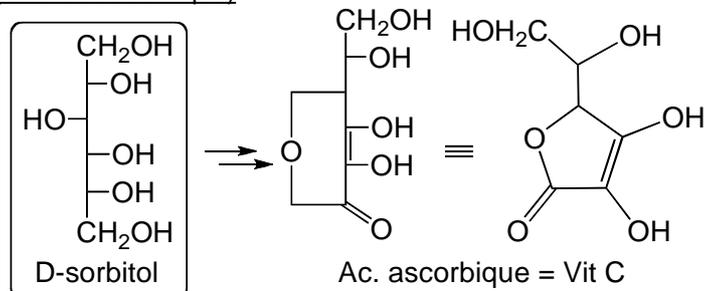


d'appoint des troubles dyspeptiques (digestion difficile, ballonnements) de l'adulte. Matière première pour synthèse industrielle d'acide ascorbique (vit. C).

Non cariogène (plus de carbonyle), saveur sucrée "fraîche" (chaleur dissolue. <0) → bonbons, gommes.

I-F-3- Dérivé des itols :

La Vitamine C (= acide ascorbique)



Vitamine C = acide ascorbique (voir aussi, p. 66) : 103 spécialités pharmaceutiques renferment de la Vit. C comme PA, avec pour indications principales : **anémie** par carence martiale, **grippe**, **rhinite** allergique, **rhinopharyngite**, **asthénie** passagère, **fatigue**, ...

I-F-4- Dérivé aminés :

La D-glucosamine

Liste des médicaments contenant la substance : **D-glucosamine** comme PA

DOLENIO 1178 mg cp pellic

STRUCTOFLEX 625 mg gél

FLEXEA 625 mg cp

VOLTAFLEX 625mg cp pellic

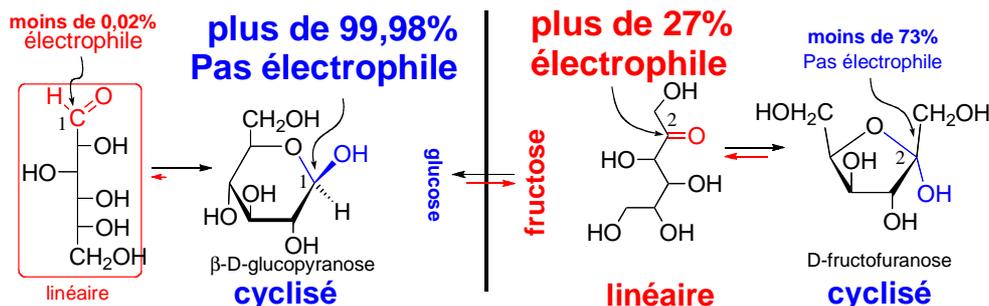
OSAFLEXAN 1178 mg pdre p sol buv

indiquée dans le soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou.

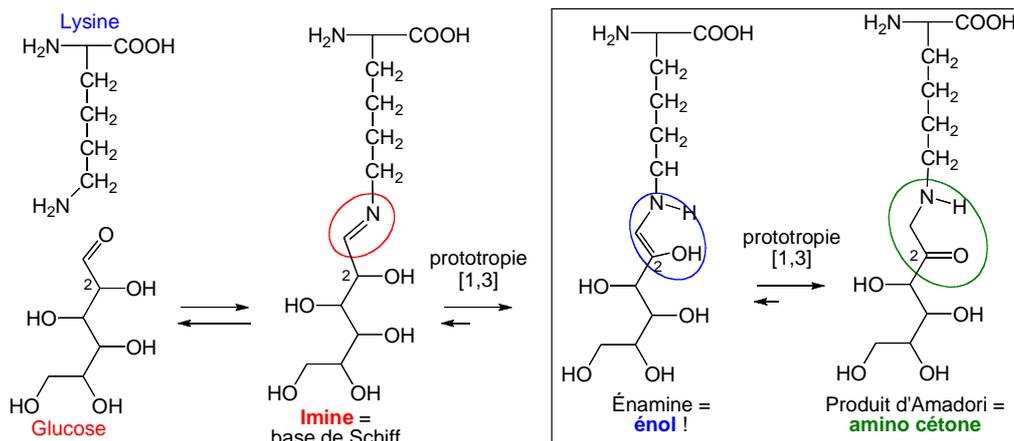
Remarques : propriétés chimiques des sucres et conséquences dans les affections métaboliques :

Les sucres sont **réducteurs et électrophiles** → **Implications** physiologiques (**biomoléculaires in vivo**) : réaction de Maillard → réarrangement d'Amadori → glycation = formation des "AGEs" ...

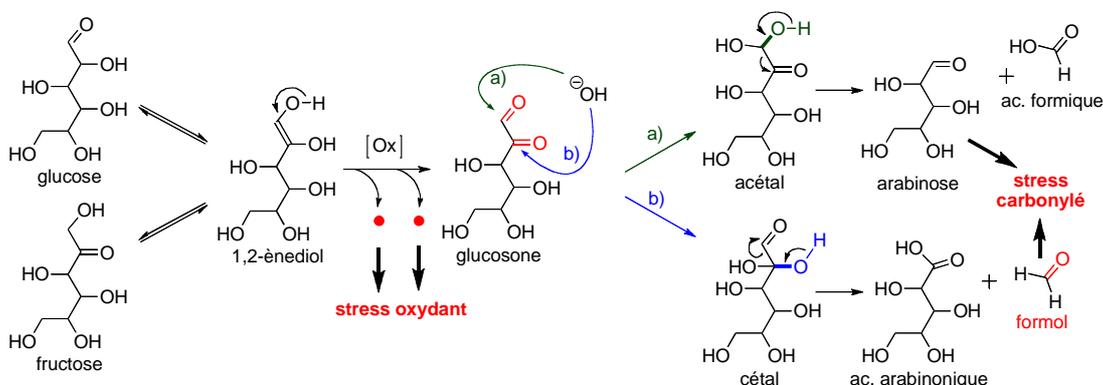
- ♦ Une **teneur élevée** (mauvaise régulation de la glycémie) de **sucres** dans le plasma sanguin (Glc, principalement). Ces sucres sont avant tout des espèces **électrophiles** (fonction carbonylées) → formation accrue de produits d'addition de résidus nucléophiles d'aminoacides (peptides, protéines, enzymes, ...) = **bases de Schiff**.
- ♦ Ces imines sont en équilibre avec leur produit de réarrangement par prototropie [1,3] → énamines. Étant bêta-hydroxylées (ce sont des sucres !), cette énamine est en même temps, un **énol**, → en équilibre alors avec leur cétone correspondante, thermodynamiquement favorisée, appelée « **produit d'Amadori** ».
- ♦ Les ènaminocétones sont encore davantage **réductrices** que les sucres de départ et peuvent subir diverses réactions d'oxydation qui conduisent aux « produits terminaux d'alkylation » (AGE).



Inéquivalence du Glc et du Fru par rapport aux réactions de Maillard in vivo

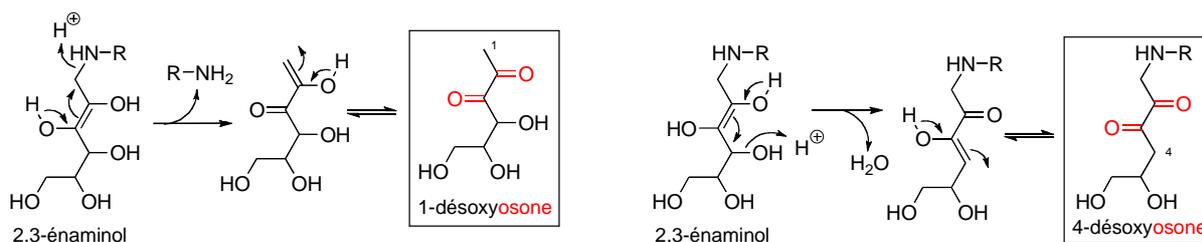


Réaction de Maillard in vivo et réarrangement conduisant aux produits d'Amadori



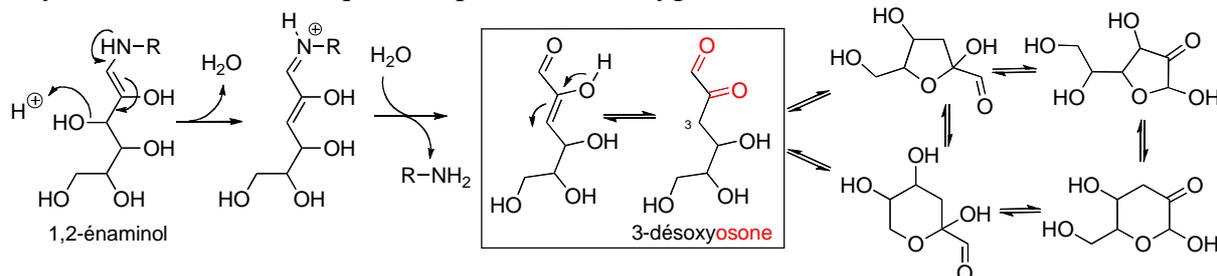
Exemple de réarrangements avec oxydation du 1,2-enediol (issu du Glc aussi bien que du Fru) : génération des deux types de stress (oxydant et carbonylé).

Ainsi, les réactions d'élimination (d'eau ou d'amine R-NH₂) conduiront également à des désoxy-osones dont certaines peuvent être également aminées. Les trois principales sont les 1-, 3- et 4-désoxyosones :



Formation de 1- et 4-désoxyosones à partir du 2,3-énaminol

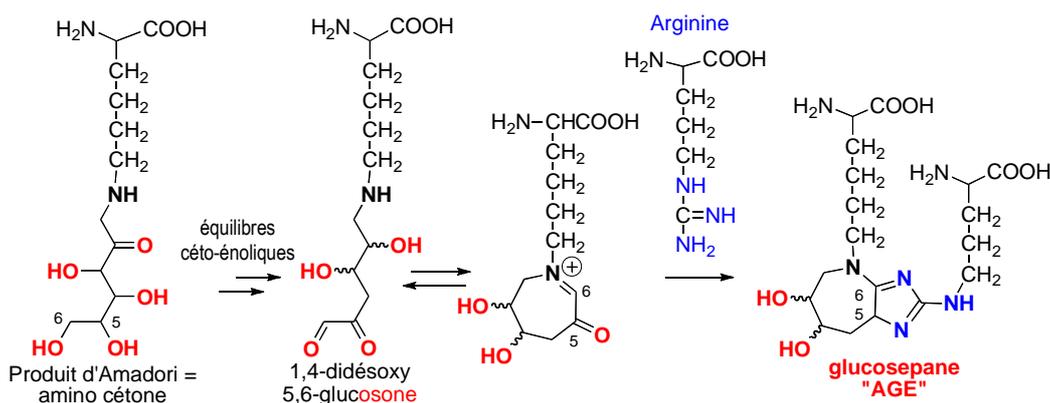
Ces osones sont des composés en équilibre avec leurs nombreuses formes « cyclisées », comme indiquées ici pour la 3-désoxyglucosone, issue du 1,2-énaminol.



Formation de 3-désoxyosone à partir du 1,2-énaminol et ses formes hémi(a)cétaliques (cyclisées)

Une telle augmentation de probabilité de sa formation est le résultat non seulement, d'une exaltation considérable de l'électrophilie des « carbonyles », mais encore, d'un phénomène de stabilisation des adduits d'alkylation (cyclisation).

En effet, avec les deux aminoacides azotés (Lysine) ou polyazotés (groupement « guanidinium » de l'Arginine), qui sont fortement impliqués dans les réactions de glycation, leur produit final se « stabilise » sous la forme polycyclique de « **glucosepane** ».



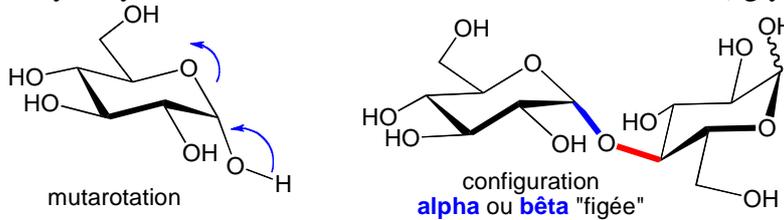
Formation de glucosepane par addition de l'Arg sur la glucosone issue de la Lys et du Glc

II- Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes) :

Holosides : leur hydrolyse ne libère que des oses. Si un seul sucre → « homogènes », si différents → « hétérogènes ».

Très importants du point de vue alimentaire (mat. amylacées), pharmaceutique (gommes, mucilages), industriel (textiles, épaississants).

Hétérosides : leur hydrolyse libère un sucre + une molécule non sucrée (aglycone).



II-1- Diholosides

II-1-A- Diholosides homogènes :

le gentiobiose (β -D-Glc-(1→6)- β -D-Glc).

II-1-B- Diholosides hétérogènes :

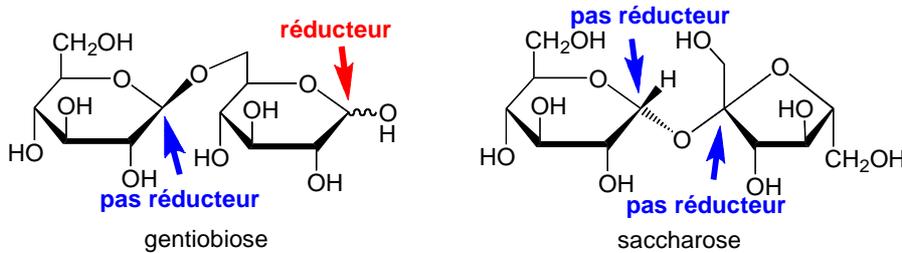
le saccharose (α -D-Glc-(1→2)- β -D-Fru).

a) principales sources :

- **Canne à sucre** (*Saccharum officinarum* L., Poacées)
- **Betterave sucrière** (*Beta vulgaris* L., Chenopodiacees)

b) utilisations : alimentaire, pharmaceutique (édulcorant, excipient de sirops, tablettes et capsules).

Perte ou conservation du caractère « réducteur ». Raisons ?

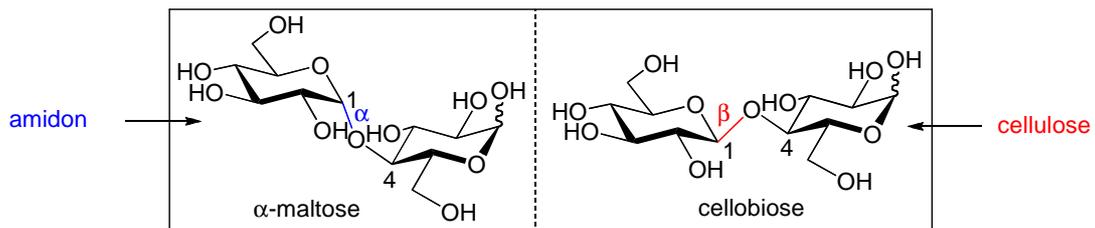


Saccharose : sucres « invertis » !

Industrielle : Biocarburants (fin 2005) ... → « bioéthanol » ...

Note : le maltose et le cellobiose sont issus de la dégradation de 2 polysides abondants (amidon et cellulose).

II-2- Oligoholosides (= oligosides).



Liste des médicaments contenant le dextran 70000 comme PA :

Dextran, Macrodex (abandonnés)
FERRISAT 50mg/ml sol inj p perf (Fer + dextran)

Dans le traitement de la carence martiale dans les situations suivantes :

- Intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral.
- Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer.

Liste des médicaments contenant le dextran 70000 comme excipient :

ENDOREM 11,2 mg Fe/mL susp diluer p perf	ROTARIX pdre/solv susp buv
ETOPOPHOS 100mg lyoph p us parentér	SEGLOR LYOC 5 mg lyoph oral
GONAPEPTYL 3,75mg pdre/solv p susp inj LP	SPASFON LYOC 80mg lyoph oral
LOPERAMIDE LYOC 2mg lyoph oral	VOGALENE LYOC 7,5 mg lyoph oral
PARALYOC 250 mg lyoph oral	VOGALIB 7,5 mg lyoph oral sans sucre
PARALYOC 500 mg lyoph oral	

- "40 000" : pptés hémodynamiques : évitent stase des hématies dans la microcirculation, diminuent l'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes.

Rhéomacrodex (abandonné)

- "Esters de dextrans 10 000" :

pptés anticoagulantes à usage externe (pommades antithrombotiques, varices, œdèmes).

Liste des médicaments contenant le dextran sulfate 10000 comme PA :

DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE pom

Traitement local d'appoint des tendinites.

II-3-A-1-a-2- amidons :

- **blé** (*Triticum vulgare* L., Graminées),
- **maïs** (*Zea mays* L., Graminées),
- **riz** (*Oryza sativa* L., Graminées),
- **pomme de terre** (*Solanum tuberosum* L., Solanacées),

II-3-A-1-a-3- cellulose :

- **Cotonnier** (*Gossypium sp. herbaceum* L., *G. arboreum* L., *G. hirsutum* L., *G. barbadense* L., Malvacées),

II-3-A-1-b- fructosanes (l'inuline) :

- **Aunée** (*Inula helenium* L., Composées),
- **Chicorée** (*Cichorium intybus* L., Composées).

II-3-A-2. Polyosides homogènes acides :

acide alginique : voir alginates, page 34.

II-3-B- Polyosides hétérogènes

II-3-B-1- Polyosides hétérogènes extraits des Algues

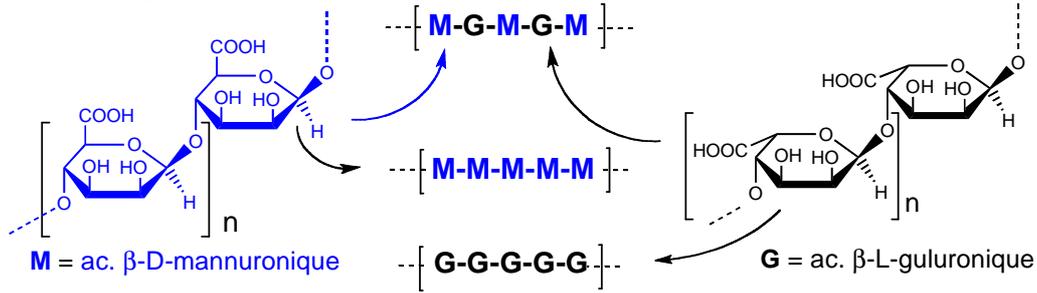
II-3-B-1-a- algine = alginates, acide alginique : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2009:0591.

Principaux constituants des parois des algues brunes (Phéophycées).

1) Structure :

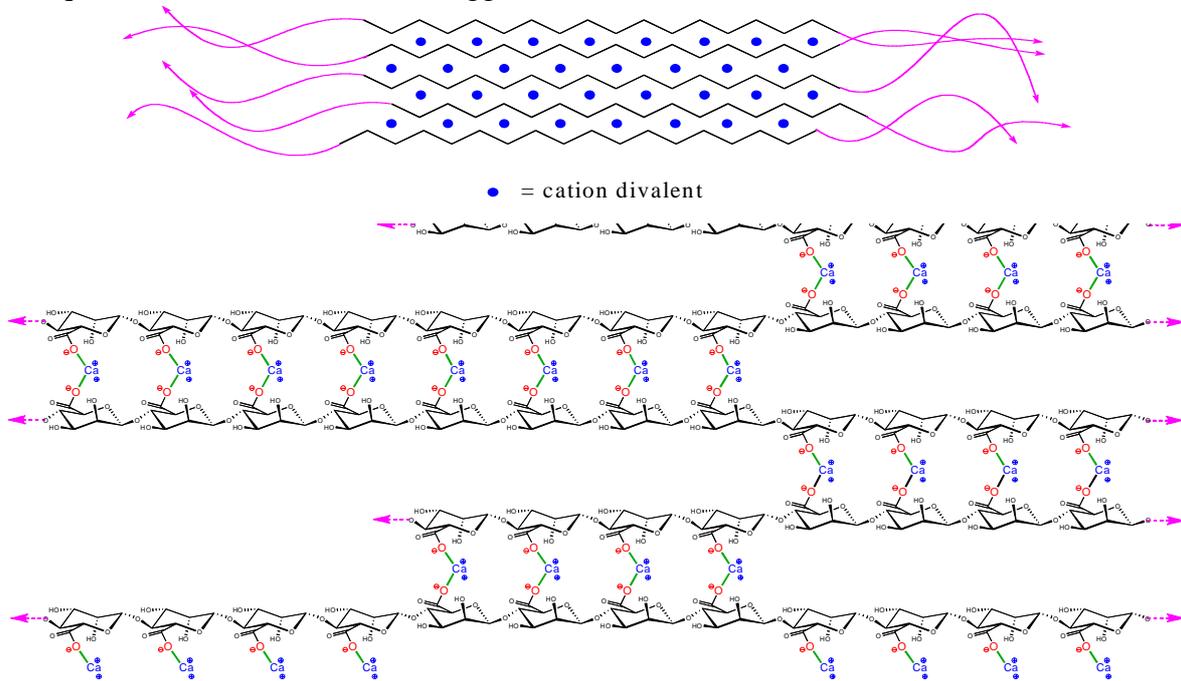
algine (= alginates, acides alginiques) : mélange d'ac. uroniques (mannuronique et

guluronique). 3 types de polymères (2 homogènes +1 hétérogène). PM moyen ± 200 000 :



2) Propriétés :

Insoluble dans l'eau. Gonfle en absorbant plus de 100 fois son volume d'eau. Alginate de Ca⁺⁺ insoluble/H₂O. Les sels de cations monovalents sont hydrosolubles → solution colloïdale pseudoplastiques qui par addition progressive de cations divalents → gels élastiques non thermoréversibles (« egg-box ») :



Gélification des alginates en présence de cations divalents (création d'un réseau tridimensionnel : egg-box)

3) Extraction : La France est le 5^{ème} pays producteur d'alginate (2000 T/an).

Drogues à alginates : Algues brunes (Phéophycées)

- **Laminaires** : *Laminaria digitata*, *L. hyperborea* (Varech « palmé » des Bretons) : 0,2% Iode. → « laminaires chirurgicales » ; Ph. Fr., X^{ème} Éd.
- **Varech (Goémon)** : *Fucus serratus*, *F. vesiculosus* (goémons) ; Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 01/2008:1426, corrigé 6.0. Déf. : Thalle fragmenté séché de *Fucus vesiculosus* L. ou de *F. serratus* L. ou d'*Ascophyllum nodosum* Le Jolis. Teneur : au minimum 0,03 pour cent et au maximum 0,2 pour cent d'iode total (A_r 126,9) (drogue desséchée).

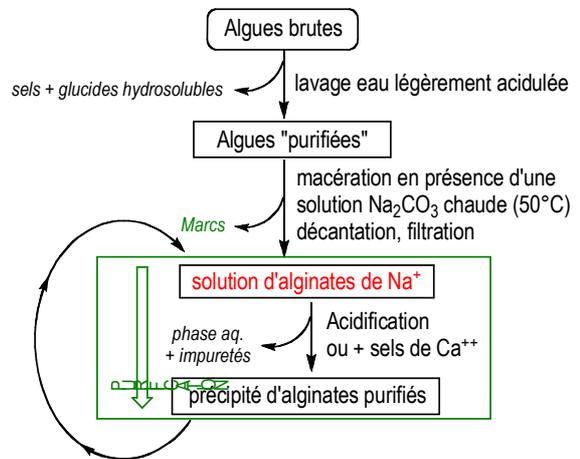


schéma d'extraction des alginates

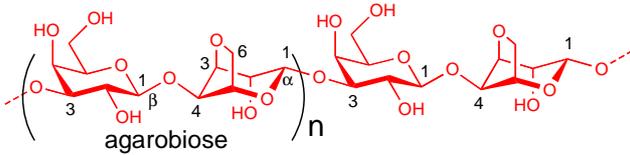
- **Macrocytes** : *Macrocystis pyrifera*
Alginate de Na : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2010:0625.

II-3-B-1-b- gélose :

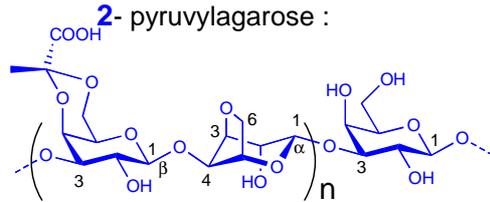
gélose = Agar-Agar : E 406 ; Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2009:0310. Déf. : « Polyosides de diverses espèces de **Rhodophyceae**, principalement du genre *Gelidium*. L'agar-agar est extrait par traitement des algues à l'eau bouillante ; l'extrait est filtré à chaud, puis concentré et desséché ».

1) structure : gélose = Agar-Agar : mélange de 3 polymères hétérogènes :

1- agarose : β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)-3,6-anhydro- α -L-Gal



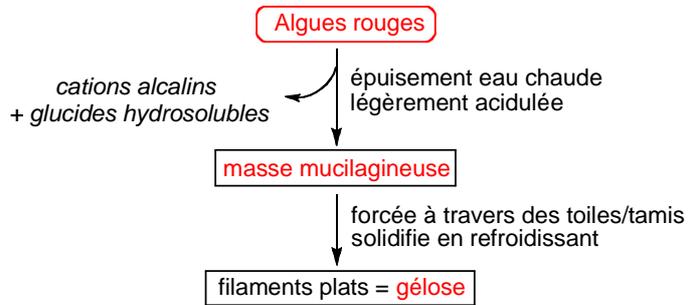
2- pyruvylagarose :



3- agaropectine : **agarose** + ac. galacturonique + galactosulfonique

2) propriétés : réactions acides (> 10% de sulfates). Gongle dans H₂O froide se dissout entièrement dans H₂O chaude.

3) Extraction à partir de **drogues à gélose** :
Algues rouges (Rhodophycées)

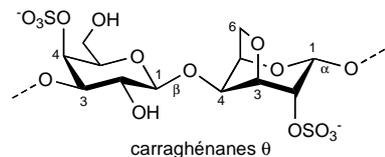
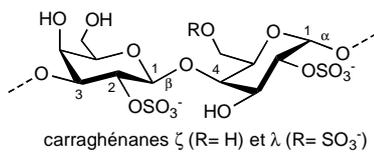
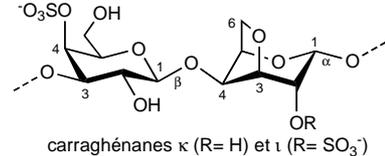
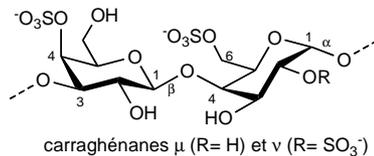


- **Gelidium** : *Gelidium amansii* Lamouroux, *G. corneum* [Hudson] Lamouroux, (Gélidiales)
- **Gracilaria** : *Gracilaria verrucosa* (confervoides) Greville (Gigartinales)

II-3-B-1-c- carraghénanes :

Carraghénanes = Carraghénates = Carraghénines : E407 ; Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 01/2011:2138 ; Déf. : Les carraghénanes sont des polysaccharides obtenus à partir de différentes Rhodophycées par extraction à l'eau bouillante ou à l'aide de solutions aqueuses alcalines. Les carraghénanes sont séparés par précipitation dans l'alcool ou dans le chlorure de potassium, par expression du gel, par le procédé des cylindres ou par congélation. L'alcool utilisé lors de l'obtention et de la purification est généralement du 2-propanol. Ils sont principalement constitués de sels de potassium, sodium, calcium ou magnésium

d'esters sulfuriques de copolymères de D-galactose et de 3,6-anhydro-D-galactose. Leurs proportions varient selon l'origine biologique du polymère. Les copolymères les plus souvent rencontrés sont désignés par les termes carraghénane κ , ι et λ .



- 1) structure ($PM \pm 10^5-10^6$), polymères du galactose ayant de nombreux sulfates (15-45%)
- 2) propriétés, 3) extraction → lanières blanchâtres enchevêtrées.

Drogues à carraghénanes : Algues rouges (Rhodophycées)

- **Chondrus** : *Chondrus crispus* (carragaheen), Gigartinales = « mousse d'Irlande »
- **Gigartina** : *Gigartina mamillosa*, Gigartinales

Emplois des polysides extraits des Algues (phyocolloïdes) :

Ils forment des **gels** en milieu aqueux > sont utilisés pour **modifier le comportement rhéologique** des milieux où ils sont introduits : épaissir, gélifier, stabiliser, émulsionner.

a) Usages industriels

- alimentaire : sauces, crèmes, desserts, glaces, confitures, flans ...
- textile : fixateurs, imperméabilisation, ignifugation.
- bâtiment : peintures, plâtres, ciments, enduits.

b) Usages pharmaceutiques (7% production mondiale)

1) comme excipient :

- comprimés : agent de délitement, dragéification (alginate de Na = gastrorésistance)
- pommades et crèmes, suspensions et émulsions (agar = 20 fois son poids d'eau)
- laits protecteurs (dermocosmétique)
- empreintes dentaires (alginates)

Liste des médicaments contenant l'acide alginique comme excipient :

acticarbine, aloplastine, aparoxal, arthrodont, avlocardyl, biafine, cantabiline, carteol, combantrin, fasigyne, haldol, hepadiol, isoptine, lamiderm, lariam, lumirelax, mestacine, niqutin, previscan, propranolol, rilmenidine, tarka, tercián, topaal, topalkan, verapamil, verrulyse-methionine, vitathion, vogalène.

Liste des médicaments contenant la Gélose comme excipient :

BURINEX Cpr, FRUBIOSE VITAMINE D sol buv, PHOSPHALUGEL cp à croquer, PHOSPHALUGEL susp buv en fl, PHOSPHALUGEL susp buv en sach, PRECYCLAN cp séc, PYOREX pâte dentifrice et gingivale, RIFADINE 2 % susp buv

Liste des médicaments contenant des carraghénates comme excipient :

ANTARENE 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson, ARTHRODONT 1 % pâte gingiv, COMBODART 0,5 mg/0,4 mg gé, DIOSMINE MYLAN 600 mg pdre p susp buv, ELGYDIUM pâte dentif, GABAPENTINE MYLAN 600 mg cp pellic, GABAPENTINE MYLAN 800 mg cp pellic, GABAPENTINE QUALIMED 600mg cp pellic, GABAPENTINE QUALIMED 800mg cp pellic, GABAPENTINE RATIOPHARM 600mg cp pellic, GABAPENTINE RATIOPHARM 800mg cp pellic, GABAPENTINE SANDOZ 600mg cp pellic, GABAPENTINE SANDOZ 800mg cp pellic, GRANIONS DE SELENIUM sol buv, LITHIAGEL susp buv, MÉDIVEINE 600mg pdre p susp buv, OMEPRAZOLE SANDOZ 10 mg gé, gastrorésis, OMEPRAZOLE SANDOZ 20 mg gé, gastrorésis, PEPSANE gel buvable sachet-dos

2) comme "Principe Actif" :

- **antipyrosis** : ac. alginiques à densité négative ($< H_2O$) : Gaviscon®, Toopal®, ...
- protection gastrique ("pansements") : agar + pectines (Phosphalugel®)
- **anti-ulcère gastrique** : carraghénanes neutralisent la pepsine
- **laxatifs mécaniques** : (augmentent le bol fécal → lest, cf. mucilages), agar et carraghénanes (Molagar®) : ceux contenant de l'iode ne peuvent apporter plus de 120 microgrammes/j d'iode (voir p. 118).

- **antihémorroïdaires** : action topique adoucissante (Anoreine®, ...)
- **hémostatiques de surface** : alginate de Ca⁺⁺ (Stop-Hemo®, Trophi-derm®)
- **produits diététiques** : rôle de ballast = trompe-faim (Pseudophage®) : Alginate de sodium (Ph. Eur., 7^{ème} Éd.) + Gélose ; traitement de l'obésité.

Liste des médicaments contenant l'**acide alginique** comme PA

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN
250mg/133,5mg p 5ml susp buv
ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM EG
250mg/133,5mg p 5ml susp buv
ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ
250mg/133,5mg p 5ml susp buv
ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM TEVA
250mg/133,5mg pour 5ml susp buv
GAVISCON MENTHE cp à croquer
GAVISCON susp buv en flacon

GAVISCON susp buv en sachet
GAVISCON susp buv nourrisson
GAVISCONELL SANS SUCRE CITRON cp à croquer
GAVISCONELL SANS SUCRE MENTHE cp à croquer
GAVISCONELL SANS SUCRE MENTHE susp buv sachet-dose
PSEUDOPHAGE glé p sol buv
TOPAAL cp à croquer
TOPAAL susp buv
TOPALKAN cp à croquer
TOPALKAN susp buv

IAM :

Augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine ou de l'hydroquinidine et risque de surdosage (**diminution de l'excrétion rénale de la quinidine** ou de l'**hydroquinidine** par **alcalinisation** des urines) → Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations de la quinidine ou de l'hydroquinidine ; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

Liste des médicaments contenant la **Gélose** comme PA :

PSEUDOPHAGE granulé p sol buv.

Liste des médicaments contenant des **carraghénates** comme PA :

TITANOREINE crème

TITANOREINE lidocaïne 2% crème

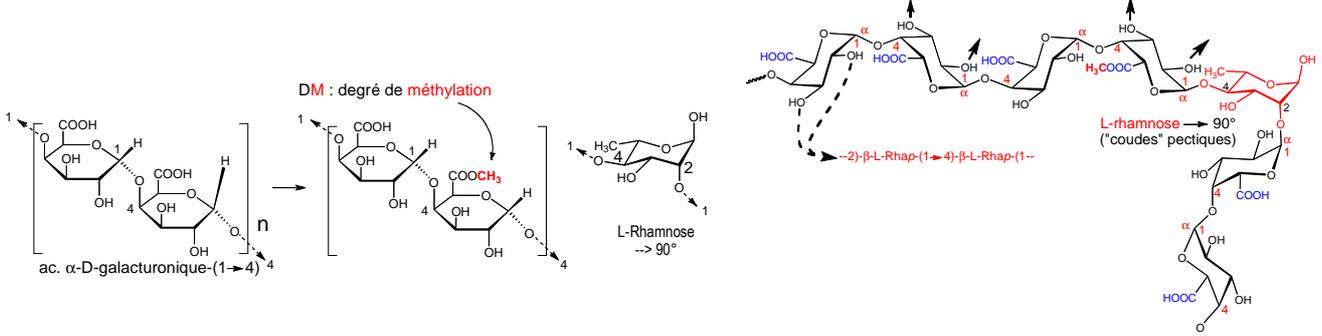
TITANOREINE suppos

II-3-B-2- Polysides hétérogènes extraits des Plantes Supérieures :

II-3-B-2-a- pectines :

Structures : polymères dont l'ac. α -(1 \rightarrow 4)-D-galacturonique seul constitue les chaînes principales en « zig-zag »,

- ou au sein desquelles le rhamnose s'intercale, de manière alternative en 1 \rightarrow 2 des rhamno-galacturonanes = « RG-1 »,
- ou encore, sur lesquelles des oligorhamnosyles sont fixés en C2 ou C3 = « RG-2 ».



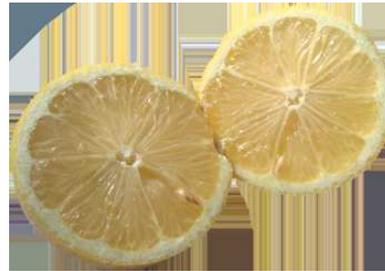
Sources :

Pyrus malus, Rosacées ;

Citrus sp., Rutacées



Pyrus malus L.



Citrus sp. L.

Extraction :

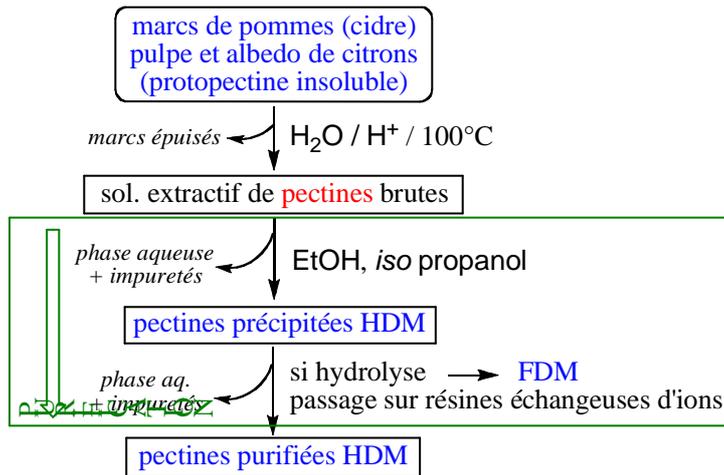


Schéma d'extraction et de purification des pectines hautement et faiblement méthylées

Emplois (E440a et E440b) :

Traitement symptomatique des régurgitations du nourrisson

GÉLOPECTOSE®
pectine, cellulose, silice colloïdale



II-3-B-2-b- gommes :

Définition - Généralités sur les gommes : origine pathologique (gommases), exsudation centrifuge spontanée ou forcée. Surtout de Fabacées.

II-3-B-2-b-1- gomme arabique (Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2009:0307)

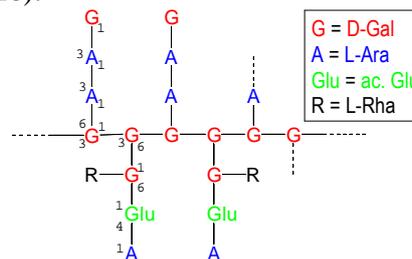
Acacia senegal = A. Verek, Fabacées

Botanique, drogue, récolte : gomme "**Wady**" (spontanée) ou gomme "**tapping**" (écorçage).



gomme arabique

Caractères (coloration rosée : tanins + oxydases), composition (absence d'amidon), essais (lévogyre).



Propriétés (émolliente, béchique), emplois (! = incompatibilités ← oxydases). E 416.

Son nébulisat est à la Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2009:0308, corrigé 6.4

Il existe **337 médicaments contenant** de la **gomme arabique** comme **excipient**.

II-3-B-2-b-2- gomme adragante (Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2009:0532)

Astragalus gummifer Labill., Fabacées = "Tragacanth gum"

Botanique, produite principalement en Iran, Turquie et Syrie.



Gomme adragante

Drogue, caractères, récolte, Composition :

tragacanthine galactane (30%)

ac. **bassorique** polymère complexe d'ac. galacturonique polyméthylé + fucose + xylose (PM = 1000000) (60%)

Essais.

Emplois : E 415 ; de plus en plus remplacée par « gomme guar » et de Caroube.

II-3-B-2-b-3- gomme de Sterculia → gomme Karaya (Ph. F. X^{ème} Éd.)

Sterculia tomentosa, Malvacées (ex Sterculiacées) → gomme "M'Bep"

Sterculia urens, Malvacées (ex Sterculiacées)

ac. galacturonique + rhamnose + galactose

+ 15% acide acétique

Liste des médicaments contenant la gomme de **sterculia** (ou **karaya**) comme PA :

KAOLOGEAS glé
KARAYAL glé
LAXILO gé

NORMACOL 62g/100g glé enr
NORMACOL 62g/100g glé enr en vrac
POLY-KARAYA glé

Traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs s'accompagnant de manifestations de l'anxiété. Traitement symptomatique des colopathies non organiques : diarrhée, constipation, météorisme.

II-3-B-2-b-4- gomme "xanthane" Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2009:1277)

Déf. : Polyoside anionique de masse moléculaire élevée produit par fermentation de glucides par une bactérie *Xanthomonas campestris*. Il se compose d'une chaîne principale constituée d'unités D-glucose liées par des ponts glycosidiques @ (1 4) ; 1 unité anhydroglucose sur 2 porte une chaîne latérale triosidique constituée d'un résidu acide glucuronique compris entre 2 unités mannose. La plupart des unités terminales contiennent un groupement pyruvate et l'unité mannose adjacente à la chaîne principale peut être acétylée en C-6. La gomme xanthane a une masse moléculaire relative voisine de 1×10^6 .

La gomme xanthane a des propriétés épaississantes de bonne qualité, ne variant pas avec la température ni le pH → comportement de type « pseudoplastique ».

II-3-B-2-c- mucilages :

Définition : constituants normaux des plantes. Rôle protecteur (préviennent la déshydratation des graines et leur conservent leurs facultés germinatives). Sont localisés dans les graines le plus souvent. Il en existe de 2 sortes : acides (ac. uroniques) et neutres.

II-3-B-2-c-1- Mucilages extraits de graines

II-3-B-2-c-1-a- Mucilages **acides** (Plantaginacées)

Plantago afra L. = **Plantago psyllium** L. (= **psyllium**)

Drogue = graines. 10-15% mucilages (Xyl + Ara).

Telles quelles → laxatif, antidiarrhéique.

PARAPSYLLIUM pdre p susp buv en fl
PARAPSYLLIUM pdre p susp buv en sach

PSYLLIUM LANGLEBERT graine

Plantago ovata Forsk. (= **Ispaghul**)

Drogue = graine. 20-30% mucilages acides → laxatif mécanique : traitement symptomatique de la constipation.

SPAGULAX AU CITRATE DE POTASSIUM glé (suppr. 11/2009)
SPAGULAX AU SORBITOL glé en sach (suppr. 11/2009)
SPAGULAX MUCILAGE PUR glé

SPAGULAX MUCILAGE PUR glé en sach
SPAGULAX pdre efferv p susp buv
SPAGULAX SANS SUCRE pdre efferv p susp buv

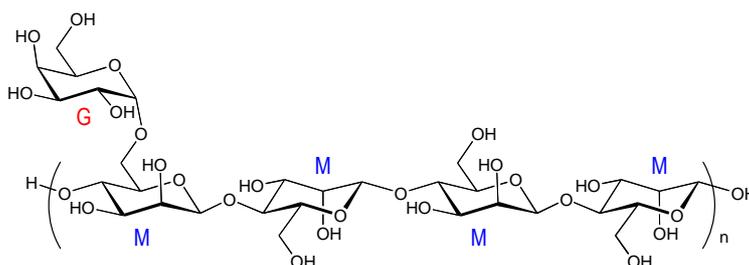
II-3-B-2-c-1-b- Mucilages **neutres** (Fabacées)

Galacto-mannanes + ou – ramifiés : rapport Gal/Man 1/4 ou 1/2.
Improprement appelés « gommés ».

Ceratonia siliqua L., Fabacées (= **Caroubier**),

Drogue = **fruit** (gousse) ; → « gomme » de caroube Ph. Eur. 7^{ème} Éd. **1104500** Déf. : Albumen broyé des graines de *Ceratonia siliqua* L. Taub. Poudre blanche ou sensiblement blanche contenant de 70 pour cent à 80 pour cent d'une gomme hydrosoluble principalement composée de galactomannoglycane. E411 (rapport

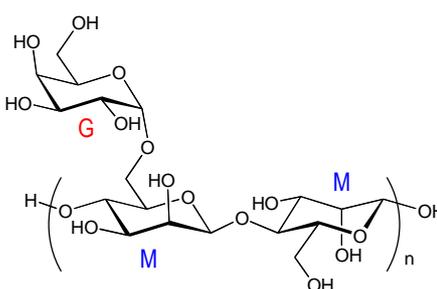
Gal/Man = 1/4) :



Son usage tend à disparaître.

Cyamopsis tetragonolobus (L.) Taub, Fabacées (= Guar).

Droque = **fruit** (gousse) pulvérisé → "Guar" : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2010:1218). Déf. : Le guar est obtenu par broyage de l'albumen des graines de *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. Il est constitué principalement par un galactomannane dit guarane = « gomme » Guar (E412). Composé de galacto-mannane dans un rapport Gal/Man 1/2).



Galactomannane du Guar : Ph. Eur. 7^{ème} Éd.,

01/2010:0908. Déf. : obtenu à partir du Guar, par hydrolyse partielle. Il se compose principalement de polysides constitués de D-galactose et de D-mannose dans un rapport molaire de 1:1,4 à 1:2. Les molécules sont constituées par une chaîne principale linéaire de cycles mannopyranose liés par des ponts glycosidiques ®-(1→4), sur laquelle se greffent, par des ponts glycosidiques <-(1→6), des cycles galactopyranose simples.

MOXYDAR cp p susp buv
MOXYDAR susp buv en sach

MUCIPULGITE glé (supprimé 07/2008)
MULKINE glé (supprimé 04/2009)

Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oesogastroduodénales, du reflux gastro-oesophagien, des gastralgies. Traitement d'appoint du météorisme intestinal.

Il existe 41 médicaments contenant la « gomme » guar comme excipient.

II-3-B-2-c-2- Autres drogues à Mucilages:

- **guimauve**, *Althaea officinalis* L. (racine) Malvacées.

Drogues :

- racines, Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 07/2010:1126. Déf. : Racine séchée, mondée ou non, entière ou fragmentée, d'*Althaea officinalis* L.
- feuilles, Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 07/2010:1856. Déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, d'*Althaea officinalis* L.
- fleurs

PA : Mucilages acides (ac. galacturoniques)

Propriétés : émollient, béchique

Usages : F + Fl = infusé à 1% ; Rac = décocté + hochet de dentition (« bâtons de guimauve »).

- les "Espèces Pectorales" (formulaire national) :

Espèces = mélange (en quantités égales), de capitules ou pétales de **simples** :

Verbascum thapsus L., Scrophulariacées, bouillon blanc. Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2011:1853

Papaver rhoeas L., Papavéracées, coquelicot. Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2011:1881

Althaea officinalis L., Malvacées, guimauve (voir ci-dessus).

Malva sylvestris L., Malvacées, grande mauve.

Antennaria dioica Gaertn., Asteracées (ex Composées), pied de chat.

Tussilago farfara L., Asteracées (ex Composées), tussilage.

Viola odorata L., Violacées, violette.



Verbascum thapsus L.



Malva sylvestris L.

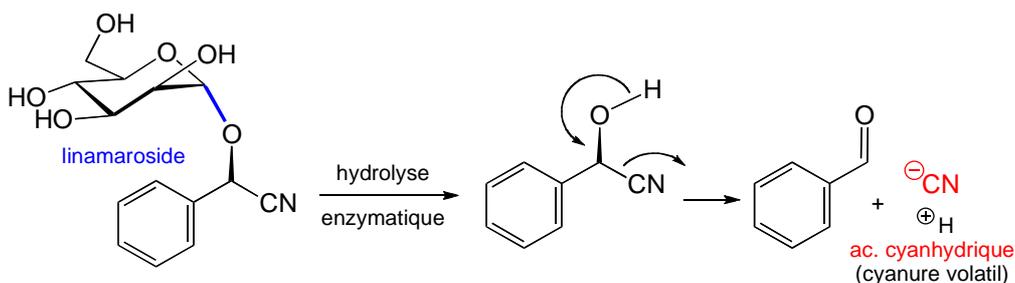


Papaver rhoeas L.

- le lin, **Linum usitatissimum** L., Linacées.

Drogue : graines (Ph. Eur. 7.2, 04/2011 0095)

30-40% huile ; linamaroside (farine de pain ou tourteaux toxiques)



- les tilleuls, **Tilia cordata** Mill. et **T. platyphyllos** Scop., Malvacées, (ex Tiliacées).

Drogue : inflorescences (+ bractées) : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2008:0957, corrigé 6.0. Déf. : Inflorescence entière séchée de **Tilia cordata** Miller, de **Tilia platyphyllos** Scop., de **Tilia × vulgaris** Heyne ou d'un mélange.

Voir aussi : aubier (polyphénols cholérétiques).



Tilia cordata Mill. = **T. sylvestris** Desp. (fleur+bractée)



Linum usitatissimum L.

En résumé : Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes)

Polyosides homogènes **Neutres** : glucosanes : dextranes + amidon/fécule + cellulose
fructosanes : l'inuline

Polyosides homogènes **Acides** : alginates

Polyosides hétérogènes extraits des **Algues**

algine (= alginates, acides alginiques)

gélose

carraghénanes

Polyosides hétérogènes extraits des **Plantes Supérieures**

pectines

gommes : arabique + adragante

mucilages : acides (plantains : psyllium + ispaghul) et neutres ("gommes" guar + caroube)

Espèces pectorales + lin et tilleul.

Le « pouvoir sucrant » de *Stevia rebaudiana* est dû à des **hétérosides** diterpéniques (stévioside). Elle sera abordée au chapitre des drogues à diterpènes (p. 174).

Drogues à lipides (Huiles fixes)

1- Définition : Généralités

Caractères généraux des Huiles Végétales = non volatiles (huiles « fixes »).

Esters d'acides gras et d'alcools, classés en fonction de la nature de cet alcool :

- triglycérides, phospholipides, ... (glycérol),
- cérides → cires (alcool gras, cétylique, béhénique...)
- stérides (stérol, phytostérols)

Huile, beurre ou graisse : selon consistance à temp. ordinaire.

2- Etat Naturel – Localisation

Surtout dans les graines (albumen+cotylédons), inclusions huileuses cytoplasmiques (10-70%), teneur augmente au cours de la maturation, aux dépens des gluco et phospholipides.

Teneur à 50% dans les cotylédons-albumen du cacao, noix de muscade, arachide, ...

Parfois dans le péricarpe (olive, avocat). Pas dans les feuilles, ni les racines.

Mis en évidence par le rouge soudan III (en sol. alcoolique).

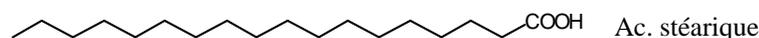
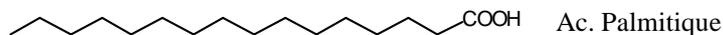
3- Structure des triglycérides (esters du glycérol et d'Ac. Gras)

3-a- nature des A.G.

Il faut savoir que chez les végétaux, les acides gras à chaîne carbonée impaire n'existent pas.

3-a-1 A.G. saturés: de C₆ à C₂₂

- C₆: caproïque
- C₈: caprylique (Palmiers, Coprah)
- C₁₀: caprique (Palmiers, Coprah)
- C₁₂: laurique = ac. dodécanoïque (Lauracées, Palmiers, beurre de Coco)
- C₁₄: myristique = ac. tétradécanoïque (beurre de muscade)
- C₁₆: palmitique = ac. hexadécanoïque (huile de Palme)
- C₁₈: stéarique = ac. octadécanoïque (graisses)



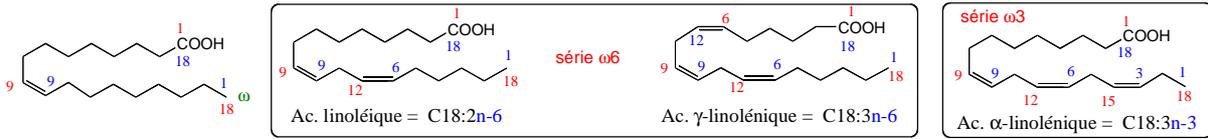
- C₂₀: arachidique = ac. éicosanoïque (huile d'Arachide)
- C₂₂: béhénique = ac. docosanoïque

3-a-2 A.G. insaturés : en C₁₈

ceux des végétaux sont « Z », non-conjugués = diènes "-1,4" (distantes de 3 C).

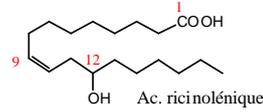
- Ac. oléique = Ac. octadéca-9-énoïque (1 seule double liaison)
- Ac. linoléique = Ac. octadéca-9,12-diénoïque (2 Δ) = famille "ω-6" : C₁₈:2, n-6
- Ac. γ-linolénique = Ac. octadéca-6,9,12-triénoïque (3 Δ) "ω-6" : assez rare.
- Ac. α-linolénique = Ac. octadéca-9,12,15-triénoïque (3 Δ) = famille "ω-3" :

C₁₈:3, n-3



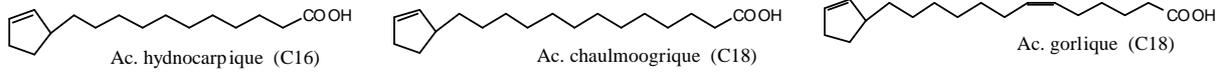
Structure et nomenclature double des acides gras polyinsaturés (chimistes IUPAC et physiologistes)

- Ac. ricinoléique = Ac. 12-hydroxyoléique
- Ac. érucique = Ac. docosa-13-énoïque (C₂₂) : huile de **Colza** (historique).



3-a-3 A.G. alicycliques :

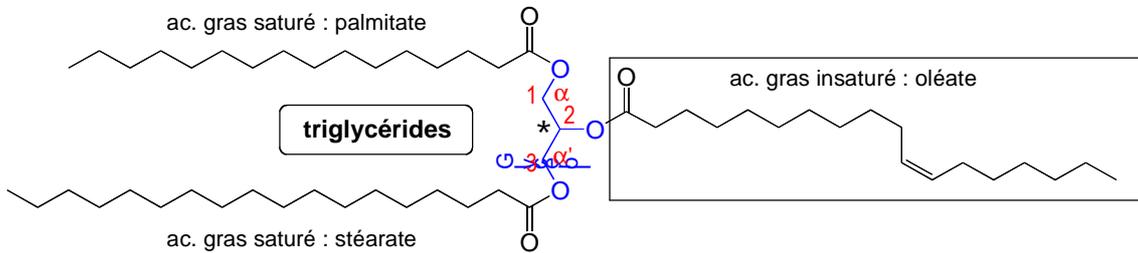
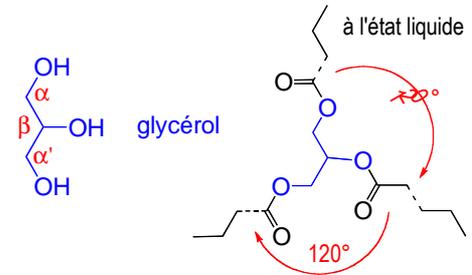
- Ac. cyclopropaniques (Huiles de Sterculiacées)
- Ac. cyclopenténiques : ac. hydnocarpique, chaulmoogrique (Huiles de Flacourtiacées)



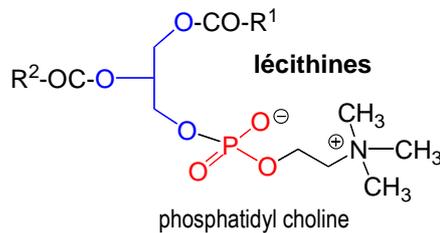
3-B- Structure des esters du glycérol

3-B-1- Les triglycérides

Les huiles sont des mélanges de différents triglycérides (très majoritaires) :



3-B-2- Les phospholipides



4- propriétés physicochimiques

4-a- Des triglycérides

Dans les graisses ou les beurres, solides à T° ordinaire (coco, palme, cacao), les 3 AG sont majoritairement saturés et de PM élevé. Dans les huiles, les AG sont surtout insaturés : plus fluides mais aussi, rancissent plus facilement (peroxydation facilitée par la double liaison). Les peroxydes s'oxydent davantage → aldéhydes → acides à courtes chaînes (malodorants =

« beurre rance »). Utilisation d'antioxydants BHT, BHA ou présents à l'état naturel (Vit. E). Les triglycérides sont hydrophobes, solubles dans les solvants organiques peu polaires : éther de pétrole, hexane, benzène (y compris acétone, ≠ avec phospholipides).

Les triglycérides = esters → saponifiables.

Indice de saponification "Is" : mg KOH nécessaires pour neutraliser l'acidité libre et aponifier les esters présents dans 1 g de matière grasse (renseigne sur la longueur chaînes C).

4-b- Des A.G.

Liquides à temp. ordinaire si $< C_{10}$.

Insolubles dans eau neutre ou acide, mais forment des "savons" (solubles) en milieu alcalin. Solubles dans solvants organiques.

Forment des esters « méthyliques » ("FAME" : Fatty Acid Methyl Esters) : + volatiles → CPG.

Les doubles liaisons des AGI → absorbent dans l'UV → dosage ; fixent les halogénures (I_2 , Br_2) : produits de contraste iodés en radiologie et mesure de l'**indice d'iode** = g d' I_2 fixés par 100 g de matière grasse (renseigne sur le degré d'insaturation).

5- Obtention des huiles végétales

5-a- Extraction

Après les opérations de décorticage, lavage ou mondage nécessaires, 2 techniques principales :

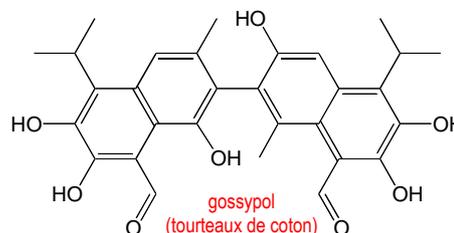
- par pression à froid (presses à vis), à chaud (après avoir porter les graines à 90-100°C → éclate les cellules → sortie huile plus facile).
- par les solvants (pentane, hexane, cyclohexane, trichloréthylène, éther de pétrole) → récupérer plus de 95% de mat. grasses. Technique réservée à usage industriel (évaporer le solvant → « concrètes »).

5-b- Opérations de raffinage

- "dégommage" : élimine les lécithines, protéines et mucilages par lavage à l'eau chaude → précipite les colloïdes sous forme de gel (plus dense).
- neutralisation : des AG libres par la soude diluée → savons (« soapstock ») qui émulsifient d'autres impuretés (pigments, stérols, phénols). Se termine par lavage par l'eau suivi d'une déshydratation sous vide.
- décoloration : passage sur terre d'infusoires ou charbon actif.
- désodorisation : aldéhydes ou acides malodorants sont éliminés par injection de vapeur d'eau (180°C) sous vide pendant 3h environ.

5-c- Les tourteaux

Servent à l'alimentation du bétail → doivent être préalablement détoxifiés si nécessaire (coton : gossypol, aflatoxines des arachides, hétérosides cyanogénétiques du lin, ...).



6- Essais et contrôles

6-a- sur les Drogues à huiles végétales

- tache grasse (papier buvard) qui résiste à l'étuve à 105°C.
- coupes microscopiques (rouge soudan III).
- dosage : par extraction puis pesée (gravimétrique).

6-b- sur les huiles "fixes"

-densité, viscosité, pouvoir rotatoire, point solidification et fusion (directement liés aux nombres de C et de Δ).

-indices d'iode, d'esters, d'hydroxyles, recherche de l'insaponifiable (stérols + caroténoïdes + tocophérols).

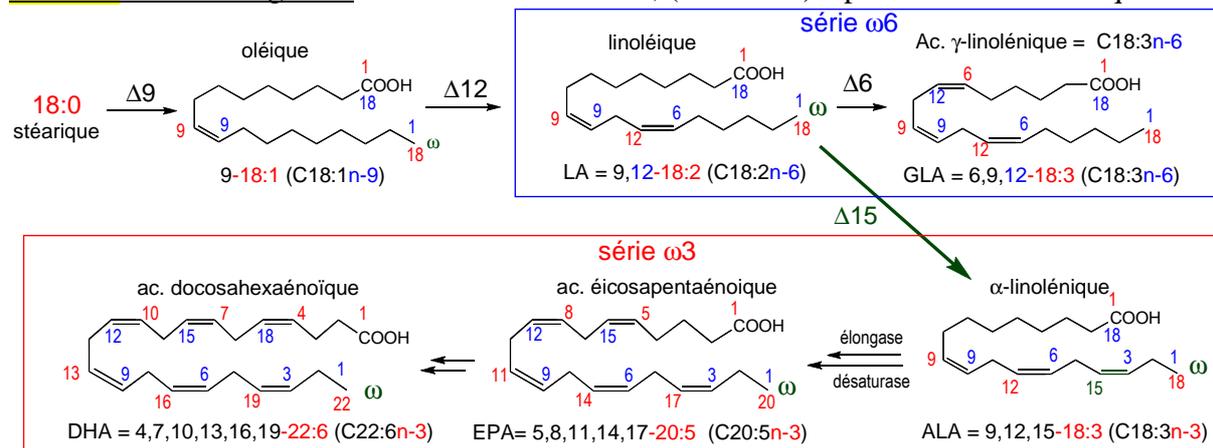
Analyse par CCM de silice imprégnée par mélange éther de pétrole + huile de paraffine (95:5) éluee par acide acétique glacial, ou encore, imprégnée de nitrate d'Ag⁺ → bonne séparation des AG insaturés E/Z, etc. Révélation : iode + solution d'amidon / témoins.

CPG des « FAME » : recherche de falsifications (huile frelatée) : toutes les monographies sauf huile de ricin.

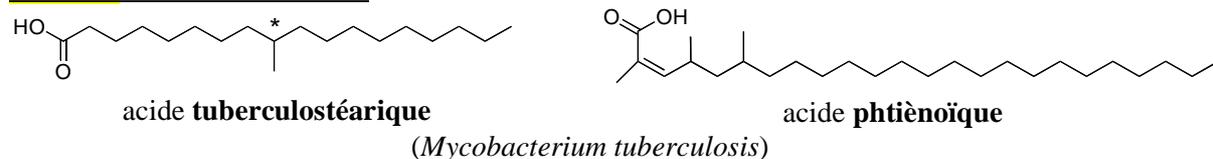
7- Biogenèse (et rôle) chez le végétal

Les lipides de réserve sont formés à partir des glucides *via* l'ac. pyruvique (cycle de Krebs) puis l'acétylCo-A (par décarboxylation. L'estérification du glycérol (jamais libre) a lieu par des lipases. Les mêmes que celles qui hydrolyseront les lipides de réserve lors de la germination, par exemple.

Les AGI chez les végétaux : 2 séries « distinctes », (n-3 et n-6) à partir de l'ac. linoléique.



Les AGI chez les bactéries :



Les AGI chez les animaux :

L'homme ne peut pas synthétiser l'acide linoléique. C'est un des acides gras « essentiels », qui doit être apporté par l'alimentation. Il appartient aux 2 séries (entre lesquelles aucun passage n'est connu). L'ALA (série n-3) est donc un autre AG essentiel.

"EPA" : acide 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-eicosapentaénoïque ; acide gras tout-cis C20:5 ω -3. On le trouve dans l'huile de poisson (foie de morue, hareng, huile de krill, maquereau, saumon, et sardine), mais également, dans le [lait maternel](#).

"DHA" : acide docosahexaénoïque (acide 4,7,10,13,16,19-docosahexaénoïque, acide C22:6 ω -3). Il représente jusqu'à 80-85% des AG des glycérides du cerveau qui en a un besoin vital pour fonctionner (phosphorylations oxydatives). Présent principalement dans l'[huile de poisson](#),

il est aussi apporté par les œufs et les produits laitiers si les poules ou les vaches ont été nourris par des produits riches en DHA ou ses précurseurs (graines de lin → œufs « Colombus »). Comme l'EPA, le DHA est normalement synthétisé par le foie à partir de l'acide α -linoléique de colza, blé, noix, lin, soja ou de leurs huiles. Cette synthèse à partir des précurseurs végétaux (AG essentiels) permet à l'organisme d'établir l'équilibre entre prostaglandines PGE 1 et 2 (ce qui est impossible à partir des homologues supérieurs déjà synthétisés par d'autres organismes (poissons p. ex.).

Un taux de DHA suffisant réduit le niveau de triglycérides dans le sang, → diminue les risques cardiovasculaires et engendre un moindre risque de survenue d'une démence. Des taux trop faibles de DHA semblent associés avec les troubles de l'attention et la dépression (entre autres), et il semble certain que la prise de compléments de DHA (alicament) soit efficace dans la lutte contre ce type de maladies.

La femme enceinte ou allaitante devrait en ingérer au moins 200 mg/j (recommandations internationales).

Les prématurés ont besoin d'un lait enrichi en acides gras poly-insaturés à chaîne longue comme le DHA, car ils n'ont pas encore d'élongases ni de désaturases des AG essentiels (linoléique et α -linoléique) fonctionnelles.

8- Emplois

-Pharmaceutiques (voir monographies)

-Alimentaires

-Industriels :

"EMC" (Ester méthylique de l'huile de Colza) = 400.000 T en 1998 ("le Diester").

En France, pour répondre à une demande des agriculteurs, le gouvernement a décidé en 2005 la production supplémentaire de 800 000 T de biocarburants à partir de 2007 (480 000 dans la filière Diester + 320 000 dans celle de l'éthanol). Au total, environ 500 000 ha de colza et 100 000 ha supplémentaires de blé et de betteraves sont cultivés dans ce but.

Drogues à huiles fixes - Monographies

1-Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique

1-A- à la Ph. Eur. 7^{ème} Éd.

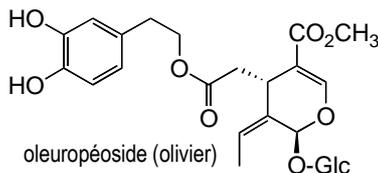
Les huiles ayant une monographie à la Ph. Eur. 7^{ème} Éd. sont celles :

- d'amande : **01/2010:1064**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines mûres de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *dulcis* ou de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *amara* (DC.) Buchheim, Rosacées, ou d'un mélange des 2 variétés, par pression à froid suivie d'un raffinage. **Un antioxydant approprié peut être ajouté.**
- d'arachide : **07/2011:0263**. Déf. : Huile grasse raffinée obtenue à partir de graines décortiquées d'*Arachis hypogaea* L, Fabacées.
- de carthame : **01/2010:1064**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Carthamus tinctorius* L. (type I) ou à partir de graines d'hybrides de *Carthamus tinctorius* L, Astéracées. (type II), par pression et/ou extraction suivie d'un raffinage. L'huile de carthame raffinée de type II est riche en acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque).
- de coco : **01/2010:1410**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de la partie solide et desséchée de l'albumen de *Cocos nucifera* L. Arécacées, puis raffinée.
- de colza : **01/2010:1369**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Brassica napus* L. et de *Brassica campestris* L., Brassicacées, par pression mécanique ou par extraction, suivie d'un raffinage. L'espèce cultivée en F et au Canada est dite « double 0 » (pas de glucosinolate ni ac. érucique) → « canola ». Voir aussi 3-D-III, p. 57.
- de coton hydrogénée : **01/2008:1305, corrigé 7.0**. Déf. : Produit obtenu par raffinage et hydrogénation de l'huile provenant des graines de plantes cultivées de diverses variétés de *Gossypium hirsutum* L. ou d'autres espèces de *Gossypium*, Fabacées. Le produit se compose principalement de triglycérides des acides palmitique et stéarique.
- de germes de blé : **01/2010:1480**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de germes de graines de *Triticum aestivum* L. (blé **tendre**), Poacées, par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique approprié.
- de lin : **01/2010:1908**. Déf. : Huile grasse obtenue par pression à froid à partir de graines mûres de *Linum usitatissimum* L., Linacées.
- de maïs : **01/2010:1342, corrigé 6.8**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir des graines de *Zea mays* L., Poacées, par pression ou par extraction, suivie d'un raffinage.
- d'olive : **07/2011:0518**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir des drupes mûres d'*Olea europaea* L., Oléacées, par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique approprié.

a)botanique b)extraction de l'huile c)caractères d)composition e)emplois : voie externe (émolliente, adoucissante dans dermatoses ou brûlures → liniment oléo-calcaire) ; voie interne (cholagogue et laxatif léger, excipient pour soluté injectables)



Olea europaea (rameau + fruits)

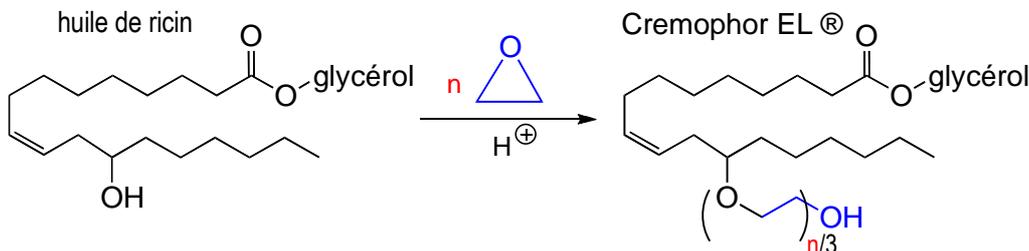


Olea europaea (arbre)

Les Feuilles (**Ph. Eur., 7^{ème} Ed., 01/2009:1878**) : renferment au moins 5% d'oleuropeoside (séco-iridoïde), antihypertenseur léger, hypoglycémiant.

- de ricin : **01/2008:0051**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Ricinus communis* L., Euphorbiacées, par pression à froid.
- Ricin (huile de) raffinée : **01/2008:2367**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir des graines de *Ricinus communis* L. par pression à froid suivie d'un raffinage.

a) Botanique, b) composition chimique : 80-90% ricinoléate, mais protéines (ricine très toxique), c) propriétés : purgative lipolytique (action trop violente : emploi comme purgatif prohibé), sert d'excipient pour prép. injectables, après polyoxyéthylénisation → Cremophor EL® :

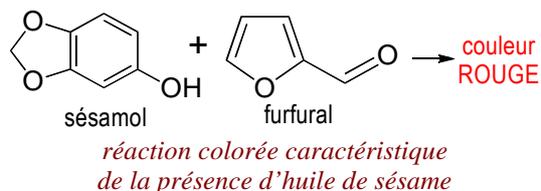


Note : la ricine a en outre des propriétés hémagglutinantes. C'est grâce à elles qu'Ehrlich a pu établir, dès 1891, le principe de l'immunospecificité de la réaction de cette protéine avec les cellules sanguines (lectines) → groupes sanguins.

Usage de l'huile de Ricin comme matière première pour hémisynthèse de médicaments → voir p. 60.

- de sésame : **01/2010:1064**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines mûres de *Sesamum indicum* L., Pédaliacées, par pression ou extraction, suivies d'un raffinage. La couleur et l'odeur de l'huile de sésame peuvent être améliorées par un raffinage plus poussé.

Le sésame renferme des dérivés furaniques qui libèrent du **sésamol** lors du raffinage. En présence de **furfural**, il développe une couleur **rouge** caractéristique : ceci permet de détecter l'ajout d'huile de sésame à toute autre huile.



- de soja : **01/2010:1473, corrigé 6.7**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Glycine max* (L.) Merr. (*Glycine hispida* (Moench) Maxim.), Fabacées, par extraction

suivie d'un raffinage.

- o et de tournesol : **01/2010:1064**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Helianthus annuus* L., Astéracées, par pression mécanique ou par extraction, suivies d'un raffinage.

1-B - Huiles de « Flacourtiacées » antilépreuses (Achariacées)

- **g. Hydnocarpus** et **Taraktogenos** (Asie)
 - **g. Oncoba** et **Caloncoba** Achariacées/Salicacées (Afrique)
- Contre les mycobactéries « acidorésistantes » (lèpre et tuberculose).

2-Les dérivés des huiles à intérêt thérapeutique

2-A- Les plantes à Acides gras polyinsaturés (« Vit. F »)

Antieczématisques. Les esters éthyliques sont utilisés dans certaines dermatoses :

Lin, *Linum usitatissimum* L., Linacées

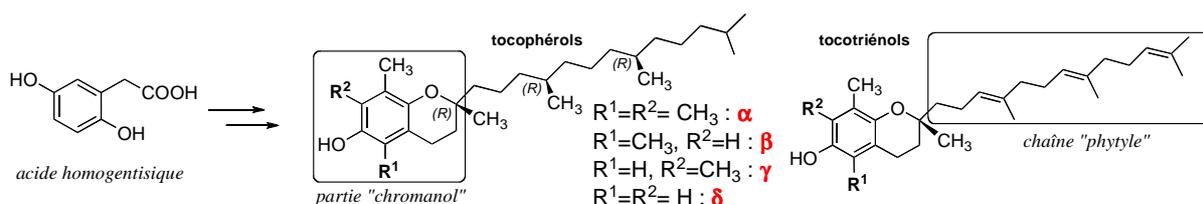
(voir p. 43, drogues à mucilages acides). Huile très siccative (25% à 2Δ et 50% à 3Δ).

Pavot oeillette, *Papaver somniferum* var. *nigrum*

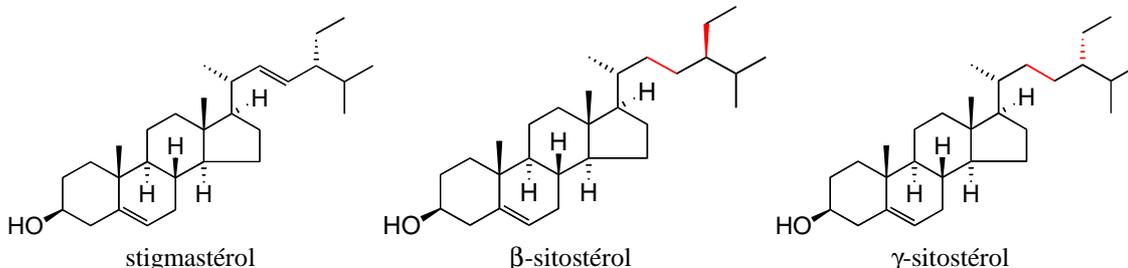
(voir p. 242, drogues à alcaloïdes). → produits de contraste « iodés » (radiologie) = **Lipiodol®** = LIPIODOL ULTRA-FLUIDE sol inj® (*En radiologie diagnostique* : Lymphographies. Diagnostic des lésions hépatiques. □ Diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non. *En radiologie interventionnelle* : Embolisations vasculaires avec colles chirurgicales. *En endocrinologie* : prévention des **troubles liés aux carences en iode**. □ Traitement réservé aux cas d'impossibilité de mise en place des autres méthodes de supplémentation : iodation du sel/eau de boisson).

2-B- Les plantes à Insaponifiables

Stérols (sito- et stigma-), carotènes, tocophérols = **Vit. E** (« antistérilité » ; et voir drogues à polyphénols, p. 66).



Les huit molécules de « la » Vitamine E



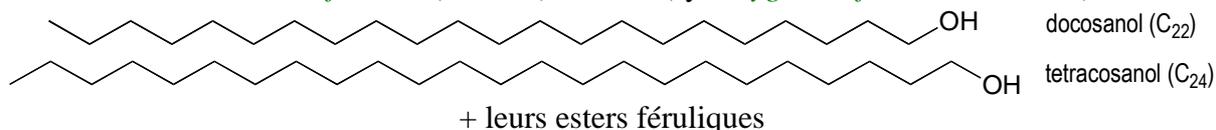
Les insaponifiables les plus riches en tocophérols sont ceux du :

- Soja, ***Glycine hispida*** ou ***Glycine max*** (L.) Merr., Fabacées.

- Germe de Blé, *Triticum sativum*, Poacées. (270 mg/100g)
- Avocat, *Persea americana (gratissima)* Miller, Lauracées. (150 mg/100g)
- Fruits du Palmier de Floride, *Serenoa repens*, (Barram) Small, Palmiers (**Permixon 160®**).

Vit. E : augmente l'activité des collagénases tissulaires → traitement des **sclérodermies diffuses** ; indispensable à la **nidation**. En association avec la progestérone (hydroxyprogestérone), des esters de l'alpha-tocophérol dans les cas d'**insuffisance lutéale** (menace d'avortement ou accouchement prématuré). **Antioxydante** (conservateur > BHT ou BHA).

- Ecorces du Prunier d'Afrique, *Prunus africana*, Kalkman, Rosacées (Ph. Eur., 7ème Ed., **01/2008:1886, corrigé 6.0**. Déf. : Ecorce séchée, entière ou fragmentée, des tiges et des branches de *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm. (syn. *Pygeum africanum* Hook f.) :



Extrait per os, 100 mg/j, 6 à 8 sem. : lutte contre les « symptômes » dus à l'**adénome prostatique** (hypertrophie bénigne de la prostate) = ↗ volume résiduel post-mictionnel, débit urinaire max Pollakiurie nocturne. Inhibition de la 5-lipoxygénase des polynucléaires infiltrant la prostate ... Inhibition de la 5α-réductase et aromatasé (métabolisme de la testostérone ?).

2-C- Les Excipients

2-C-1- huileux :

Huile d'Arachide (cacahuète), *Arachis hypogea* L., Fabacées (Ph. Eur., 7ème Ed.)

Huile d'Olive, *Olea europaea*, Oléacées (Ph. Eur., 7ème Ed., et Ph. F., X éd.)

2-C-2- solides pour suppositoires :

Beurre de cacao, *Cacaoyer, Theobroma cacao*, Sterculiacées

Le Coprah (du Cocotier), *Cocos nucifera*, Arécacées

2-C-3- émulsifiants : Lécithines

Soja, *Glycine max* (L.) Merr. ou *Glycine soja* Sieb. et Zucc. Fabacées

2-C-4- émulsions lipidiques pour voie parentérale :

Huiles de Soja et de Coton, *Gossypium herbaceum*, Malvacées

Rôle nutritif = apport calorique important sous faible volume : 1 g = 9 kcal (+ Vit. liposolubles = A, D, E, K) : émulsions à 10 et 20%. 2 à 3 g / kg poids → 10 à 15 ml/kg d'une émulsion à 20%.

2-D- Les Huiles en dermatopharmacie et cosmétologie

2-D-1- Huile d'Amande douce (Ph. Eur., 7ème Ed.)

Amandier, *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var *dulcis*

et / ou de *Prunus dulcis* (Miller) D.A. Webb var *amara* (D.C.) Buchheim, Rosacées

2-D-2- Huile de noyaux (Ph. F., X éd.) *Prunus* sp.

P. persica (pêcher), *P. domestica* (prunier), Rosacées

P. cerasus (cerisier), *P. armeniaca* (abricotier), Rosacées

2-D-3- Huile de noisette

Noisettier, *Corylus avellana*, Corylacées

3- Les Drogues à huiles à usage alimentaire principal

Ce chapitre sur les « huiles fixes » doit être pour vous l'occasion de faire une étude « synthétique » de ce que vous avez appris sur ce sujet en chimie organique, en biochimie et dans toutes les matières relatives aux médicaments et aux pathologies (perturbations métaboliques) liées aux lipides (phospholipides, triglycérides, éicosanoïdes et leurs peroxydes, stéroïdes), y compris le cholestérol, les lipoprotéines dans leurs rôles biologiques et l'expression des pathologies (**athérosclérose, inflammation, cancers** ou plus simplement (?), le vieillissement).

Ceci, dans le double but :

- de pouvoir « **apporter votre conseil** » d'hygiène alimentaire à l'officine, aux patients qui vous le demanderaient et qui ne savent pas toujours ce qu'il faut en penser !
- de bien connaître la question des **données biologiques** (souvent demandées) :

- Cholestérol Total < 2 g/l = < 5,16 mM/l (adulte)
1,50-2 g/l = 3,8-5 mM/l (adol.), par précipitation.
1,50-1,7 g/l = > 3,8-4,3 mM/l (enf.), par précipitation.
- Triglycérides plasm 0,4-1,3 g/l = > 0,46-1,48 mM/l (< 1,71 mM/l)
- Cholestérol HDL > 0,40 g/l = > 1,1 mM/l (homme)
> 0,50 g/l = > 1,3 mM/l (femme), par précipitation.
- Cholestérol LDL < 1,60 g/l (adulte sans autre fact. de risque),
« CT - CHDL - TG/5 » = CLDL

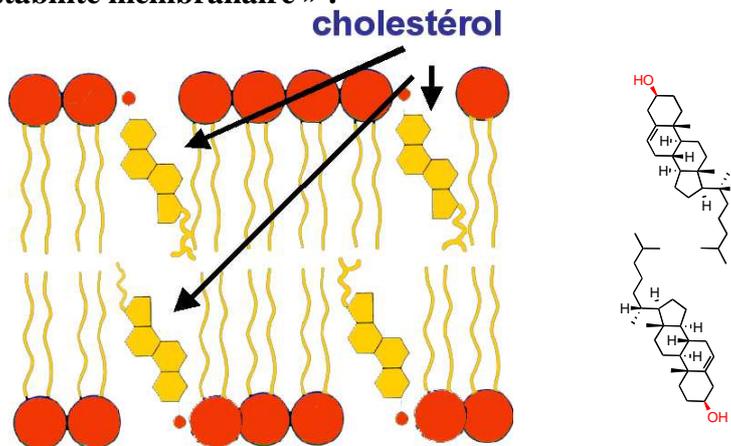
de l'impact des traitements médicamenteux (hypocholestérolémiantes : fibrates, statines) et du **caractère « évolutif »** de leur valeur dans le diagnostic et les indications thérapeutiques.

3-A- Remarques préliminaires

Graisses et alimentation (quantité, qualité, notion de "ration alimentaire"). Cancers et autres pathologies (cardiovasculaires, inflammatoires, neurodégénératives,...) ?

Le cholestérol libre stimule l'acyl transférase (ACAT), enzyme catalysant son estérification en stéride. Ceci favorise le stockage du cholestérol libre.

Cholestérol et « stabilité membranaire » :

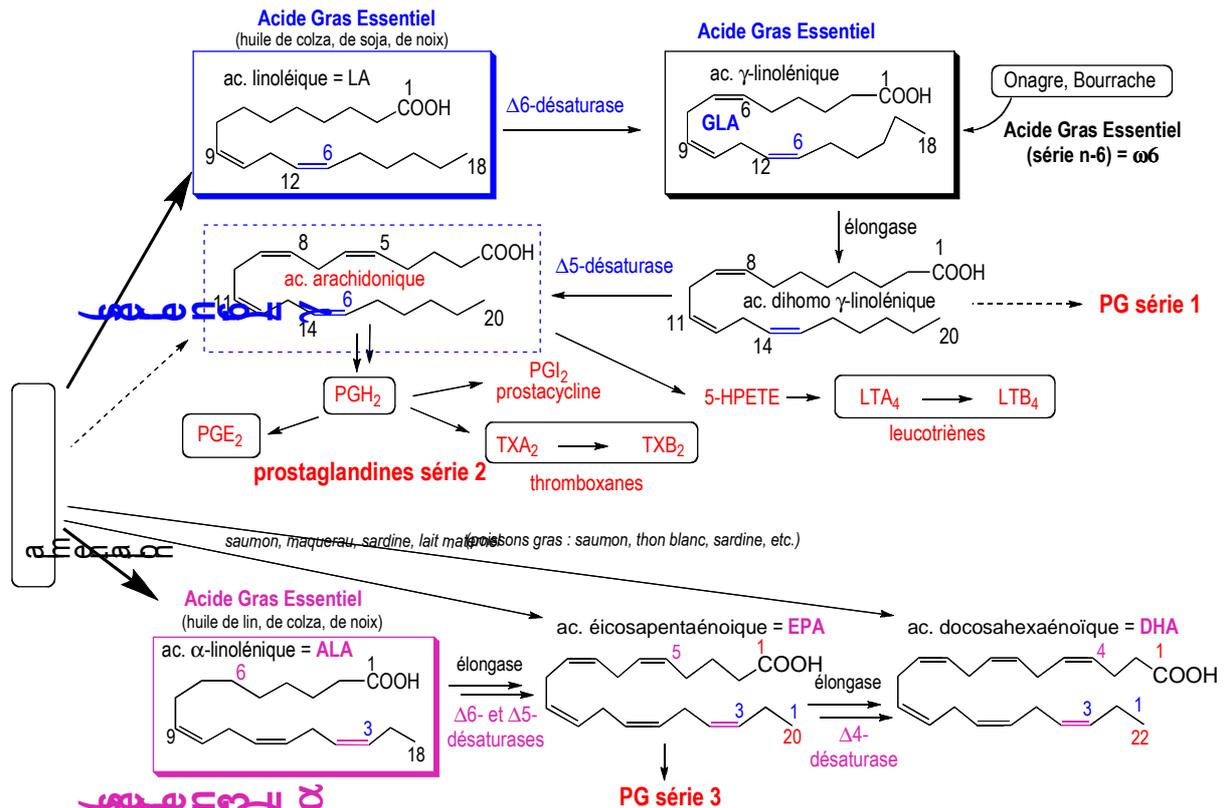


La synthèse de mévalonate, deuxième étape de la biosynthèse du cholestérol, est très régulée par le métabolisme. L'activité de l'HMG-CoA réductase, catalysant cette synthèse, est

diminuée lorsque l'apport alimentaire en cholestérol est élevé, ou par des médicaments de la famille des statines.

Environ un tiers du cholestérol provient de l'alimentation (viandes, œufs, abats, produits laitiers, etc.) tandis que les deux tiers restants sont synthétisés par l'organisme (dans le cas d'une alimentation équilibrée).

3-B- Notion d'Acides Gras Essentiels = A.G.E.



Biosynthèse des AGPI (éicosanoïdes, séries "n-3" et "n-6") et sources alimentaires (chez l'animal)

Les ac. gras essentiels (AGE ; « essential fatty acids » (EFA)) commencent avec les ac. gras polyinsaturés (AGPI), 2 ou 3Δ, à chaînes courtes (« Small-Chain polyunsaturated fatty acids (SC-PUFA) ») :

- γ-Linoleic acid (18:2) - ω-6 (LA)
- α-Linolenic acid (18:3) - ω-3 (ALA)

À partir de ceux-ci sont biosynthétisés par une Δ-6 désaturase = D6D :

série ω-3 fatty acids:

- eicosapentaenoic acid ou EPA (20:5)
- docosahexaenoic acid ou DHA (22:6)

série ω-6 fatty acids:

- gamma-linolenic acid ou GLA (18:3)
- dihomo-gamma-linolenic acid ou DGLA (20:3)
- arachidonic acid or AA (20:4)

Dans certains cas, la D6D perd de son activité : vieillissement, alcoolisme, tabagisme, apport trop important en AG saturés (graisses animales), stress, hypoinsulinémie, ... → apport alimentaire en AGEssentiels.

Recommandations de l'American Heart Association (AHA) en 1992 :

- l'apport énergétique quotidien en matières grasses ne devrait pas dépasser 30 % de l'apport total journalier recommandé ;

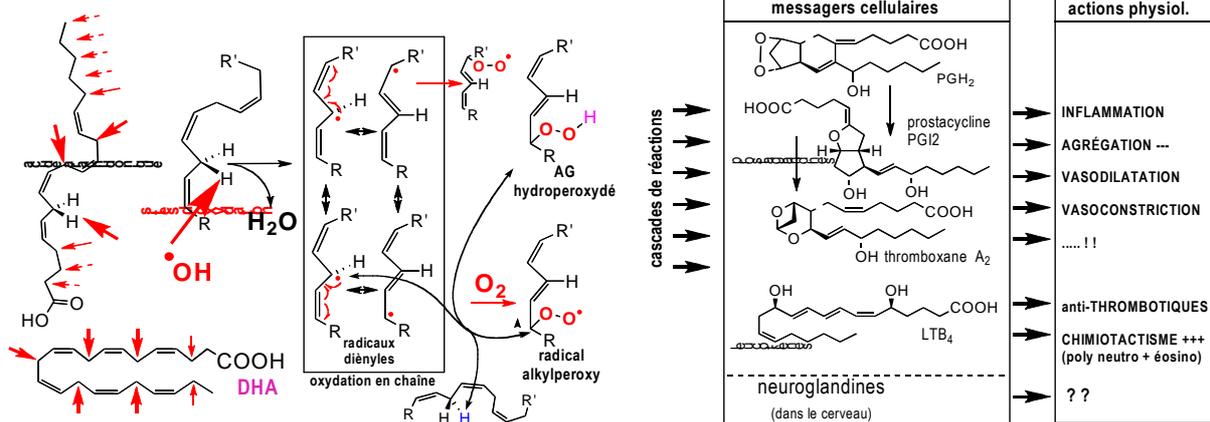
Elles devraient contenir :

- 50% d'AGMI (de type oméga-9)
- 25% d'AGPI (de type oméga-3 et oméga-6) : 6 à 7 g / J
- 25% d'AGS ;
- une partie des acides gras saturés peut être remplacée par des acides gras mono-insaturés.

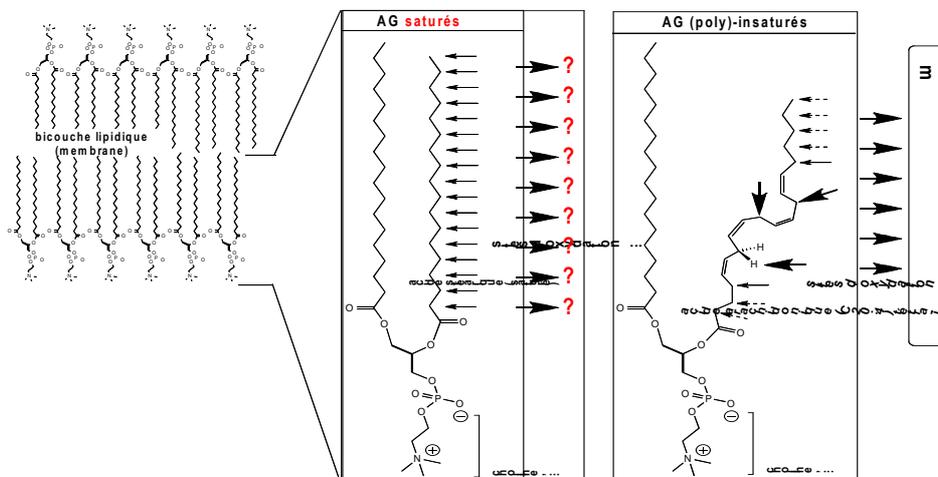
Nb: l'origine de la matière grasse est déterminée en fonction du profil en acides gras et en stérols (insaponifiables). Les besoins journaliers ne peuvent être couverts que par la consommation de graisses végétales. La carence en ac linoléique provoque :

des signes cutanés (eczémas, érythèmes, impétigo, ...), retard de croissance, hypertension, hypoagégabilité plaquettaire, ...

3-C- Acides Gras et peroxydation



Oxydation radicalaire en chaîne des acides gras : « conséquences biologiques »



Avantages liés à la présence d'AGPI au sein des membranes, en cas de peroxydation

3-D- Les plantes sources d'A.G.E.

3-D-1- GLA

Onagre, *Oenothera biennis*, L., Onagracées

Graines 25% huile : 7-14% GLA (Ph. Eur., 7ème Éd., **01/2010:2104**). Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines d'*Oenothera biennis* L. ou d'*Oenothera lamarckiana* L. par extraction et/ou pression suivie(s) d'un raffinage.

Bourrache, *Borago officinalis*, Boraginacées

Graines 33% huile : 17-27% GLA (Ph. Eur., 7ème Éd., **01/2010:2105**). Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Borago officinalis* L. par extraction et/ou pression suivie(s) d'un raffinage.



Borago officinalis (fleur)

3-D-2- LA et ALA : Huile alimentaires "d'assaisonnement"

Huile de Colza, Colza, *Brassica napus*, L. Brassicacées

Acide oléique (C18:1 ω -9 monoinsaturé) : 58 %

Acide linoléique (C18:2 ω -6 polyinsaturé) : 22 %

Acide α -linoléique (ALA) (C18:3 ω -3 polyinsaturé) : 9 %

Acide palmitique (C16:0 saturé) : 6 %

Acide gadoléique (C20:1 ω -9 monoinsaturé) : 3 %

Acide stéarique (C18:0 saturé) : 2 %

Soit pour 100 g d'huile de colza :

- 8 g d'acides gras saturés (palmitique, stéarique)
- 61 g d'acides gras monoinsaturés (oléique, gadoléique)
- 31 g d'acides gras polyinsaturés dont : 9 g d' ω -3 et 22 g d' ω -6

Soit, un **rapport ω -6/ ω -3 = de 2,44**

Cette composition (en particulier le **rapport ω -6/ ω -3 inférieur à 5**) est un bon équilibre entre les 2 séries ω -3 et ω -6, de l'ensemble des matières grasses quotidiennes.

Huile de *Soja* (voir monographie plus haut)

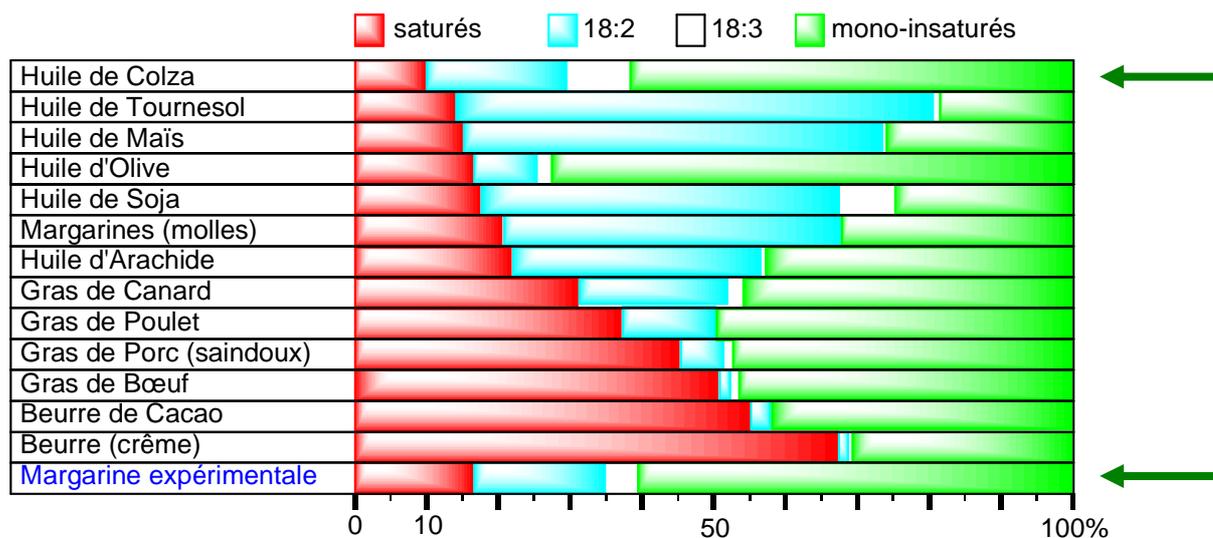
3-D-3- LA et ALA : Huiles alimentaires de "friture"

Huile d'olive, *Olea europaea* L., Oléacées,

Huile d'Arachide *Arachis hypogaea* L., Fabacées

Huile de Tournesol, *Helianthus annuus*, L. Asteracées (ex Composées)

Qualités relatives des huiles de **Colza**, d'**Olive**, de **Soja**, d'**Arachide** et de **Tournesol**, si on tient compte de la **structure des triglycérides** (position des acides gras sur les 3 fonctions hydroxyles du glycérol) sur la résorption des AG et AGPI :



Répartition des types d'ac. gras dans les diverses huiles (en fonction de leur résorption)

3-D-5- Huiles alimentaires "concrètes" :

Huile de Coprah, **Cocotier** (voir ci-dessus)

Huile de palme, Palmier, **Elaeis guinensis**, Palmiers

Huile de sésame, **Sesamum indicum**, Pédaliacées

Beurre de Karité, **Vitellaria paradoxa** Gaertner f. (**Butyrospermum parkii** Kotschy), Sapotacées

Graisses et Alimentation – conseils diététiques

« Que la nutrition soit ta médecine » (Hippocrate).

Un pharmacien doit être capable de **donner le bon conseil** à un patient pour une alimentation « diététique » et de justifier solidement son propos par rapport à la qualité de son contenu lipidique (présence d'acides gras insaturés, absence de ceux ayant subi une « hydrogénation » chimique en présence de catalyseurs, ...) mais aussi, par rapport à son état d'oxydation, à sa richesse en antioxydants (voir plus loin au chapitre des « drogues à polyphénols »).

• Les « six commandements diététiques » (Dr Serge RENAUD, enquête INSERM)

• Que choisir parmi ?

-Lait et produits laitiers, poissons, volailles, viande, charcuterie, abats, œufs, céréales et dérivés, Légumes secs, pommes de terre, légumes, fruits, matières grasses

• Les six commandements diététiques :

1. -Davantage de pain
2. -Davantage de **légumes** (secs et verts)
3. -Davantage de **poisson** (2 à 3 fois par semaine)
4. -**Moins** de viande (bœuf, mouton, porc)
5. -Pas de jour sans **fruit**
6. -Pas de beurre ni de crème. À remplacer par la margarine « INSERM », l'huile **d'olive** ou de **colza**.

• Que choisir ?

-Lait et produits laitiers : tous écrémés 100%.

Yaourts ou fromages blancs à 0% MG.

Fromages : leurs graisses sont peu absorbées par le tube digestif mais, préférer ceux de **chèvre** ou de **brebis** (Féta).

-Poissons, volailles, viande, charcuterie, abats, œufs



1 fois / jour suffit

Faire le bon choix (grosses différences qualitative et quantitative de **graisses**) :

- 1) Poisson et produits de la mer : 2 à 3 fois par semaine
- 2) Volailles : poulet, pintade, dinde, pigeon, caille, canard, oie, ...
- 3) Lapin, veau, cheval : à cuisiner sans matières grasses
- 4) Porc, bœuf, mouton : attention, graisses saturées (1/sem., max)
- 5) Charcuterie, salaisons : très exceptionnellement
- 6) Abats : foie, cervelle, rognons (1/quinzaine)
- 7) Œufs : 5/sem. max

• **Céréales** et dérivés :

pâtes, riz, semoule, farine, maïs : excellents (préférer le pain complet)

• **Légumes secs** : fèves, haricots, lentilles, pois chiches : excellents

• **Pommes de terre** : excellentes (préf. cuites à l'eau ou vapeur)

• **Légumes** : **grande priorité** (à chaque repas) : artichaut, asperge, aubergine, betterave, bette, brocolis, carotte, chicorée, chou-fleur, concombre, courgette, céleris, endive, épinards, fenouil, germes de soja, haricots verts, laitue, oignon, poireau, poivron, potiron, salsifi, ... **pourpier** (*Portulaca oleracea*, Portulacacées) = source d'oméga-3.



(détail graines dans fruits)

pourpier



feuilles

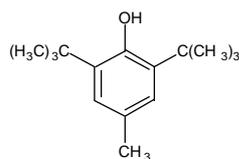
• **Fruits** : au moins 2 fois/jour !!!

• **Matières grasses** : margarine expérimentale de l'INSERM, **huile de colza + huile d'olive**

3-E- Les A.G. et les antioxydants

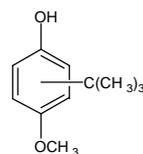
3-E-1- Additifs alimentaires

Synthétiques : BHT, BHA, Trolox, ...



BHT

(*tert*-butylhydroxytoluène)

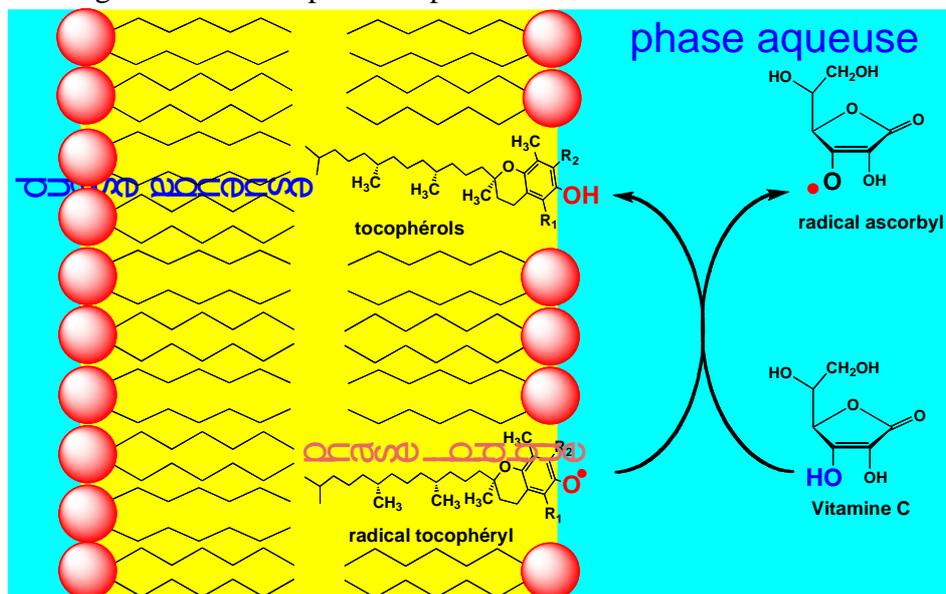


BHA

(*tert*-butylhydroxyanisole)

Antioxydants naturels :

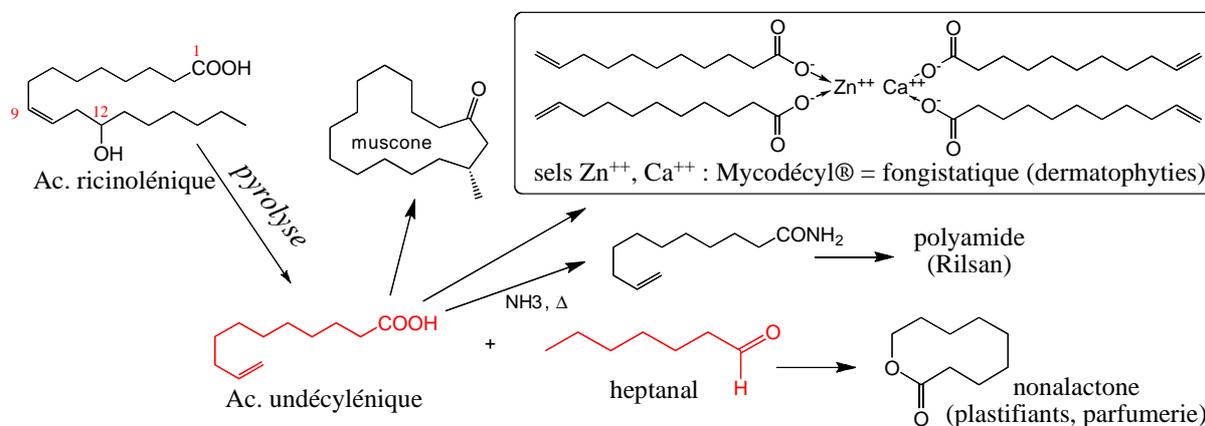
Vitamines E et polyphénols (voir aussi p. 66) et Vitamine C (voir p. 27). Il existe un phénomène de régénération de la première par la seconde : schéma ci-contre.



Régénération de la Vitamine E au sein d'une membrane par la Vitamine C

4- Les Drogues à huiles à usage industriel

Huile de **Ricin** et de **Lin** : sources de matières premières pour l'industrie :



Liste des médicaments contenant la substance : **Acide undécylénique (et sels de Zn)**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antidermatophyte \ Dermatologie (Autres) - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.

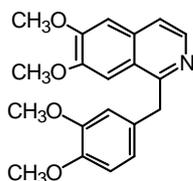
MYCODECYL crème
MYCODECYL pdre p appl locale

MYCODECYL sol p appl locale
PAPS pdre p appl locale

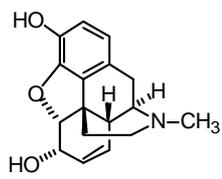
Drogues à composés polyphénoliques (Polyphénols) - Généralités

1- Définition, rappels

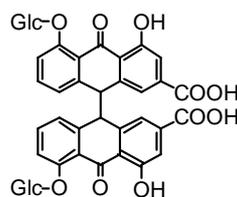
Quelques **exemples de substances phénoliques** rencontrées en pharmacognosie :



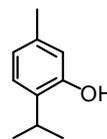
papavérine



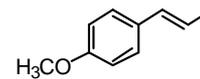
morphine



senosides



thymol



anéthole

2- Biogenèse et diversité.

Faire l'effort de comprendre ces biogenèses peut vous aider considérablement à mieux connaître les multiples structures des nombreuses familles de molécules de cette classe des « polyphénols ». Cela permet aussi de réaliser l'importance que possèdent ces **voies métaboliques d'AROMAGENÈSE**, caractéristiques de ces molécules d'origine végétale qui sont le plus souvent « essentielles » (aminoacides aromatiques) et vitales (vitamines E, pigments respiratoires : ubiquinones, ...) pour l'homme.

Là, plus que nulle part ailleurs, la connaissance de la structure des principes actifs, pas seulement au sens médicamenteux, mais aussi bien au sens « nutritionnel » (qui s'applique à toute la population, effet préventif), permet d'expliquer et de justifier les propriétés physicochimiques, physiologiques, biologiques et pharmacologiques des polyphénols.

Vous ne pouvez pas comprendre cette partie du cours sans bien connaître la réactivité de ces noyaux aromatiques « phénoliques » (nucléophilie, réducteur, piègeur de radicaux libres, ...).

2-A- "Aromagenèse" (origine du noyau aromatique)

Deux grandes voies biogénétiques :

- Voie de l'acide shikimique → "shikimates".
- Voie de l'acide acétique → "polyacétates" (Voir page 108).

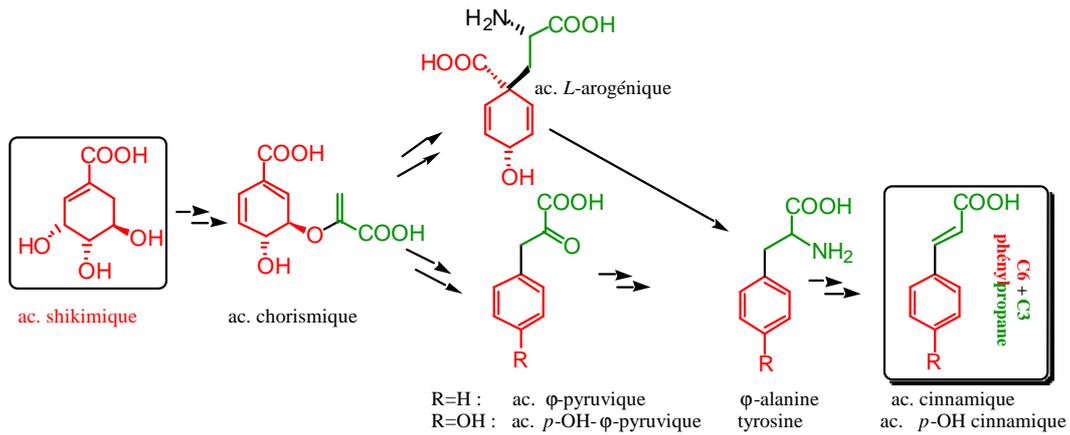
2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"

2-B-1- Biogenèse de l'ac. shikimique :

Voir p. 21 et p. 135.

2-B-2- Biogenèse des acides "cinnamiques" C6-C3 :

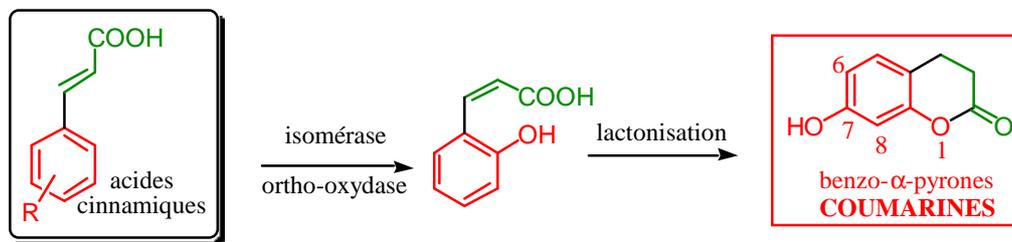
Origine des **acides phénols** en C6-C3.



Les polyphénols de type « **phénylpropane** » ou acides "cinnamiques".

2-B-3 - Lactonisation des acides "cinnamiques":

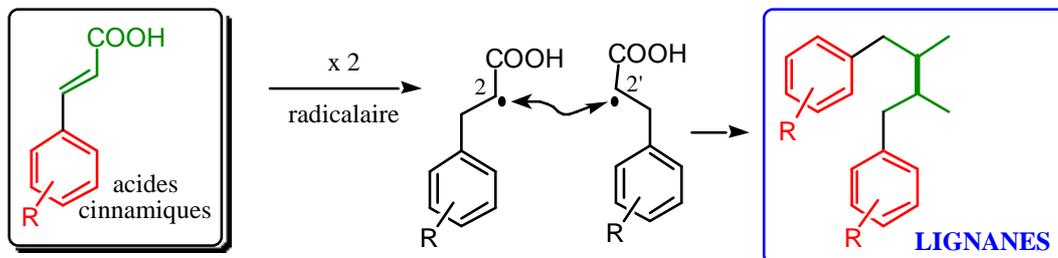
Origine des **coumarines**.



Cyclisation des "cinnamates" en **coumarines**.

2-B-4- Oxydation et couplage radicalaire des acides "cinnamiques"

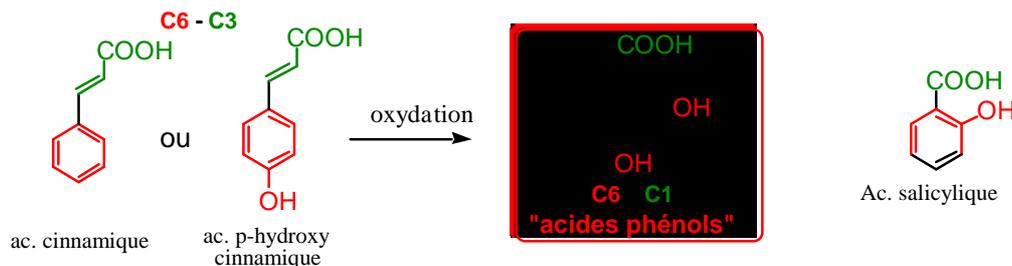
Origine des **lignanes**.



Dimérisation des "cinnamates" (par couplage radicalaire) en **lignanes**.

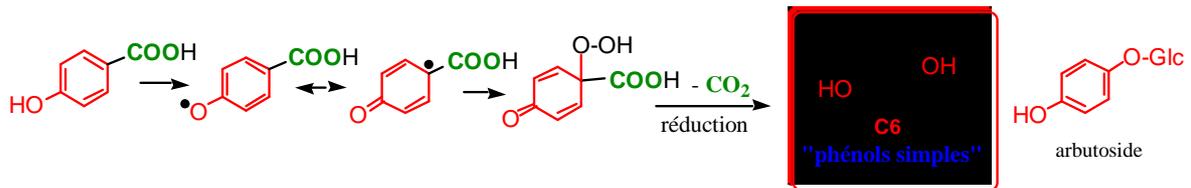
2-B-5- Dégradation oxydante des cinnamates → acides hydroxybenzoïques.

Origine des **acides phénols** en C6-C1



Composés à chaîne plus courte en C6-C1 (acides hydroxybenzoïques)

2-B-6- Décarboxylation (perte du C1) → phénols simples



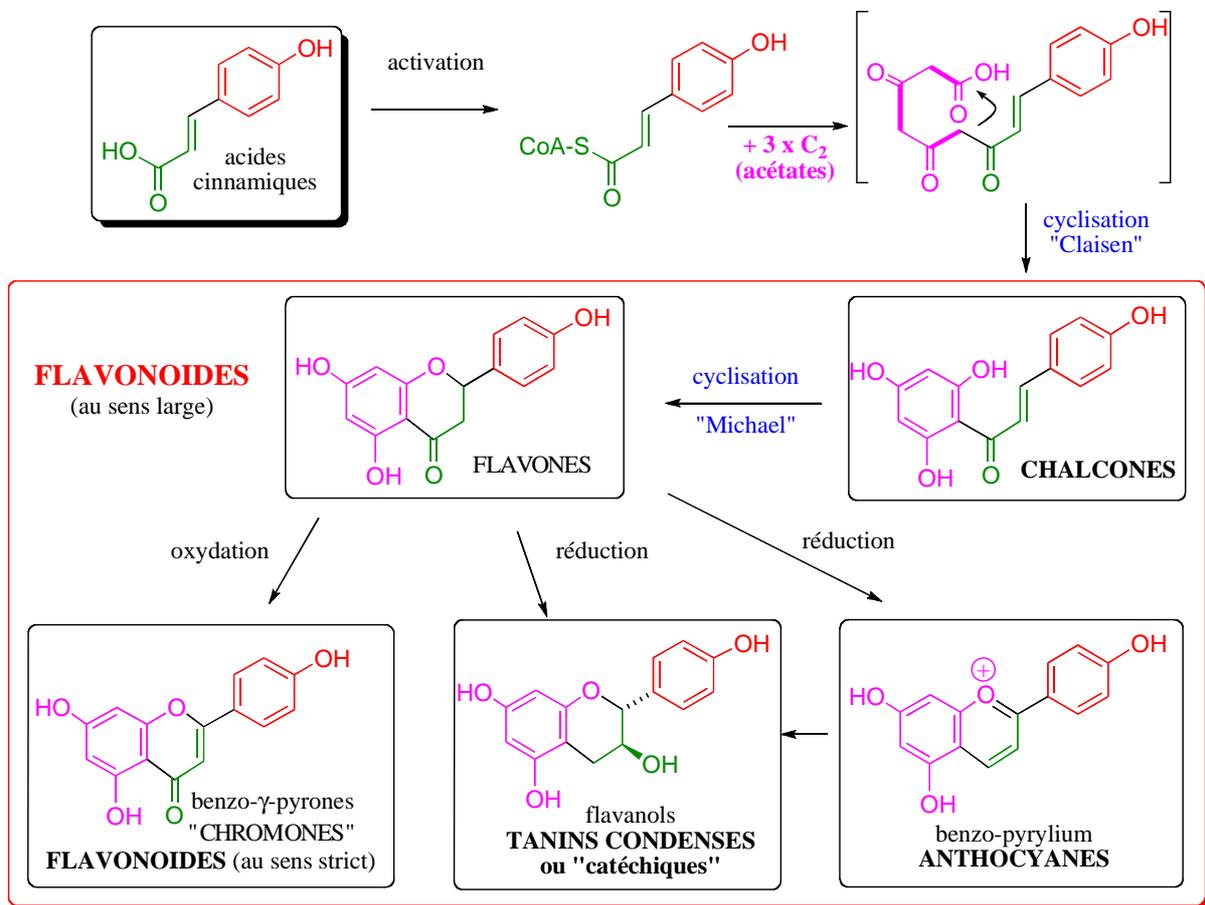
Composés en C6 : *phénols simples*

2-C- Voie mixte : "acétates" + "shikimates"

2-C-1- Biogenèse du noyau flavone → les flavonoïdes (au sens large)

Voir aussi biogenèse des polyacétates, p. 108. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une **réaction de Claisen**.

Origine de tous les composés en C6-C3-C6 : les **flavonoïdes** au « sens large ».

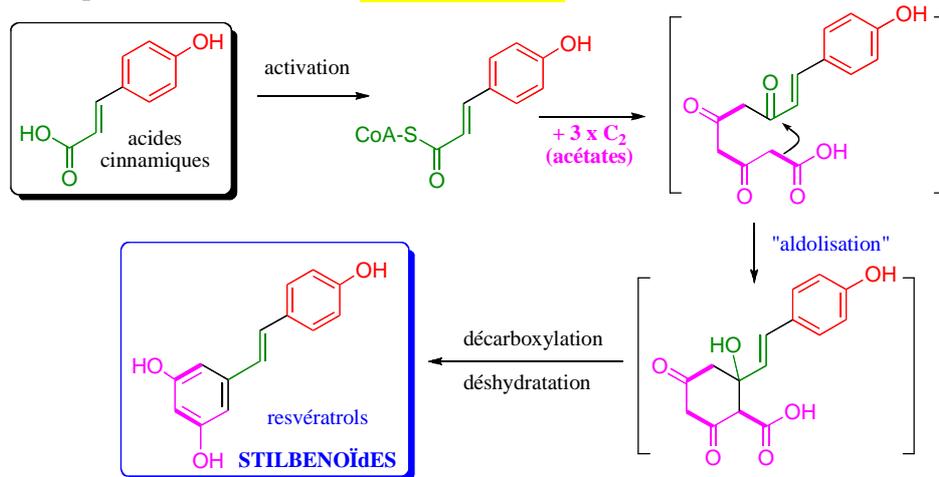


Origine biogénétique des différents polyphénols de type « flavonoïde » en C6-C3-C6

2-C-2- Biogenèse du noyau stilbénique

Voir aussi biogenèse des polyacétates, p. 108. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une **réaction d'aldolisation**.

Origine des composés en C6-C2-C6 : **les stilbénoides.**



Biogenèse des polyphénols de type « stilbène » en C6-C2-C6

3- Répartition - Fonctions (rôles)

Quasi universels.
 Phytoalexines, substances de défense ...

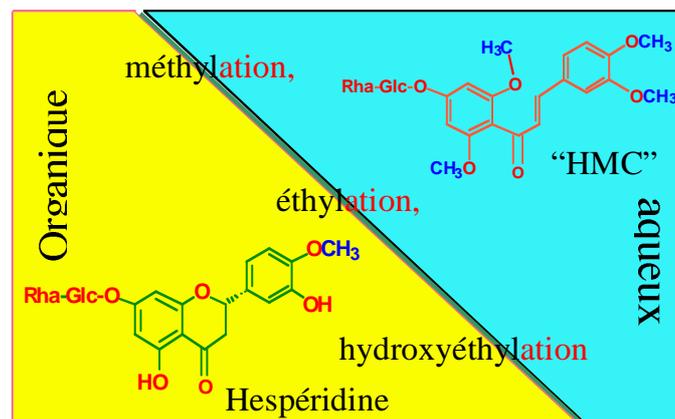
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols

4-A Supports de la couleur

Jaune, rouge à bleue.

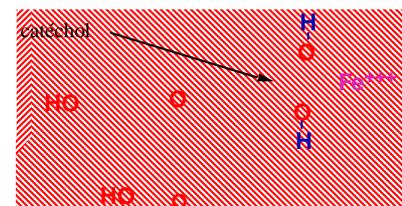
4-B Hydro/lipo-solubilité

L'hésperidine chalcone perméthylée, totalement hydrosoluble ... paradoxal ?



4-C- Chélatants des métaux lourds

Noyaux catéchols, pyrogallols, et Fe, Cu, Al ...
 Propriétés « antibiotiques » ?



5- Propriétés spécifiques des polyphénols

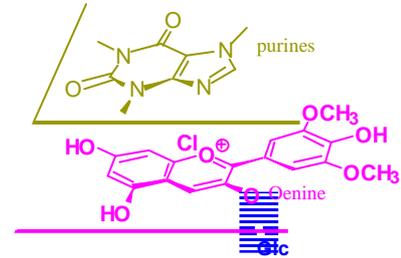
5-A- Sont des tanins

Forment des complexes hydrophobes avec les protéines et les polysaccharides :

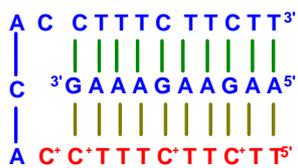
- Astringence
- Peau → cuir

5-B- Les anthocyanes et la copigmentation

- Augmentation de l'absorbance des pigments anthocyaniques (en présence des bases puriques, des acides cinnamiques, ...).

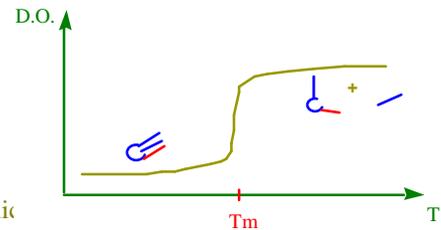


- Utilisation pour stabiliser les « triples hélices » (en vue de thérapies géniques ?)
- Lecture du code génétique dans le grand sillon de la double hélice : **Interactions de Hoogsteen** (triplets « canoniques ») : **T-A-T**, **C-G-C⁺**



← interactions Watson-Crick

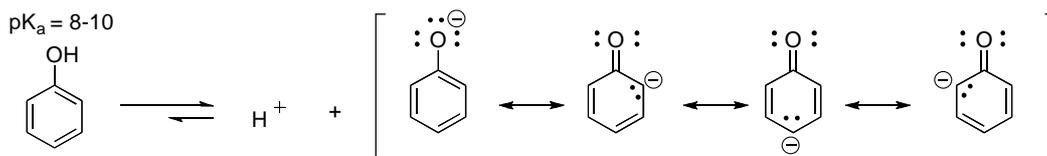
← interactions Hoogsteen
(dans le grand sillon de la double hélice)



Quand l'édifice est en triple hélice, la densité optique est minimale (dû à l'empilement des bases nucléiques) ; par chauffage, il est détruit → augmentation de l'absorbance (= Tm : temp. de fusion). Un "stabilisant" retarde cette "fusion" de plusieurs degrés C.

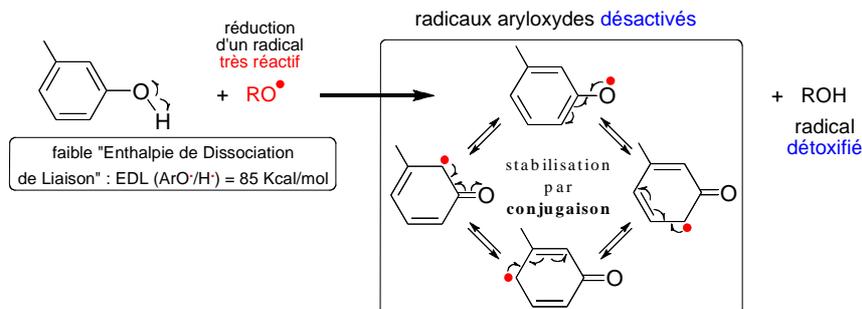
5-C- Oxydabilité de l'ion phénate

- Acidité des fonctions phénols :



Les polyphénols ont une acidité notable

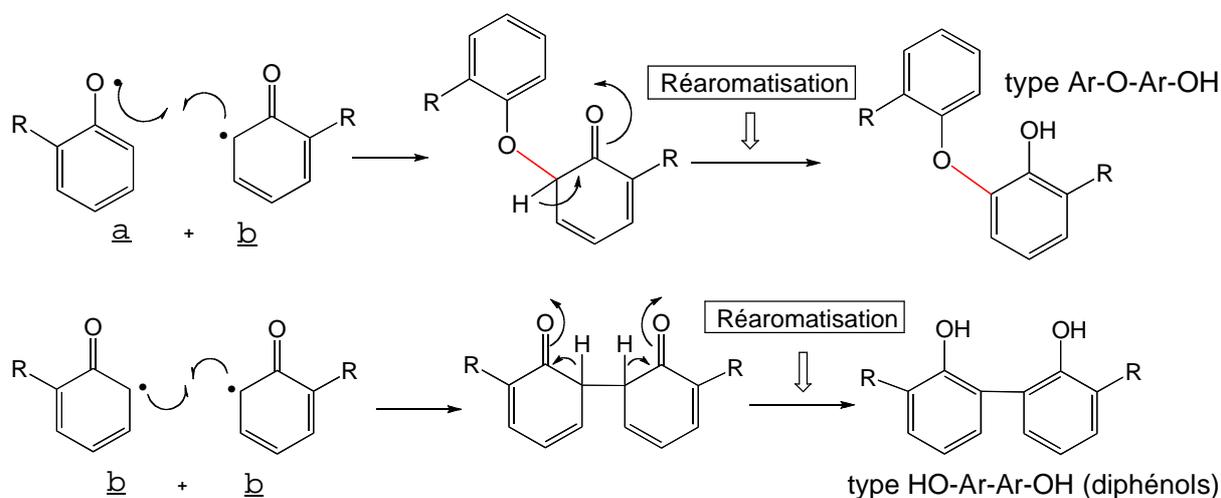
- Faible enthalpie de dissociation de la liaison O-H : < 20 kcal/M / alcool aliphatique



Les radicaux aryloxydes formés sont stabilisés (désactivés) par conjugaison

5-C-1 Le "couplage oxydatif" des phénols

Exemples de dérivés de couplage :



Avec ou sans réaromatisation. Ceci est valable pour tous les phénols.

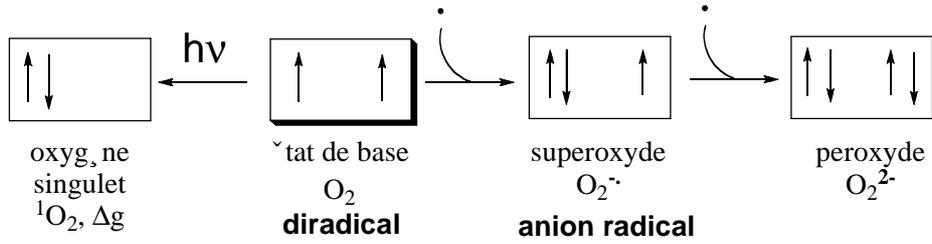
5-C-2 Les polyphénols, piègeurs de radicaux libres, antioxydants

Ce chapitre sur les propriétés « antioxydantes » des polyphénols est à relier très directement au chapitre précédent sur les drogues à « huiles fixes ». Les propriétés antioxydantes et « piègeuses de radicaux libres » des polyphénols (auxquels on peut associer, les Vitamines E et la Vitamine C, chap. sur les glucides !), sont impliquées dans l'atténuation des problématiques qui « accompagnent » les pathologies : perturbations métaboliques dues aux lipides (phospholipides, triglycérides, éicosanoïdes et leurs peroxydes, stéroïdes), au cholestérol, aux lipoprotéines (**athérosclérose**, **inflammation**, **neurodégénérescences**, **cancers** ou plus simplement, **vieillesse**). Ces molécules « protectrices » complètent les informations tirées de l'étude « synthétique » que vous devez faire sur ce sujet, en lien avec vos cours de chimie organique, de biochimie et autres matières ayant trait directement aux médicaments (pharmacologie, physiologie, chimie thérapeutique, ...) mais **AUSSI**, à l'**alimentation**.

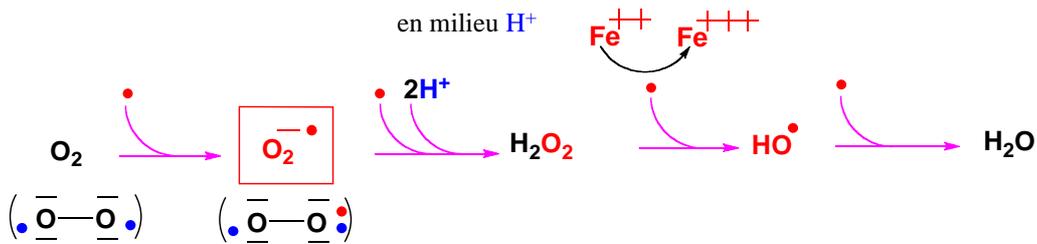
Ceci, dans le double but :

- de pouvoir « apporter **votre conseil** » à l'officine, aux patients qui vous le demanderaient et qui ne savent pas toujours ce qu'il faut en penser, sur l'hygiène alimentaire et l'observance de thérapeutiques mises en place !
- d'avoir ainsi un avis éclairé sur la question des **données biologiques des lipides sériques** (souvent demandées par la praticien), de leur signification, de leur évolution sous l'effet des traitements médicamenteux (hypocholestérolémiants, anti-inflammatoires),
- surtout, étant donné le caractère « dynamique » de leur valeur dans le diagnostic et les indications thérapeutiques, d'être ainsi capable de réagir en véritable professionnel de santé au cours de votre exercice, et de faire évoluer votre « conseil » en fonction des avancées fondamentales qui se feront inmanquablement dans ce domaine.

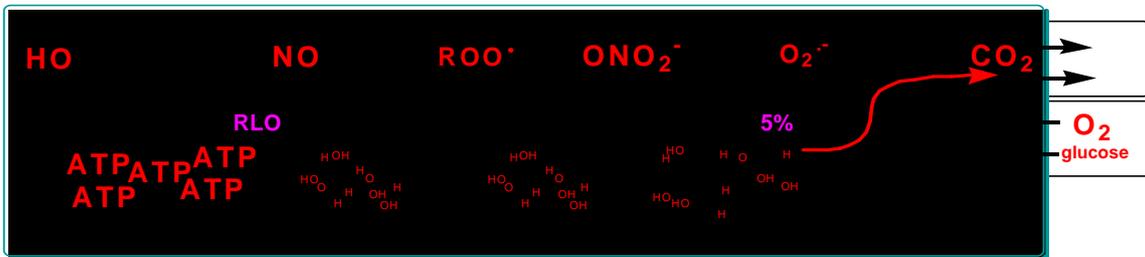
- Les radicaux libres et les « espèces oxygénées réactives » :



Configurations électroniques des différentes espèces d'oxygène.

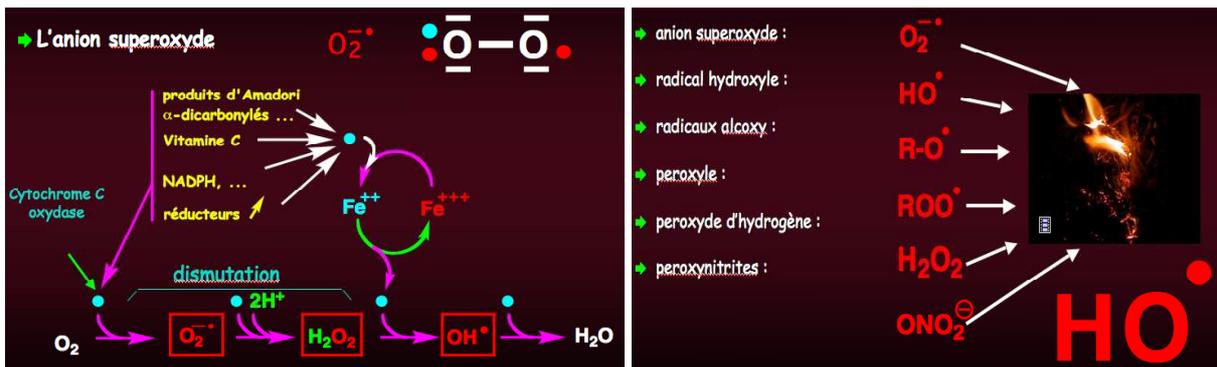


La réduction complète de l'oxygène en eau.

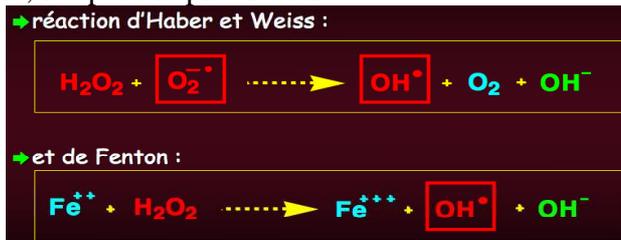


La cellule et les anomalies du métabolisme oxygéné

Dus, *in vivo*, aux anomalies du métabolisme de l'oxygène (5% « fuites » incontrôlées). Principalement formés dans les mitochondries, ils se répartissent dans tous les compartiments cellulaires en fonction de leur hydro/liposolubilité.



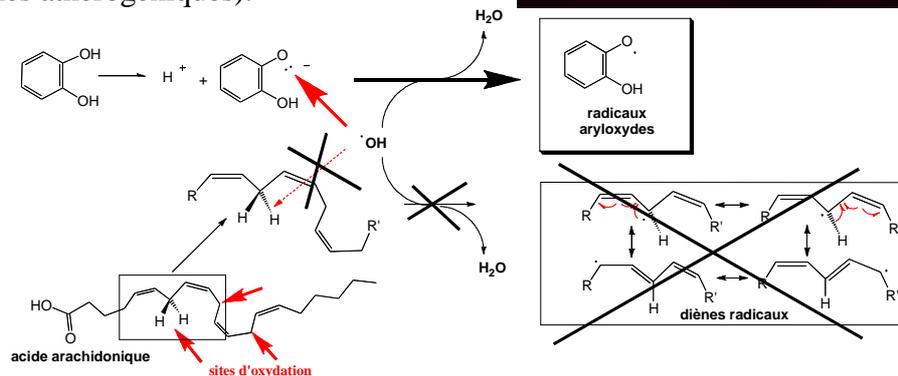
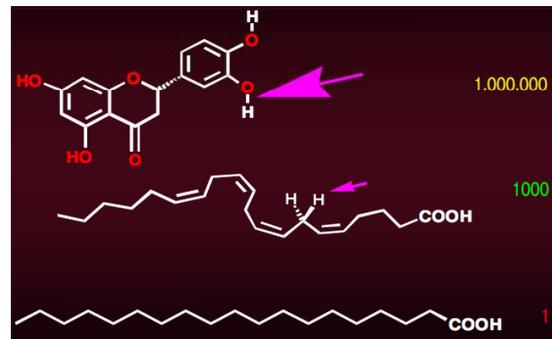
- Le radical hydroxyle, l'espèce la plus réactive :



Formation du radical hydroxyle selon la réaction d'Haber et Weiss ou de Fenton
 Demie-vie du radical hydroxyle = 10^{-9} sec !

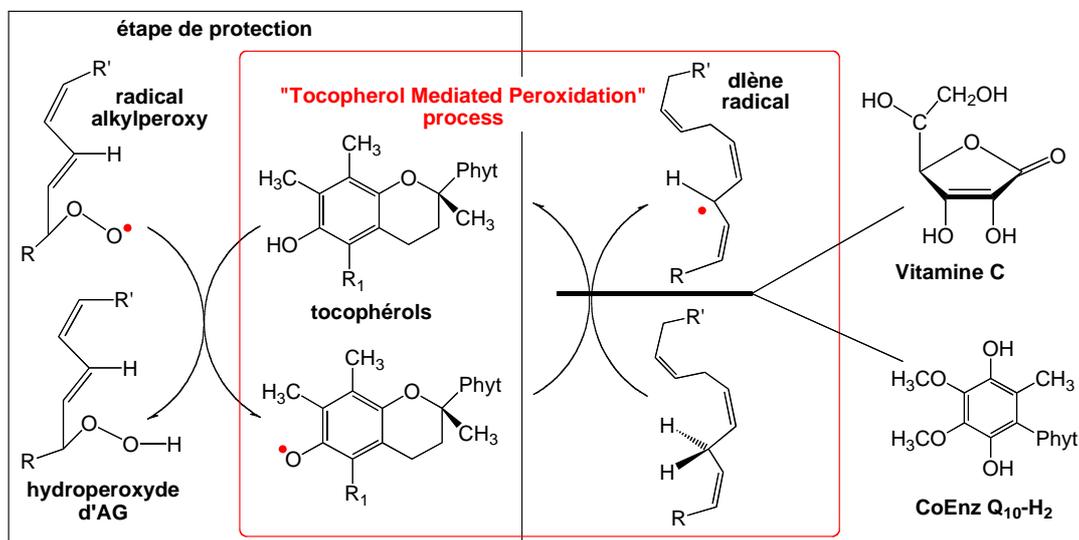
- Les radicaux libres oxygénés, des espèces délétères : produites dans les phagosomes, ... capables de peroxyder n'importe quelle structure organique, **en présence d'oxygène !**

- Les polyphénols sont oxydés en premier s'ils sont présents : ils exercent cette propriété essentielle de piègeurs de radicaux libres, bloquent les chaînes d'oxydation radicalaire, empêchent la formation des cytokines à partir des éicosanoïdes (ac. arachidonique) et donc les réponses inflammatoires, mais aussi inhibent l'oxydation des « LDL-cholestérol » (et donc les mécanismes athérogéniques).



Polyphénols comme antioxydants protecteurs des acides gras polyinsaturés.

- Les risques d'une supplémentation inadaptée en α -tocophérol :

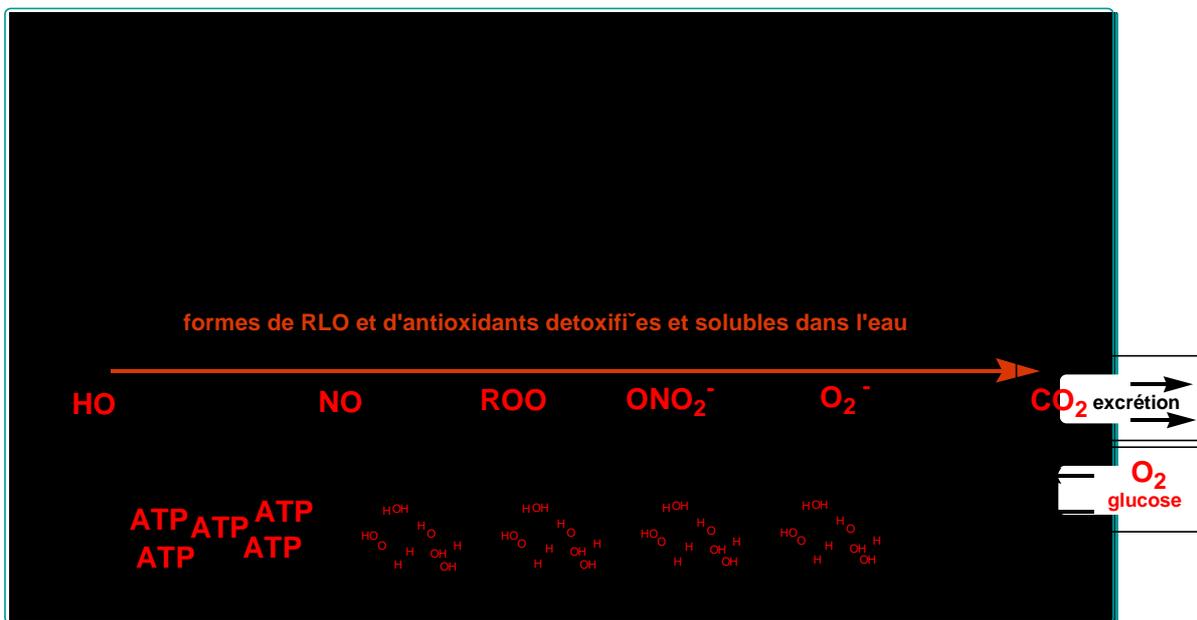


Processus de « peroxydation méditée par le tocophérol » (« TMP » process), qui disparaît en présence de Vit. C ou de Coenzyme Q₁₀-H₂.

Modification de la résorption du γ -tocophérol (la Vit. E la plus active contre les peroxydations !)

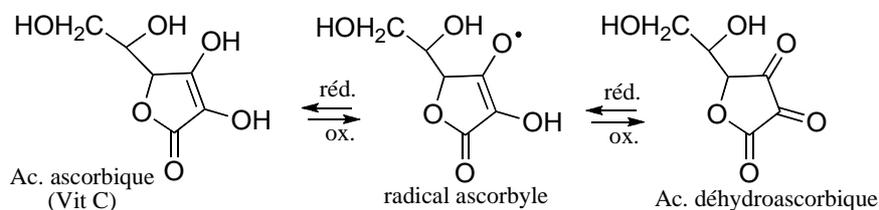
5-C-3 Les polyphénols, des « Vitamines antioxydantes »

- Détruisent les radicaux libres et les « espèces oxygénées réactives », *in situ* :



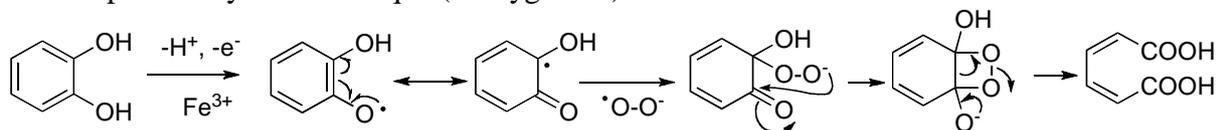
Détoxification des espèces radicalaires et oxygénées réactives par les antioxydants : les polyphénols alimentaires jouent le rôle de véritables Vitamines, « relais » transporteurs des électrons entre Vit. C dans le cytosol et Vit. E oxydée (quand elle a réduit un radical), en phase lipidique.

Les formes radicalaires sont reléguées finalement vers la phase aqueuse où les dommages sont considérablement atténués et où le radical ascorbyle (issu de la Vit. C) évolue vers des formes totalement détoxifiées (fragmentation, dimérisation, ...).

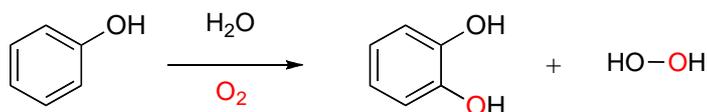


5-D- Oxydabilité du cycle aromatique

- Coupure du cycle aromatique (**dioxygénase**)



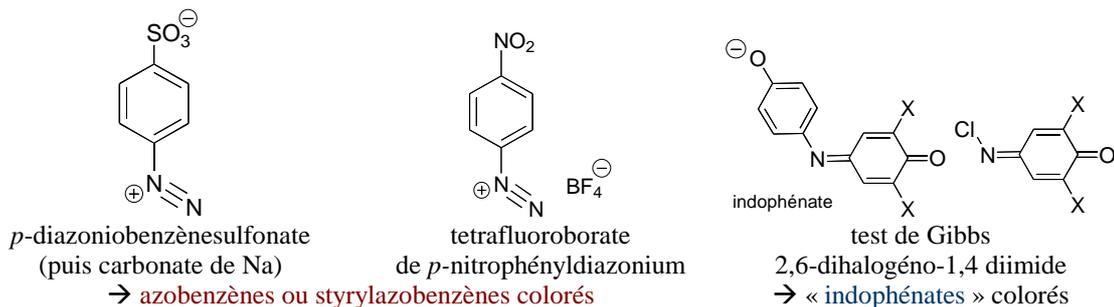
- Ou ortho-hydroxylation (**monooxygénase**) :



6- Mise en évidence – dosage des polyphénols

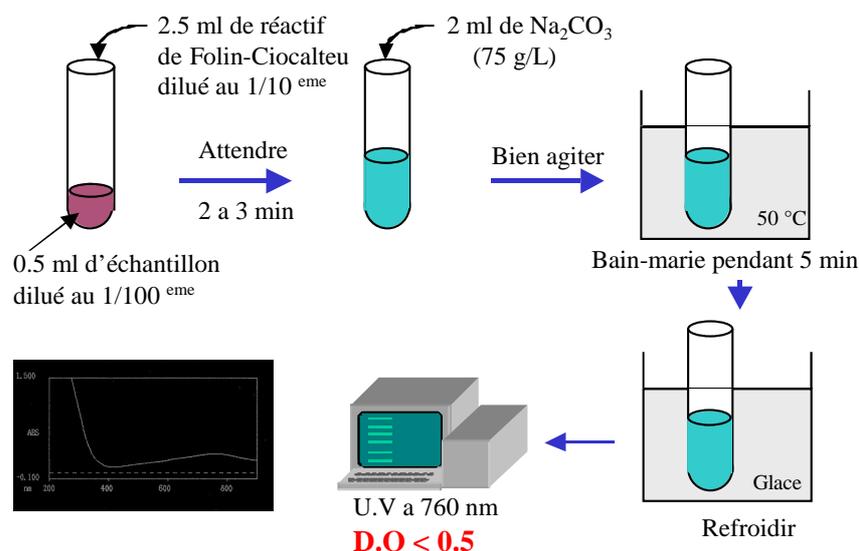
Les polyphénols absorbent naturellement dans le visible (jaune, rouge, bleu, ...), pour les pigments (flavonoïdes vrais, chalcones, anthocyanes, ...), et au minimum dans l'UV (après exposition ou non aux vapeurs d'ammoniac) ou donnent des réactions colorées en présence de **réactifs généraux des polyphénols**, assez nombreux :

- fluorescence
- réactions spécifiques :
 - colorées : **FeCl₃**, phosphotungstate, phosphomolybdate, vanilline, anisaldéhyde.



• dosages :

- par précipitation de protéines : hémoglobine, "BSA" = albumine de sérum de bœuf, poudre de peau (puis pesée).
- par formation d'un composé coloré (dosage spectrophotométrique) :
 Réactif de **Folin Ciocalteu** (constitué d'un complexe d'acide **phosphotungstique H₃PW₁₂O₄₀** et d'acide **phosphomolybdique H₃PMo₁₂O₄₀**) est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleu-violet : dosage au spectrophotomètre à 760 nm.



Dosage des polyphénols totaux par la méthode de Folin-Ciocalteu

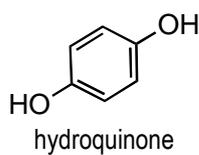
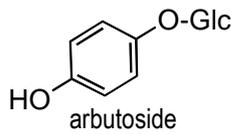
7- propriétés, emplois des polyphénols

Voir les monographies.

1- Drogues à dérivés phénoliques simples - Monographies

1-A- La Busserole, *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., Ericacées

Raisin d'ours. Drogue = feuille (Ph. Eur., 7^{ème} éd. 04/2011:1054). Déf. : Feuille entière ou fragmentée, séchée, d'*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. Teneur : au minimum



7,0 pour cent d'arbutoside (arbutine) anhydre (C₁₂H₁₆O₇ ; Mr 272,3) (drogue desséchée).

Hydroquinone + arbutine (6-10%).

Feuilles de busserole : traditionnellement utilisées pour favoriser l'élimination d'eau par le rein, et adjuvant lors des cures de diurèse, dans les troubles urinaires bénins (antiseptique).



arbousier

1-B- L'Arbousier, *Arbutus unedo* L., Ericacées

1-C- La Bruyère cendrée, *Erica cinerea* L., Ericacées

Drogues de 2 et 3 = sommités fleuries (Ph. Fr., X^{ème} éd.).

Hydroquinone : utilisée pour traiter le mélasma et mélanoses post-inflammatoires et chimiques. Interdite en Europe depuis 2000. Encore utilisée (si [C] < 0,3%) en teinture.

2- Drogues à acides phénols (benzoïque et cinnamique) - Monographies

Les acides hydroxybenzoïques
 (forment des hétérosides)
 ex : salicoside

et

hydroxycinnamiques
 (forment des esters, surtout)
 ex : ac. chlorogéniques (cynarine)

	R2	R3	R4	R5	
benzoïque	H	H	H	H	cinnamique
salicylique	OH	H	H	H	o-coumarique
p-OH benzoïque	H	H	OH	H	p-coumarique
gentisique	OH	H	H	OH	
protocatéchique	H	OH	OH	H	caféique
vanillique	H	OCH ₃	OH	H	férulique
gallique	H	OH	OH	OH	
syringique	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	sinapique

2-A- Drogues à acides benzoïques - Monographies

2-A-1- Reine des prés (Ulmaire), *Spiraea ulmaria* = *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., Rosacées

- Ulmaire : feuille ressemblant à celle de l'ormeau - "Spirée" : fruits enroulés en hélice

Botanique :

- Plante herbacée vivace de 1 m à 1,5 m. Lieux humides (prés, bords des ruisseaux). Tige creuse, anguleuse, sillonnée veinée de rouge. Feuilles alternes à stipules angulaires, pennatiséquées à folioles dentées (3 à 9) et inégales (la foliole terminale est trilobée et de plus grande taille) :

- o Face supérieure vert sombre
- o Face inférieure argentée et duveteuse

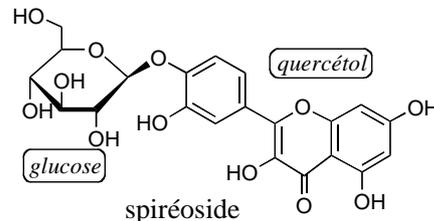
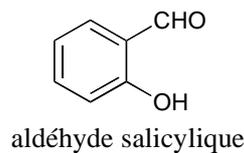
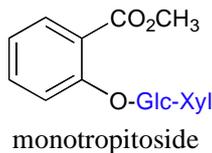
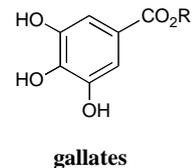
- Inflorescence : corymbe irrégulier composé de petites fleurs blanc-jaunâtre de type 5. Fleur : 5S velus + 5P + nE (20-40) + nC. Gynécée et Fruit : en hélice :

Drogue = Sommité fleurie séchée, entière ou coupée, de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.) ; (Ph. Eur., 7^{ème} Ed., 01/2008:1868, corrigé 6.0), fleurs séchées (Ph. Fse X^{ème} éd.).

Récolte et séchage : Cueillette des sommités fleuries (juillet-août) avant l'épanouissement complet des inflorescences. Pays de l'Est et centre de l'Europe. Séchage rapide.

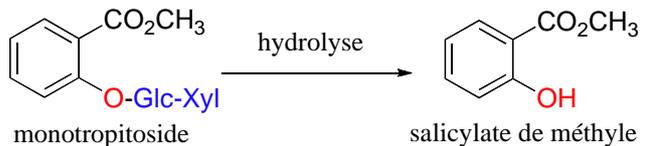
Composition chimique (P.A.)

- Hétérosides de flavonols (spiréoside, rutoside, hypéroside) : 1-3%
sommités et 6% dans les fleurs ;
- Tanins : esters galliques (gallates) et éllagiques : 10-20%
- Hétérosides d'acides-phénols (xyloglucoside du salicylate de méthyle = monotropitoside) + aldéhyde salicylique :



Teneur minimale d'une drogue conforme : 1 mL/kg de substances entraînaibles à la vapeur d'eau/drogue desséchée.

Les hétérosides salicylés livrent, par **hydrolyse** du salicylate de méthyle → par hydrodistillation les drogues fournissent une **huile essentielle** riche en **salicylate de méthyle** et en **aldéhyde salicylique** (très majoritaire dans l'HE de fleurs) :



Propriétés / Emplois de l'ulmaire

Voir aussi théorie des « signatures », p. 6. La note aux industriels de 1998 trouve légitime de revendiquer pour les fleurs et la sommité fleurie, les indications thérapeutiques suivantes :

Voie orale : faciliter l'élimination urinaire et digestive ; états fébriles et grippaux ; antalgique (céphalées, douleurs dentaires) ; États fébriles/grippaux ; anti-inflammatoire qui lui vaut le surnom d'"Aspirine végétale".

Voie orale et topique : Utilisations traditionnelles dans le traitement symptomatique des douleurs articulaires mineures avec une bonne tolérance gastrique, faciliter l'élimination d'eau par le rein.

Salicylate de méthyle (Ph. Eur., 7^{ème} Ed., 01/2008:0230, corrigé 7.0)

Constituant majeur de l'essence de Wintergreen :

Wintergreen (*Gaultheria procumbens* L. Ericacées ; feuilles) : hygiène buccale, aromatisant alimentaire (USA, Canada). Intoxications fréquentes : 1 ml de salicylate de méthyle = 1,4 g d'ac. acétylsalicylique

- Utilisations traditionnelles dans le traitement symptomatique des douleurs articulaires mineures avec une bonne tolérance gastrique.
- Pour faciliter l'élimination d'eau par le rein.
 - analgésique ;
 - antiinflammatoire non stéroïdien ;
 - antipyrétique ;
 - cholérétique ;
 - hypolipémiant.

2-A-2- Saules, *Salix* sp : *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. et *S. fragilis* L., Salicacées

Nom anglais : Willow, white willow, willow bark.

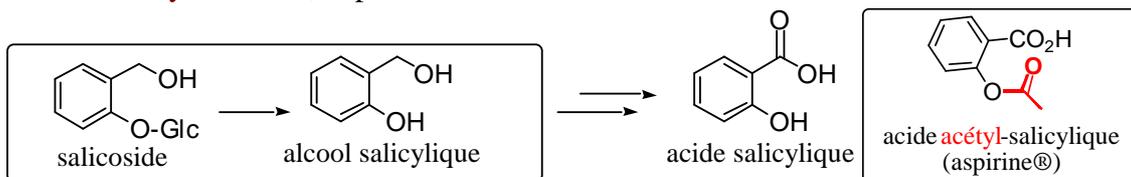
Originaires d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord : climat froid et un sol bien irrigué (près des rivières et ruisseaux ou les terres basses, régulièrement inondées.

Arbres dioïques.

Droque végétale : Ecorce séchée entière ou fragmentée des jeunes rameaux, ou morceaux entiers séchés des ramules de l'année de diverses espèces du genre *Salix* dont *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. et *S. fragilis* L. (Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 07/2010:1583).

Composition chimique

- proanthocyanidols et flavonoïdes (voir p. 101).
- 1 à 11% de glucosides de phénols et acides phénols : hétéroside de l'alcool salicylique (salicoside = salicine). Doit renfermer **au minimum 1,5 % de dérivés salicylés** totaux, exprimés en salicine.



Usages

Les médicaments phytothérapeutiques à base d'écorces de saule peuvent revendiquer être « traditionnellement utilisés » *per os* dans : états fébriles (grippaux) ; comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires), mais également de manière topique, dans les douleurs articulaires mineures (voir p. 6).

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (Ph. Eur., 7^{ème} éd. 01/2011:0309)

Propriétés :

Elle diminue à doses élevées le taux de prothrombine.

- Action cardiovasculaire : À faibles doses (50 à 150 mg/jour pour un adulte), inhibe

préférentiellement la cyclooxygénase plaquettaire et réduit ainsi la production des thromboxanes qui favorisent l'agrégation plaquettaire tout en respectant, au moins partiellement, la cyclooxygénase endothéliale responsable de la synthèse des PGE et PGI₂ qui inhibent l'agrégation plaquettaire.

- Action anticancéreuse : La majorité des études épidémiologiques montrent que l'aspirine inhibe le développement de certains cancers (cancer du colon, du poumon, du sein), mais pour des posologies supérieures à celles utilisées en cardiologie. Une méta-analyse parue dans le [Lancet du 20 novembre 2010](#) montre que l'aspirine à faible dose (75 à 300 mg/j, celle utilisée en prévention des ACV), utilisée sur de longues périodes (2 à plus de 10 ans), réduit d'environ 30 % la fréquence des cancers colorectaux (en particulier du colon proximal), et la mortalité correspondante. Cet effet protecteur de l'aspirine existe à la dose de 75 mg par jour (**Lettre d'information de Pharmacorama - #123** du 10/12/2010).
- Action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique

L'aspirine (usages - posologies) :

- à doses faibles (de l'ordre de 50 à 150 mg/jour) contre les thromboses cérébrales et cardiaques et la croissance des tumeurs coliques.
- et à doses plus élevées (500 mg par prise) comme antalgique.

Autres usages :

L'acide salicylique est utilisé en pommades ou lotions pour son **effet kératolytique** dans le traitement de lésions cutanées hyperkératosiques ou squameuses (ichtyose).

Aspirine (présentations) :

Libellé	Principes actifs
ACTRON cp efferv	acide acétylsalicylique, caféine, paracétamol
ALKA SELTZER cp efferv	acide acétylsalicylique
ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL cp	acide acétylsalicylique, acide ascorbique enrobé, caféine anhydre
ASASANTINE LP 200 mg/25 mg gél LP	acide acétylsalicylique, dipyridamole
ASPEGIC pdre p sol buv	lysine acétylsalicylate
ASPIRINE cp, cp à croquer	acide acétylsalicylique
ASPIRINE PH 8 cp gastrorésis	acide acétylsalicylique
ASPIRINE UPSA 325 mg gél	acide acétylsalicylique
ASPIRINE UPSA 500 mg cp efferv	acide acétylsalicylique
ASPIRINE UPSA TAMPONNEE EFFERVESCENTE 1000 mg cp efferv	acide acétylsalicylique
ASPIRINE VITAMINE C tamponnée cp efferv séc	acide acétylsalicylique, acide ascorbique
ASPIRISUCRE 400 mg cp à croquer	acide acétylsalicylique
ASPRO cp	acide acétylsalicylique
ASPRO cp efferv	acide acétylsalicylique
ASPRO ACCEL cp séc, cp efferv séc	acide acétylsalicylique, caféine
ASPRO VITAMINE C 500mg cp efferv	acide acétylsalicylique, acide ascorbique
CEPHYL cp (Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles)	acide acétylsalicylique, belladone teinture, caféine, gelsémium, teinture de racine, iris, teinture, noix vomique teinture, spigélie anthelminthique, teinture
ISOFEBRIL VITAMINE C cp efferv	acide acétylsalicylique, acide ascorbique, paracétamol enrobé
KARDEGIC pdre p sol buv, pdre p sol inj	lysine acétylsalicylate
METASPIRINE cp	acide acétylsalicylique, caféine
MIGPRIV pdre p sol buv	lysine acétylsalicylate, métoprolamide chlorhydrate monohydrate
NOVACETOL cp	acide acétylsalicylique, codéine chlorhydrate, paracétamol
PRAVADUAL cp	acide acétylsalicylique, pravastatine sodique
SEDASPIR cp	acide acétylsalicylique, caféine monohydrate, codéine phosphate hémihydrate
SOLUCETYL cp efferv	acide acétylsalicylique, acide ascorbique

L'aspirine : effets indésirables, toxicité chez l'enfant.

L'aspirine doit être évité chez l'enfant (risque de développer un **syndrome de Reye** : affecte les enfants ou les adolescents atteints d'une maladie virale, comme la varicelle ou la grippe, traités par l'aspirine → **pas en dessous de 5 ans**).

En cas de surdosage (particulièrement chez le nourrisson), intoxications (troubles neurologiques : agitation, troubles de la conscience et troubles respiratoires).

2-B- Drogues à acides cinnamiques - Monographies

Les acides "cinnamiques" et les métabolites qui en découlent :

Composés esters, aldéhydes, alcools, hétérosides.

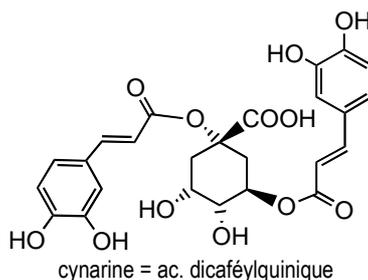
2-B-1- L'Artichaut, *Cynara scolymus* L., Asteracées (ex Composées) :

Ph. Eur. 7^{ème} éd., 01/2011:1866. Drogue = déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, de *Cynara scolymus* L. *Teneur* : au minimum 0,8 pour cent d'acide chlorogénique (C₁₆H₁₈O₉ ; M_r 354,3) (drogue desséchée).

Composition chimique :



(fleurs)



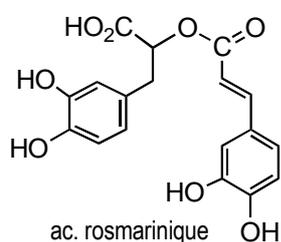
Artichaut



(bractées et feuilles)

Propriétés (cholérétique), emplois : cholérétique dans états nauséux, les états dyspeptiques.

2-B-2- Le Romarin, *Rosmarinus officinalis* L., Lamiacées (ex Labiées)



Ph. Eur. 7^{ème} éd., 01/2008:1560). Drogue = déf. : Feuille entière séchée de *Rosmarinus officinalis* L. *Teneur* : au minimum 12 mL/kg d'huile essentielle (drogue anhydre), au minimum 3 pour cent de dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en **acide rosmarinique** (C₁₈H₁₆O₈ ; M_r 360) (drogue anhydre).

Composition chimique : H.E (à cinéole + bornéol), polyphénols.

Propriétés (cholérétique), emplois.



2-C- Drogues à baumes – Monographies

Les baumes sont des « oléo-résines » riches en acides benzoïques et cinnamiques et leurs esters. Ils « embaument » (odeur aromatique).

2-C-1- Les Baumiers - Fabacées

2-C-1-a- Le Baume de Tolu

Ph. Eur. 7^{ème} éd., 01/2008:1596. Déf. : Oléo-résine obtenue des troncs de *Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *balsamum*. *Teneur* : 25,0 pour cent à 50,0 pour cent d'acides libres ou combinés, exprimés en acide cinnamique (C₉H₈O₂ ; M_r 148,2) (drogue desséchée).

Exsudat obtenu par chauffage de troncs écorcés d'arbres spontanés d'Amérique centrale (Colombie, ...) mais cultivés dans les îles caraïbes. Le baume de Tolu est une sécrétion qui

devient une masse brunâtre à brun-rouge, dure, friable et dont les éclats minces paraissent jaune-brun par transparence. Son odeur rappelle celle de la vanilline. Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble à facilement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

Renferme 16 à 23 % d'ac. libres (benzoïque et cinnamique) et de benzoate benzylique, fixés par une résine (terpénoïdes et phénylpropanoïdes).

Le baume de Tolu est un antiseptique et expectorant utilisable par voie interne. Souvent associé au sirop de Desessartz (Ipécacuanha composé) → traitement de la toux et de l'infection bronchique.

Liste des médicaments contenant la substance : Baume de Tolu (PA)

PASTILLES MEDICINALES VICKS MENTHOL EUCALYPTUS past à sucer
PHYTOTUX sirop (associé au sirop d'Ipécacuanha composé) STODAL sirop

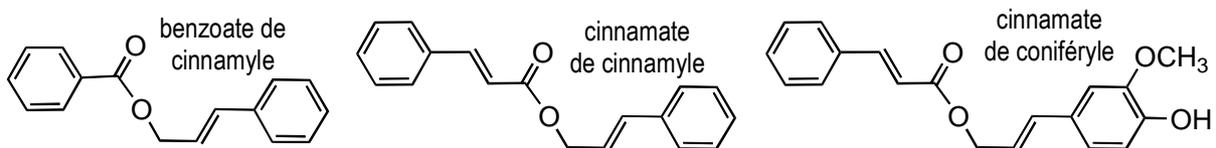
Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

2-C-1-b- Le Baume du Pérou

Ph. Eur. 7^{ème} éd., **01/2008:0754**. Déf. : Baume obtenu à partir du tronc scarifié à chaud de *Myroxylon balsamum* (L). Harms. var. *pereirae* (Royle) Harms. Teneur : 45,0 pour cent *m/m* à 70,0 pour cent *m/m* d'esters, principalement constitués de benzoate de benzyle et de cinnamate de benzyle.

Exsudat obtenu par brûlage à la flamme de troncs d'arbres d'Amérique centrale (Salvador), après qu'ils aient été battus et écorcés (sécrétion pathologique). Le baume du Pérou est un liquide foncé, très visqueux, très soluble dans l'alcool. Cette solution devient verte par addition de FeCl₃.

Renferme 5 à 6 % d'ac. benzoïque et cinnamique libres et 50-60% de leurs esters benzyliques majoritaires, et cinnamyls ou coniféryls, minoritaires. Son odeur aromatique provient aussi d'aldéhydes benzoïques présents en quantité mineure (vanilline).



Les propriétés antiseptiques et cicatrisantes font son intérêt principal et déterminent ses emplois en usage externe uniquement (pommades, ...), pour traiter les brûlures, érythèmes et prurits aussi bien que les ulcères, crevasses et engelures.

Liste des médicaments contenant la substance : Baume du Pérou (PA)

AGATHOL BAUME pom
ANAXERYL pom
BALSOFUMINE MENTHOLEE 1% sol p inhal p fumig
BALSOFUMINE SIMPLE sol p inhal p fumig
BAUME DES PYRENEES pom
BRULEX pom
DERMOPHIL INDIEN bâton lèvres (blanc)
DERMOPHIL INDIEN bâton lèvres (rose)

DERMOPHIL INDIEN MAINS bâton p appl cut
DOLIRHUME AUX HUILES ESSENTIELLES 4 % sol
p inhal p fumig
LELONG POMMADE pom
OXYPEROL pâte p appl loc
PERUBORE INHALATION cp p inhalation
TRUE TEST disp transderm

2-C-2- Les arbres à benjoin – Styracacées → "Styrax"

•≠ Storax ou "styrax liquide", *Liquidambar orientalis* L, Hamamelidacées

2-C-2-a- Benjoin du Laos

Ph. Eur. 7^{ème} éd., **01/2008:2158**. Déf. : Résine obtenue par incision du tronc de *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hartw. *Teneur* : 45,0 pour cent à 55,0 pour cent d'acides totaux, calculé en acide benzoïque ($C_7H_6O_2$; M_r 122,1) (drogue desséchée).

Le benjoin du Laos se présente en masses opaques, granuleuses, ovoïdes, aplaties (larmes), de quelques millimètres à 3 cm, séparées ou quelquefois légèrement agglomérées par une résine transparente brun-rouge. Les larmes individuelles sont blanc-jaune à rougeâtre à l'extérieur avec des cassures cireuses blanchâtres qui peuvent devenir rougeâtres après exposition à l'air. À une solution de benjoin du Laos dans l'éthanol, l'addition d'une solution de chlorure ferrique fait apparaître une coloration **verte** et non jaune (qui signerait la présence de styrax benzoin).



Sert à préparer la teinture de Benjoin du Laos (Ph. Eur. 7^{ème} éd., **01/2008:2157**) qui contient au minimum 5,0 pour cent *m/m* d'acides totaux calculés en acide benzoïque ($C_7H_6O_2$; M_r 122,1).

Liste des médicaments contenant le PA : Benjoin (du Laos)

BALSOFUMINE MENTHOLEE 1% sol p inhal p fumig	p inhal p fumig
BALSOFUMINE SIMPLE sol p inhal p fumig	EUVANOL INHALATION sol p inhal par vapeur
BALSOLENE sol p inhal p fumig	HOMEOPASMINE pom
BOROSTYROL sol p appl loc	INOTYOL pom
DOLIRHUME AUX HUILES ESSENTIELLES 4 % sol	

Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures. Traitement d'appoint des aphtes, des gingivites, des parodontopathies et des blessures légères par appareils de prothèse. Traitement local d'appoint des dermatites irritatives et piqûres d'insectes.

2-C-2-b- Benjoin de Sumatra

Ph. Eur. 7^{ème} éd., **01/2008:1814**. Déf. : Résine obtenue par incision du tronc de *Styrax benzoin* Dryander. *Teneur* : 25,0 pour cent à 50,0 pour cent d'acides totaux, calculé en acide benzoïque ($C_7H_6O_2$; M_r 122,1) (drogue desséchée).

Exsudat obtenu par gemmage d'arbres cultivés dans les îles de la Sonde (Sumatra, Java, ...), il se présente sous forme de larmes rondes à ovoïdes, blanc crème qui peuvent être noyées dans une gangue brun-gris ou brun-rouge terne. Il est dur et cassant. La cassure est mate et irrégulière. À une solution de benjoin de Sumatra dans l'éthanol, l'addition d'une solution de chlorure ferrique fait apparaître une coloration **jaunâtre** légèrement verte.

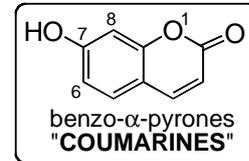
De moindre qualité et moins cher que le benjoin (du Laos), il n'a pas d'utilisation en pharmacie mais entre dans la préparation des encens à brûler, ou des parfums domestiques (« pots-pourris », papier d'Arménie, ...).

3- Les Drogues à Coumarines (benzo- α -pyrones)

3-A – Généralités

Groupe abondant (+ 800), surtout chez les Fabacées, Astéracées, Rutacées et Apiacées (Ombellifères).

Soit libres, soit hétérosides ; dans tous les organes mais principalement dans tissus âgés ou lésés.

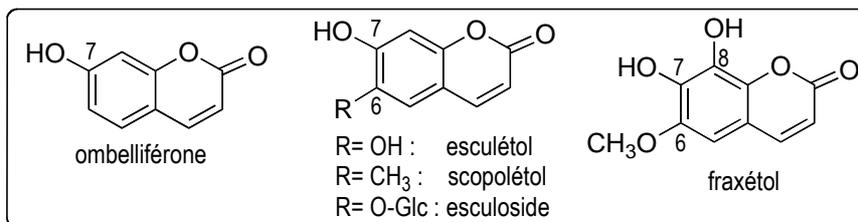


3-B - Structures et classification

Noyau "benzo- α -pyrone" toujours porteur d'un OH en 7, libre ou étherifié (-OCH₃ ou sucre). Du fait de la biogénèse, les positions 6 et 8 sont assez souvent oxygénées. On considère :

3-B-1- Coumarines simples

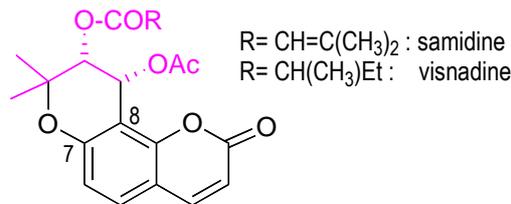
Les plus fréquentes sont l'ombelliférone, l'esculétol, le scopolétol et le fraxétol :



3-B-2- Coumarines prénylées :

3-B-2-A- Pyrano-coumarines

Qui résultent d'une isoprénylation en 8 ou en 6 \rightarrow "pyranocoumarines" (samidine, visnadine), chez les Apiacées :



3-B-2-B- Furano-coumarines (= furo-coumarines)

Qui peuvent conduire aux "furanocoumarines", après perte de 3 des 5 C de l'isoprène (rétro-aldol du produit d'oxydation) :



\rightarrow furano-6,7-coumarines (psoralène, bergaptène, xanthotoxine (8-MOP)), chez les Rutacées, Fabacées et Apiacées.

3-C- Propriétés Physicochimiques. Extraction

À l'état libre, solubles dans les alcools et/ou entraînaibles par la vapeur d'eau (mais réarrangements faciles !).

Extractibles par solvants organiques peu polaires (éther, ...).

Absorbent dans l'UV (spectres dépendant des substituants (positions et nature), du pH).

Les coumarines hydroxylées sous UV, fluorescent (bleu, jaune, pourpre). Cette fluorescence est amplifiée par les vapeurs d'ammoniac.

3-D- Caractérisation. Dosage

Spectres UV et nature de la fluorescence → caractéristiques.

CCM ; CLHP → dosages spectrophotodensitométrie.

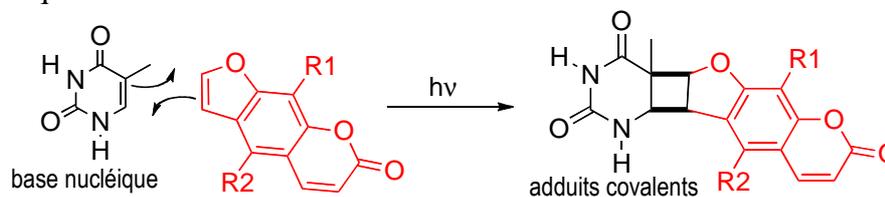
3-E- Propriétés pharmacologiques et emplois

Coumarines simples sont aromatisants.

Certaines seraient des "vitamines P" → augmentent la résistance et diminuent la perméabilité des capillaires (esculoside) : réduisent les pétéchies.

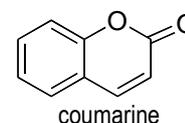
La plupart des furocoumarines (psoralène, bergaptène, xanthotoxine (8-MOP), sont photosensibilisantes → utilisables en Puvathérapie (sous UV) dans le traitement du vitiligo et du psoriasis (20 à 60 mg/jour puis séance UV A (grandes λ).

Cependant, risques de cancérisation avérés :

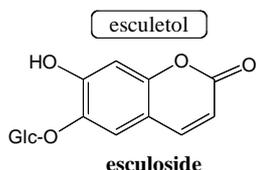


3- Drogues à Coumarines - Monographies

3-F-1- Fève Tonka, *Dipteryx odorata* Willd. (= *Coumarouna odorata*), Fabacées.
Arbres d'Amérique du Sud. Fruits à 1 seule graine. 2 à 3% de coumarine →
aromatisant des tabacs blonds.

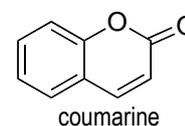


3-F-2- Marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum*, Hippocastanacées



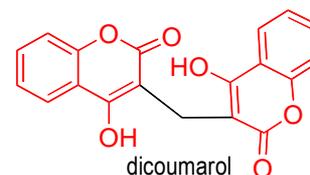
(Voir aussi "Drogues à saponosides", page 198)

3-F-3- Mélilot, *Melilotus officinalis* (L) Lam., Fabacées
Ph. Eur. 7^{ème} éd., 01/2008:2120, corrigé 6.0. Déf. : Partie aérienne séchée, entière
ou fragmentée, de *Melilotus officinalis* (L.) Lam. Teneur : au minimum 0,3 %
de coumarine (C₉H₆O₂ ; M_r 146,1) (drogue desséchée).



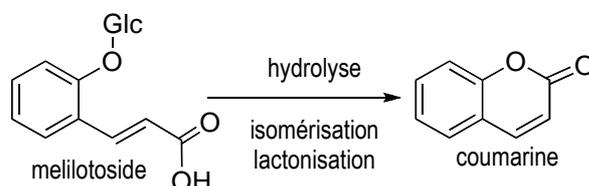
Propriétés antioedémateuses des extraits : → usages traditionnels dans les
sympômes de fragilité capillaire cutanée (pétéchies) et en cas d'ecchymoses. Toutes les
manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse (jambes lourdes) et en cas
d'hémorroïdes.

Note : le dicoumarol est fabriqué à partir de la coumarine du mélilot,
quand ce dernier est « pourri » : propriétés anti-coagulantes → servi
de modèle pour la synthèse des anticoagulants "coumariniques" de
synthèse.



3-F-4- Asperule odorante, *Galium odoratum* (L) Scop. = *Asperula odorata*
L, Rubiacées
Ph. Fr. 10^{ème} éd.. Déf. : Partie aérienne séchée de *Galium odoratum*.

Plante odorante par la présence de coumarine (formée à partir du
mélilotoside) :



Sa partie aérienne peut être utilisée par voie orale, traditionnellement, en Fr.
pour les troubles digestifs (ballonnements, éructations, flatulences) et pour
le traitement adjuvant des douleurs qui les accompagnent. Enfin, dans le
traitemnt symptomatique des « états neurotoniques » chez enfants et
adultes (troubles mineurs du sommeil).



Galium odoratum

3-F-5- Angélique, *Angelica archangelica* (L), Apiacées
Ph. Eur. 7^{ème} éd., 01/2011:1857. Déf. : Rhizome et racine, entiers ou fragmentés, soigneusement

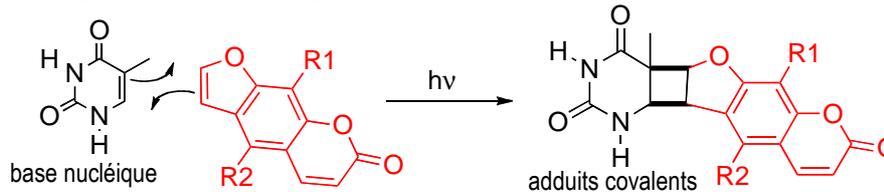
séchés, d'*Angelica archangelica* L. (*Archangelica officinalis* Hoffm.). Teneur : au minimum 2,0 mL/kg d'huile essentielle (drogue desséchée).

Plante herbacée bisannuelle (2 m haut), odorante, à tiges cannelées. Sa racine renferme des lactones à grands cycles : 13-tridécanolide ou 15-pentadécanolide, ..., à côté d'un grand nombre de coumarines simples, furocoumariniques.

Utilisée traditionnellement, en Fr. pour : troubles digestifs (ballonnements, éructations, flatulences) et en traitement adjuvant des douleurs qui les accompagnent.

3-G- Drogues à "Furocoumarines photosensibilisantes" :

Les substances responsables de cette phototoxicité sont toutes des furocoumarines linéaires.



Ces réactions d'alkylations peuvent provoquer des dermatites aiguës, avec hyperpigmentation persistante, dans le cas où le contact avec l'une ou l'autre de ces plantes est suivi d'une exposition aux UV solaires

Ce peut être le cas d'eaux de Cologne (renfermant des HE de Bergamote (*Citrus bergamia*, Rutacées), ou encore, principalement, des Apiacées ou des Rutacées, en plus de la seule Moracées qu'est le Figuier :

- *Persil, *Petroselinum sativum*, Apiacées (Ombellifères)
- *Angélique, *Angelica archangelica* et *sp.*, Apiacées
- *Céleri, *Apium graveolens*, Apiacées
- *Figuier, *Ficus carica*, Moracées
- *Ammi, *Ammi majus*, Apiacées



Ammi majus

4- Les Drogues à Lignanes

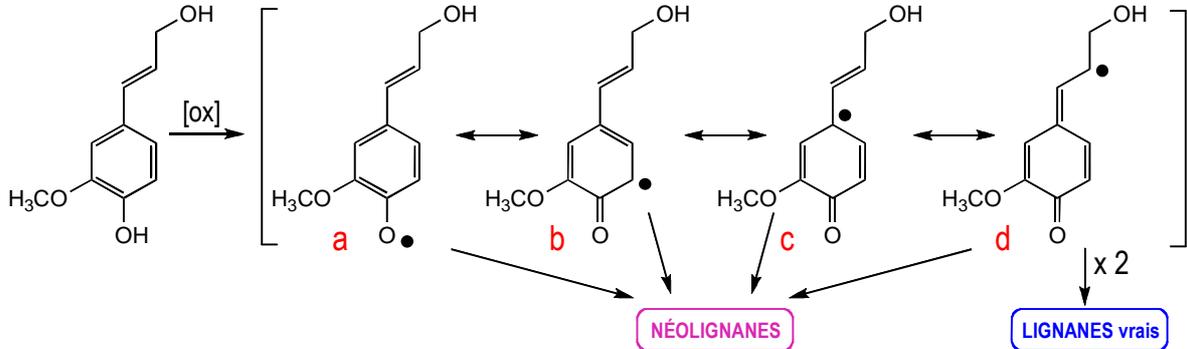
4-A- Généralités

Dérivés qui se caractérisent par la dimérisation de 2 unités shikimates (« phénylpropaniques ») sous leurs formes acide ou alcool cinnamiques, donc à $2 \times 9C = 18$ carbones. Ils sont présents dans un grand nombre de familles botaniques et d'une grande diversité structurale (lignanes vrais, néolignanes, ou même, avoir une origine biogénétique « mixte » : flavano- ou coumarino-lignanes, ...), où ils assurent un rôle de défense (antibiotiques, antifongiques, répulsifs des prédateurs herbivores).

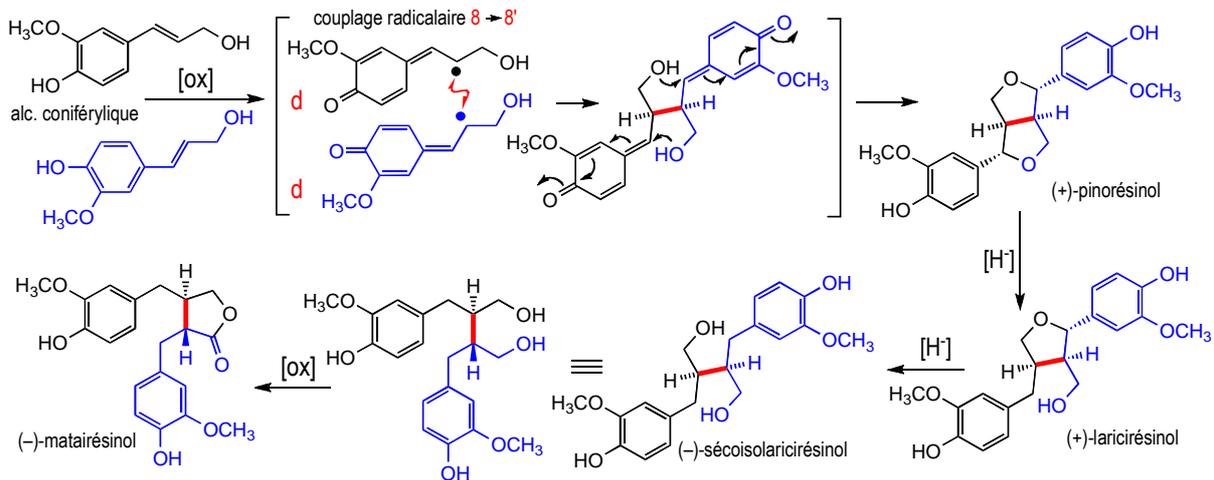
Chez les Gymnospermes, ils sont surtout accumulés dans le bois, mais se retrouvent dans n'importe quelle partie de la plante chez les Angiospermes.

4-B- Biogénèse

L'assemblage des deux unités phénylpropaniques s'effectue par couplage radicalaire, p. 62 :



radicaux issus de l'alc. conférylique montrant les 2 principaux types de couplage possibles



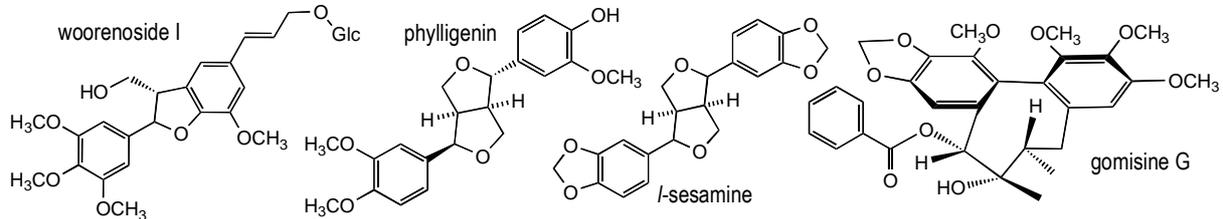
filiations biogénétiques de quelques lignanes « vrais » (1^{er} couplage entre les 2 C 8 et 8' de 2 alc. conféryliques)

4-C- Intérêts en thérapeutique

Anthelminthiques (historique, inusité) ;

Les flavano-lignanes du Chardon-Marie ont des propriétés hépatoprotectrices (voir p. 87), qui justifient leur emploi dans des spécialités pharmaceutiques.

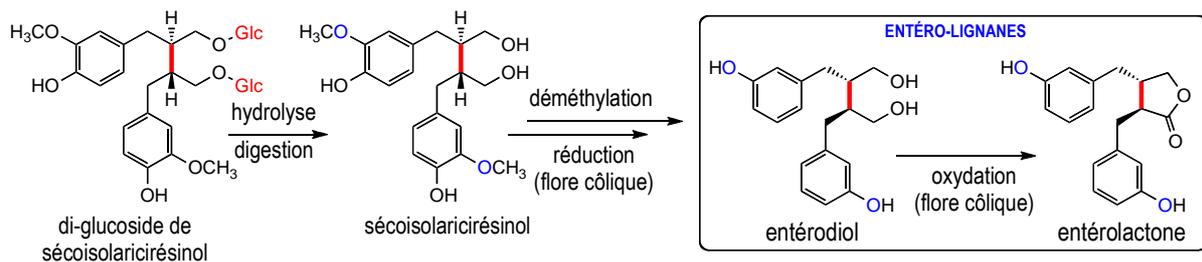
La capacité de Schizandracées (*Kadsura* et *Schisandra*) à ralentir le développement de l'arthrite rhumatoïde ou à traiter des pathologies hépatiques, ou les propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques d'une Pipéracée (*Piper futokadsura*), s'expliquent principalement par la présence de lignanes.



quelques lignanes et néolignanes aux propriétés établies in vitro et in vivo

Isolés, bon nombre de lignanes démontrent par ailleurs diverses actions intéressantes pour envisager à courte échéance d'éventuelles applications thérapeutiques : inh. du PAF-acéther ou de la dégranulation des macrophages, activés par les MPS ou l'interféron-gamma ; inh. d'enzymes : phosphodiésterases de l'AMPc ou du GMPc (→ antiasthmatiques), COX-1 et 2, 5-LO et de la formation de leucotriènes (**phylligenin**, du *Forsythia koreana*, Nakai, Oléacée, inh. de la production de cytokines incluant TNF-alpha par des néo-lignanes, dont le **woorenoside I**, du rhizome de *Coptis japonica* var. *dissecta*, Renoculacée (→ anti-inflammatoires), et même, anti-VIH de la **gomisine G** du *Kadsura interior* A. C. Smith, une autre Schizandracée.

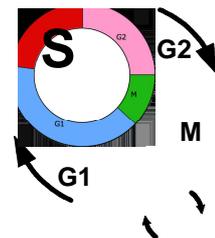
C'est aussi à ce groupe de métabolites qu'appartiennent deux "entérolignanes" dont l'impact sur la santé humaine provoque moult débats. Avec leur noyau aromatique monophénolique, ils interagissent avec le récepteurs aux œstrogènes = "phytoœstrogènes" → diminuerait les symptômes de la ménopause, mais également la prévalence du cancer hormonaux-dépendants du sein (anti-aromatase), de la prostate, et du côlon. Ces « entéro »-lignanes (**entérodiol** et **entérolactone**) doivent leurs noms à leur origine « intestinale » : catabolites produits par la flore colique à partir de lignanes présents ou non dans notre alimentation selon sa « qualité », le sécoisolaricirésinol et les matai-, pino- et larici-résinols de farines de graines oléagineuses (= lin ≤ 3%, de sésame) ou de céréales complètes, thé, ail, chou, ... :



entérolignanes formés chez l'homme à partir des lignanes alimentaires

Plusieurs composés de type lignane vrai ou néolignane possèdent des propriétés cytostatiques dont l'intérêt comme antinéoplasiques, a pu être établi *in vitro* et même *in vivo*.

Actuellement, seuls des dérivés hétérosidiques de la podophyllotoxine sont utilisés en thérapeutique anti-cancéreuse spécifique de la phase "S" :



4- Drogues à Lignanes - Monographies

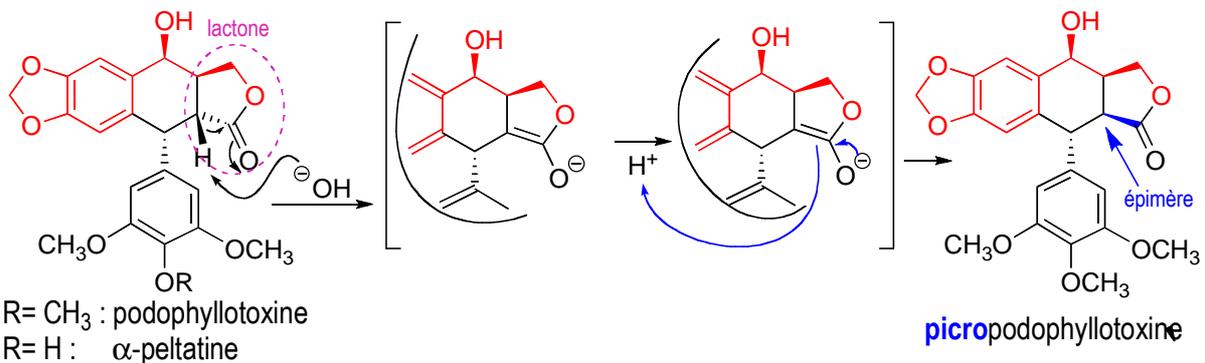
4-D-1- La Podophylle d'Amérique, *Podophyllum peltatum* L., Berbéridacées
(Mayapple, American Mandrake, wild lemon).

≠ Mandragore européenne ou officinale : *Mandragora officinarum*, Solanacées

Droque = le rhizome = petit doigt aplati, brun, formé d'articles renflés au niveau des nœuds. Cassure plus claire, odeur faible mais saveur amère et âcre.

Elle est extraite par l'alcool à 90°. La colature concentrée est additionnée d'un grand volume d'eau acidifiée par HCl : → précipite 3-10% d'une résine (podophylline), jaune (quercétol), majoritairement constituée de lignanes dont le principal (50%) : podophyllotoxine.

Composition chimique : (P.A.) = lignanes vrais



structures de la podophyllotoxine et de l'α-peltatine montrant la fragilité de ces SAM (épimérisation)

Propriétés de la podophylline = résine

purgative (laxative), vermifuge (anthelminthique), mitoclasique (bloque en mitose) : compétition avec la colchicine (agent synchronisant).

Utilisations de la podophylline = résine :

pas d'utilisation (trop grande toxicité due aux pptés mitoclasiques)

Propriétés de la podophyllotoxine (lignane majoritaire) :

émétisante, laxative, vermifuge, antimitotique (bloque en mitose). Très toxique..

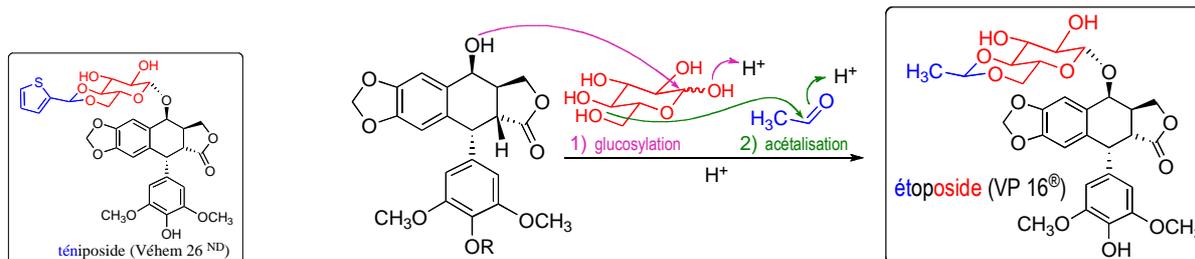
Utilisations de la podophyllotoxine :

Pour ses propriétés antimitotiques. Très toxique → pas d'utilisation directe, sauf dans une spécialité à usage topique contre les « condylomes » (sortes de verrues, indolores situées au niveau des muqueuses des régions anale et/ou génitale) :

CONDYLINE® : solution pour application locale - Liste I. Podophyllotoxine 0,5 %. → Condylomes acuminés externes de surface inférieure à 4 cm², en alternative aux autres thérapeutiques (cryothérapie, méthodes chirurgicales...).

4-D-2- Dérivés utilisés comme principes actifs : « glucosides »

La transformation de la podophyllotoxine en dérivés hétérosidiques, très proches structurellement, permet de diminuer considérablement sa toxicité :



Cette dérivatisation (**glucosylation** + **acétalisation**) confère en outre aux hétérosides formés, une activité **inhibitrice de la topoisomérase II**, que ne possédait pas la podophyllotoxine. Ces dérivés provoquent ainsi des coupures des chaînes d'ADN bicaténaire. Cette action s'exerce davantage sur les cellules en division accélérée (malignes), ce qui fait leur intérêt comme **SAM anticancéreuses** : en France, on utilise uniquement l'**étoposide**, ou VP-16®.

Téniposide = VÉHEM-SANDOZ® = VM-26 : plus utilisé en France.

Étoposide (DCI) = VP-16 :

Mécanisme d'action de l'étoposide :

L'étoposide ne bloque pas les cellules en mitose à la différence de la podophylline dont il est issu. Forme un **complexe ternaire avec la topo-isomérase II + ADN** → cassures d'ADN bicaténaire + **inhibition de « ressoudure »**.

Cellules en phases S et G₂ : les plus sensibles. Cellules résistantes : codent pour gène *mdr-1* (pompe à efflux) ou mutation (diminution l'expression de topoisomérase II).

Indications de l'étoposide :

L'étoposide n'est habituellement utilisé qu'en association, dans les protocoles de polychimiothérapie, dans les cancers :
embryonnaires du testicule ; bronchiques à petites cellules ; placentaires ; du sein antérieurement traités ; malins hodgkiniens et non hodgkiniens ; les leucémies aiguës (induction de la rémission complète).

Emplois de l'étoposide :

En monothérapie :

- Traitement d'attaque (induction des rémissions) : 30 mg/m² /jour par cycles de 5 jours, espacés de 10 à 21 jours (suivant la tolérance hématologique ; 4 à 5 cycles consécutifs)
- Traitement d'entretien (prolongation des rémissions) : 60 mg/m², un jour par semaine, pendant plusieurs mois.

En polychimiothérapie : associé à bléomycine et cisplatine

Les doses unitaires usuelles sont comprises entre **50 et 150 mg/m²/24 heures**, le plus souvent pendant 1 à 3 jours selon le protocole utilisé. À la dose de 50 à 100 mg/m² /jour pendant 5 jours, 3 fois dans cancer du testicule.

Effets secondaires :

Leucopénie (nadir à 10-14 jours) et **thrombocytopénie** + rare. **Alopécie** fréquente, fièvre, **phlébite, dermatite**, ...

Médicaments à base d'ETOPOSIDE® : (spécialités – formes - laboratoires)

CELLTOP 100 mg caps : B/10
CELLTOP 100 mg/5 ml sol p perf IV : 10FI/5ml
CELLTOP 25 mg caps : B/40
CELLTOP 50 mg caps : B/20
ETOPOPPOS 100mg Lyoph us parentéral : 10FI

ETOPOPPOS 100mg Lyoph us parentéral : 10FI pdre
ETOPOSIDE DAKOTA PHARM 100 mg/5 ml sol p perf IV : 10FI
ETOPOSIDE MERCK 20 mg/ml sol à diluer p perf IV : 10FI/10ml
ETOPOSIDE MERCK 20 mg/ml sol à diluer p perf IV : 10FI/5ml
ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 ml sol p perf IV : 10FI/5ml

ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 ml sol p perf IV : FI/5ml
ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml sol à diluer p perf IV : FI/25ml
ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml sol à diluer p perf IV : FI/50ml

ETOPOSIDE TEVA 200 mg/10 ml sol p perf IV : FI/10ml
VEPESIDE 100 mg/5 ml sol p perf IV : 5Amp/5m
VEPESIDE 50mg Caps : FI/10

Indications additionnelles (2006) de l'étoposide®

En association avec le **TEMODAL®** (agent alkylant)

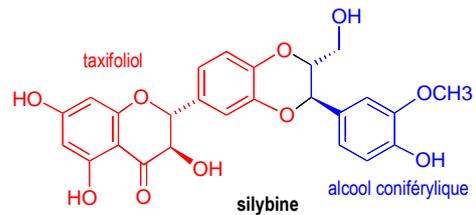
- Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie.
- Gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard.

4-D-3- Chardon-Marie, *Silybum marianum*, Asteracées (ex Composées)

Voir « flavonoïdes » (p. **Erreur ! Signet non défini.**).

Ph. Eur., 7^{ème} Éd., **01/2008:1860, corrigé 6.0**. Déf. : Fruit mûr, dépourvu de pappus, de *Silybum marianum* L. Gaertner. Teneur : au minimum 1,5 pour cent de silymarine, exprimée en silibinine (C₂₅H₂₂O₁₀ ; Mr 482,4) (drogue desséchée).

Flavanolignanes.



4-D-4- Le Gaïac, *Guaiacum officinale* L. (= *G. sanctum*), Zygophyllacées

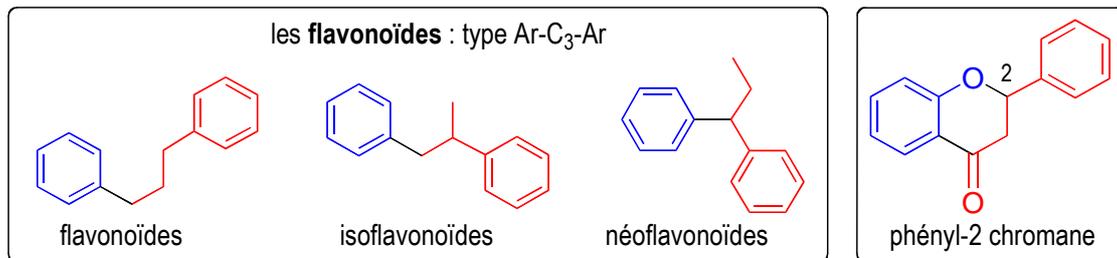
Résine de Gaïac : Ph. Eur., 7^{ème} Éd., **1041400**. Déf. : Résine extraite du duramen de *Guaiacum officinale* L. et de *Guaiacum sanctum* L. Morceaux brun-rouge foncé ou vert-brun, durs, vitreux, à cassure luisante.

→ Teinture de gaïac : pour la recherche des oxydases et peroxydases.

5 - Drogues à composés polyphénols mixtes (cinnamate-acétate)

5-A- Généralités - définitions

Drogues à FLAVONOÏDES (au sens large) : dérivés du noyau phényl-2 chromane.



5-B- Répartition, rôle des flavonoïdes

Très répandus (vég. supérieurs). Sous forme d'hétérosides (solubles). Stockés dans le suc vacuolaire des organes jeunes (épiderme de feuille, pellicule fruit).

Rôle évident (dû à leur coloration dans le visible et aux fluorescences sous l'effet des UV solaires) : attraction des insectes pollinisateurs.

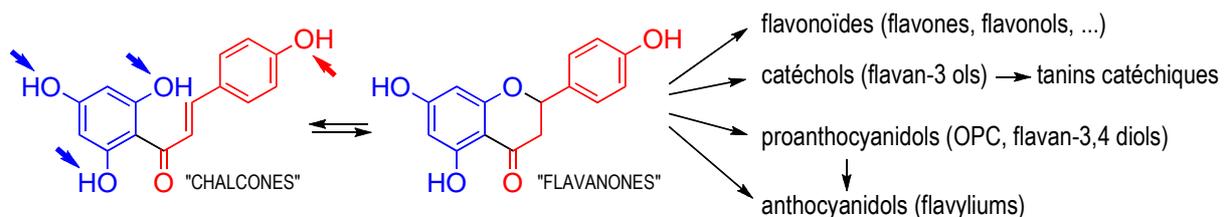


Chez les orchidacées, le « marquage flavonoïdique disparaît aussitôt après la fécondation ... Certains flavonoïdes (isoflavonoïdes) sont considérés comme des phytoalexines. Rappel des propriétés chélatantes des métaux (Fe,...).

5-C- Structure chimique des flavonoïdes:

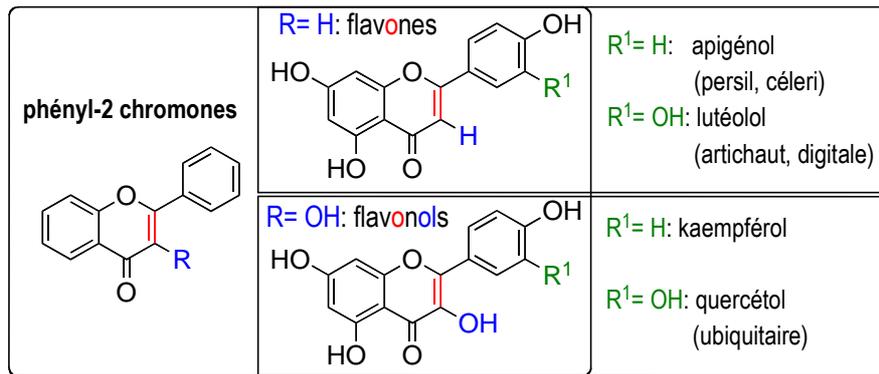
génines avec un "pattern" d'hydroxylation selon biogenèse, - hétérosides (O et C-hétérosides)

• **les principaux noyaux** (au départ des chalcones) :
 selon leur degré d'oxydation :

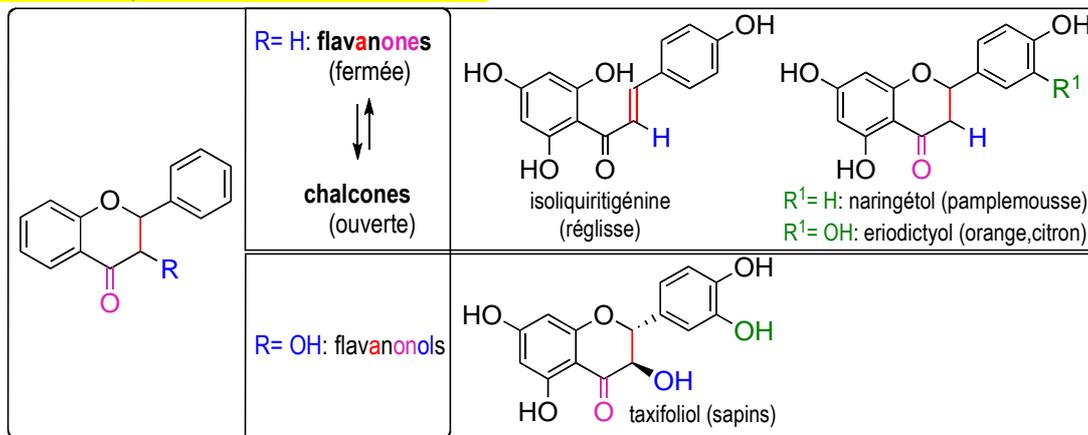


En commençant par les plus oxydés :

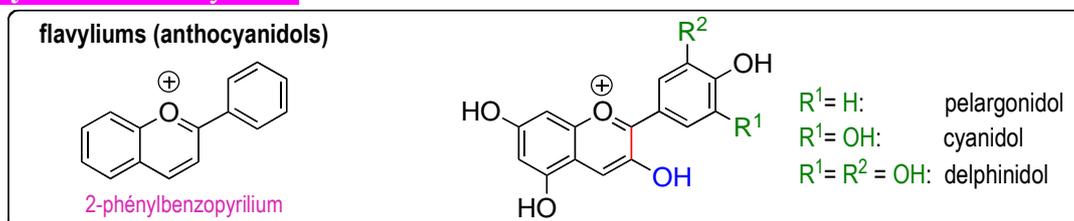
- Flavonols, flavones :



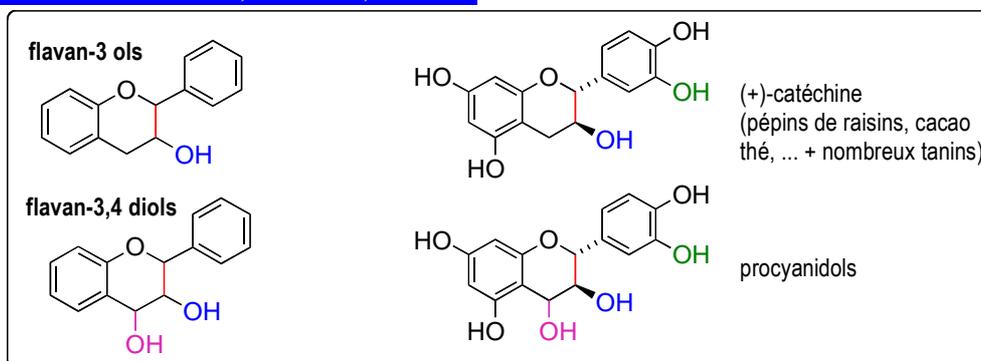
- Flavanonols, flavanones et chalcones :



- flavylium = anthocyanes :



- flavan-3-ols ou catéchols, flavan-3,4-diols :



Hétérosides : Les sucres sont des monooses (Glc, Rha, xyl) ou des di-oses (rutinose, sophorose, ...)

5-D- Caractères physicochimiques, extraction, caractérisation, dosage

Voir généralités, p. 64 : hétérosides solubles dans l'eau ou mél. hydroalcooliques. Génines dans solv. organiques peu polaires. Tous les phénols libres sont sol. dans l'eau alcaline.

Spectres UV caractéristiques du type de noyau et leur "pattern", de modifications induites par réactifs ionisants : AcONa, EtONa, ac. Lewis ($AlCl_3$), ou un agent complexant (borate).

Réaction de la « cyanidine » ($Mg^0/HCl \rightarrow$ hydrogène naissant, réducteur)

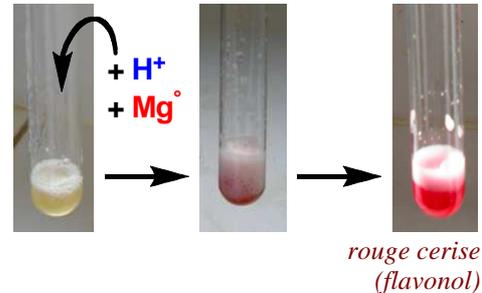
- **orange** : flavone
- **rouge cerise** : flavonol
- **rouge violacé** : flavanone (négative avec les chalcones).

Autres réactions colorées : lessive de soude (\rightarrow jaunes qui foncent à l'air : voir "alcaptonurie" (la « maladie des urines noires » = déficit en homogénisate dioxygénase métabolisant la Tyr. \rightarrow pigmentation inhabituelle de la peau, vers 30 ans (de gris brun à noir) : **Ochronose**).

Extraction : méthode des solvants de polarité croissante :

- hexane, éther de pétrole (stérols, graisses, pigments),
- AcOEt, CH_2Cl_2 (génines libres, peu polaires),
- Acétone, MeOH \rightarrow mélanges H_2O (génines polyOH, hétérosides moyennement polaires).

Dosage : réactions colorées (cyanidine, ...), spectrophotométrie (après CLHP), biologique : mesure de l'activité « vitaminique P » (temps de saignement, pétéchies, ...).



5-E- Propriétés physiologiques

Chez les végétaux, impliqués dans la respiration (catalyseurs du transport électrons pendant la photosynthèse.

Principales propriétés : **facteurs vitaminiques** « C2 » ou « P » (Szent-Gyorgyi) : antioxydants \rightarrow **anti-scorbutiques**.

Stabilisent le collagène : **inhibition** de l'**hystidine décarboxylase** \rightarrow histamine (impliquée dans la perméabilité capillaire et augmentée en cas d'athérosclérose ... ; **stimule la proline hydroxylase** \rightarrow hydroxyproline abondante dans le « bon collagène » \rightarrow augmentent la résistance des parois capillaires et diminuent leur perméabilité (méthode de Kramar : mesure de dépression minimale entraînant apparition de pétéchies sur la poche jugale du hamster). Les flavonoïdes épargnent la vit. C, en réduisant le déhydroascorbate *via* le glutathion.

Diurétiques. Antispasmodiques.

Peu toxiques, bien tolérés (diarrhées).

5-F- Emplois

Drogues servent pour extraction de matières premières (rutine, citroflavonoïdes). Traditionnellement utilisées dans les symptômes de l'**insuffisance veino-lymphatique** (douleurs, impatience de primo-decubitus, jambes lourdes, varices, hémorroïdes, ...) et de fragilité capillaire (purpuras, diabétiques, hypertendus).

En pharmacie, voir les monographies, p. suivantes.

5- Drogues à flavonoïdes - Monographies

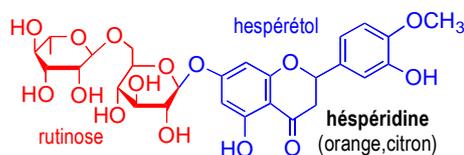
5-G-1- Les Drogues à citroflavonoïdes

Flavonoïdes des fruits de divers *Citrus*, petits arbres des Rutacées, cultivés pour leurs fruits, les « hespérides » (les 3 filles d'Atlas qui veillaient sur les « arbres aux pommes d'or » des vergers des dieux, protégées par le dragon Ladon, tué par Hercule (11^{ème} de ses travaux).

5-G-1-a- Citron, Pamplemousse, Oranges, *Citrus sp.*, Rutacées.

Hétérosides de flavanones :

- **hespéridoside (hespéridine) :**



(peu soluble/H₂O ; sans goût)

7-*O*-rutinosyl hespérotol (**hespéridine**)

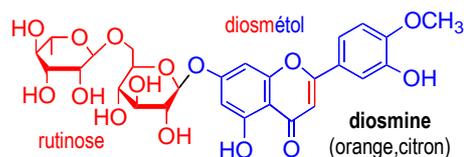
Liste des médicaments contenant la substance : **Hespéridine**

DAFLON 500 mg cp pelliculé (Servier)
DAFLON 375 mg cp enrobé

Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences de primodécubitus). Traitement des métrorragies lors de la contraception par microprogestatifs et des métrorragies dues au port du stérilet, après leur exploration clinique et paraclinique. Utilisé dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Hétérosides de flavones :

- **diosmoside (diosmine) :** 7-*O*-rutinosyl diosmétol.



Liste des médicaments contenant la substance : **Diosmine**

DIO 300 mg cp
DIO 600 mg cp dispers
DIOSMINE ARROW 300 mg cp pellic
DIOSMINE ARROW 600 mg cp pellic
DIOSMINE BIOGARAN 300 mg cp pellic
DIOSMINE BIOGARAN 600 mg cp pellic
DIOSMINE CRISTERS 600 mg cp pellic
DIOSMINE EG 300 mg cp pellic
DIOSMINE EG 600 mg cp pellic
DIOSMINE MYLAN 300 mg cp pellic

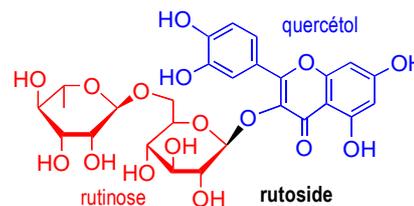
DIOSMINE MYLAN 600 mg cp
DIOSMINE MYLAN 600 mg pdre p susp buv
DIOSMINE RATIOPHARM CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE RPG 600 mg cp pellic
DIOSMINE SANDOZ CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE SANDOZ CONSEIL 300 mg cp pellic
DIOSMINE TEVA CONSEIL 300 mg cp pellic
DIOSMINE TEVA CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE ZYDUS 600 mg cp pellic
DIOVENOR 300 mg cp pellic

DIOVENOR 600 mg cp pellic
DIOVENOR 600 mg pdre p susp buv
ENDIUM 600mg cp pellic
MEDIVEINE 300mg cp
MEDIVEINE 600mg cp séc
MEDIVEINE 600mg pdre p susp buv
TITANORAL 600mg cp pellic
VENIRENE 300mg cp pellic
VENIRENE 600mg cp pellic

Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique : jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus. □ Traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire. □ Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

5-G-2- Les drogues à rutoside

rutoside = rutine : 3-*O*-rhamnoglucoside de quercétol =
3-*O*-rutinosylquercétol



Très répandu dans le règne végétal. Les drogues qui en sont très riches (extraction) sont :

5-G-2-a- Rue, *Ruta graveolens*, Rutacées (historique).

5-G-2-b- Sophora, *Sophora japonica* L., Fabacées

Bouton floral de *Sophora* : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 07/2011:2427. Déf. : Bouton floral entier, séché, de *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (syn. : *Sophora japonica* L.). *Teneur* : au minimum 20,0 pour cent de flavonoïdes totaux, exprimés en rutine (C₂₇H₃₀O₁₆ ; M_r 610,5) (drogue desséchée) ; au minimum 15,0 pour cent de rutine (C₂₇H₃₀O₁₆ ; M_r 610,5) (drogue desséchée).

Arbre ornemental en Europe. Bourgeons floraux (juste avant épanouissement) : 15-20%.

5-G-2-c- Eucalyptus, *Eucalyptus macrorrhyncha* F. Muell., Myrtacées

Feuilles d'Eucalyptus : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2008:1320. Déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, récoltée sur les rameaux plus âgés d'*Eucalyptus globulus* Labill. *Teneur* : au minimum 20 mL/kg d'huile essentielle dans la drogue entière (drogue anhydre) et au minimum 15 mL/kg d'huile essentielle dans la drogue coupée (drogue anhydre).

Arbre originaire d'Australie (avec le Koala !). Les jeunes feuilles renferment 10-15% rutoside.

QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

Eucalyptus

5-G-2-d- Sarrasin, *Fagopyrum esculentum* Moench., *F. tataricum* (L.) Gaertn., *Polygonum fagopyrum*, Polygonacées

Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2008:2184, corrigé 6.0. Déf. : Parties aériennes entières ou fragmentées de *Fagopyrum esculentum* Moench, récoltées en début de floraison, avant la formation des fruits, et immédiatement séchées. *Teneur* : au minimum 4,0 % de rutine (C₂₇H₃₀O₁₆,3H₂O ; M_r 665) (drogue desséchée). Feuilles 5-8%.

L'extraction du rutoside à partir de ces drogues est simple : peu soluble dans l'eau froide → eau bouillante et cristallisation par refroidissement. Purification par recristallisation après redissolution dans eau ou EtOH.

Emplois du rutoside :

Liste des médicaments contenant la substance : **rutine** VIDAL 2011

ESBERIVEN FORT cp enr
ESBERIVEN FORT sol buv
VELITEN cp pellic

VINCARUTINE géli
VITARUTINE collyre

En association (avec alcaloïdes vincaminiques, vit. C) : insuffisances circulatoires cérébrales. Plus largement utilisé sous forme de dérivés hémi-synthétiques, plus hydrosolubles.

Troxérutine : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2008:2133, corrigé 6.0. Déf. : Mélange de dérivés *O*-hydroxyéthylés de la rutine contenant au minimum 80 pour cent de 2-[3,4-bis(2-hydroxyéthoxy)phényl]-3-[[6-*O*-(6-désoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-7-(2-hydroxyéthoxy)-4*H*-1-benzopyran-4-one (tris(hydroxyéthyl)rutine).
Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance desséchée).

La rutine n'est pas suffisamment hydrosoluble pour pouvoir la présenter en solutions aqueuses buvables (ampoules). Contrairement à ce qu'on pourrait penser, c'est en préparant son dérivé triéthoxyéthyléther (= troxérutine) donc, en « masquant » les groupements polaires (-OH) fixés sur le squelette aromatique (phénols), qui résout facilement ce problème « galénique » :

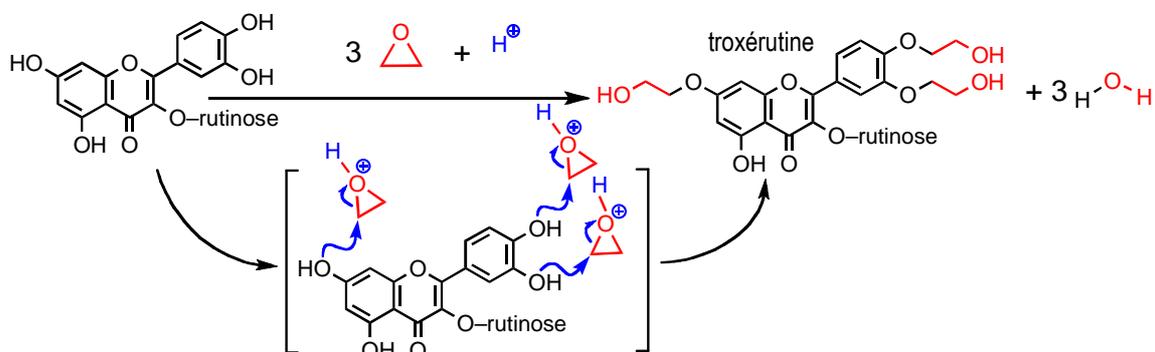
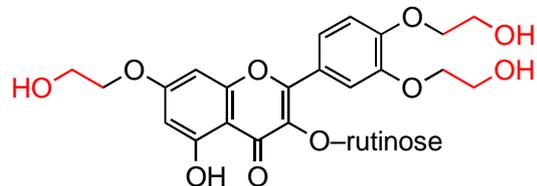


schéma de transformation du rutoside en triéthoxyéthyléther de rutine = troxérutine®

La Pharmacopée ajoute dans les caractères de la troxérutine : « *Solubilité* : facilement soluble dans l'eau, ... ».

Liste des médicaments contenant la substance : Troxérutine

GINKOR FORT gé
GINKOR FORT pdre p sol buv en sach
GINKOR gel p appl loc
GINKORGEL gel p appl loc
RHEOBRAL gé
RHEOFLUX 3 500 mg pdre p sol buv
RHEOFLUX 3 500 mg/7 ml sol buv
TROXERUTINE ALMUS 3,5g pdre p sol buv
TROXERUTINE ALTER 3,5g pdre p sol buv
TROXERUTINE ARROW 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE BIOGARAN 3,5 g pdre p sol buv

TROXERUTINE EG 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE MAZAL 3 500 mg/7 ml sol buv
TROXERUTINE MAZAL 3500mg pdre p sol buv
TROXERUTINE MERCK 3,5g pdre p sol buv sachet-dose
TROXERUTINE RPG 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE SANDOZ 3,5g pdre p sol buv
TROXERUTINE TEVA 3,5g pdre p sol buv
VEINAMITOL 3 500 mg pdre p sol buv
VEINAMITOL 3500mg/7ml sol buv à diluer
VIVENE cp pellic

Indications :

- les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primodécubitus),
- le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire,
- le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire,
- les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

5-G-3- Autres drogues à flavonoïdes au sens strict

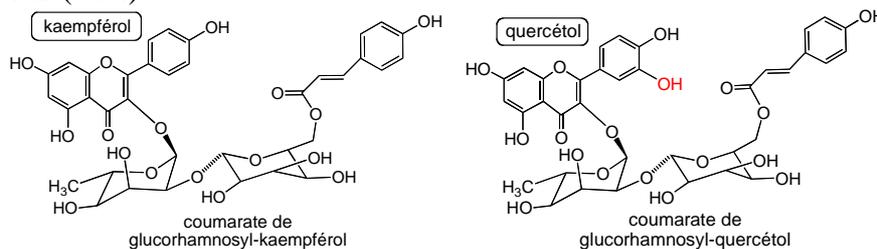
5-G-3-a- Ginkgo, *Ginkgo biloba*, Ginkgoacées

Feuille de *Ginkgo biloba* : Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 01/2011:1828. Déf. : Feuille séchée, entière ou fragmentée, de *Ginkgo biloba* L. **Teneur** : au minimum 0,5 pour cent de flavonoïdes, exprimés en hétérosides flavonoïques (M_r 757) (drogue desséchée).
Arbre aux 40 écus, dioïque aux « graines » (gymnospermes) malodorantes.

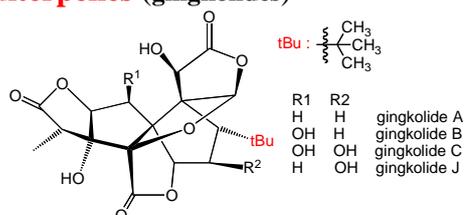


Sert à préparer un **extrait sec raffiné et quantifié de Ginkgo** (Ph. Eur. 7^{ème} Éd., 04/2008:1827). Déf. : Extrait sec raffiné et quantifié produit à partir de la feuille de Ginkgo (1828). **Teneurs** (extrait desséché) : (branche/feuilles = drogue) **Ginkgo** (arbre, pied femelle) **flavonoïdes, exprimés en hétérosides flavoniques** (M_r 756,7) : **22,0 pour cent à 27,0 pour cent, bilobalide** : 2,6 pour cent à 3,2 pour cent, **ginkgolides A, B et C** : 2,8 pour cent à 3,4 pour cent, **acides ginkgoliques** : au maximum 5 ppm. soit au total, environ 24% de flavonoïdes et 6% de terpénoïdes (sesqui- et di-terpènes).

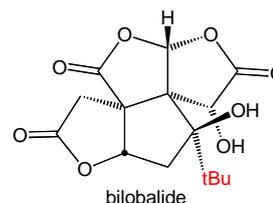
Des **flavonoïdes** (vrais)



Des **diterpènes** (ginkgolides)



et des **sesquiterpènes** (bilobalides):



Emplois de l'extrait titré seul : (Tanakan®, Ginkogink®, Tramisal®)

déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé, claudication intermittente.

Emplois de l'extrait titré en association avec flavonoïdes : (ex. : Ginkor®)

Ginkgo biloba, extrait standardisé titré de Ginkgo, Heptaminol (DCI) chlorhydrate, **Troxérotine** (DCI)

Liste des médicaments contenant la substance : **Ginkgo biloba**

GINKOGINK 40 mg/ml sol buv

GINKOR FORT géli

GINKOR FORT pdre p sol buv en sach

GINKOR-gel p appHee (supprimé 04/2009)

GINKORGEL-gel p appHee (supprimé 03/2010)

TANAKAN 40 mg/ml sol buv

TANAKAN 40mg cp enr (« EGb 761 »).

TRAMISAL 40 mg/ml sol buv

VITLOGINK 40mg cp pellic

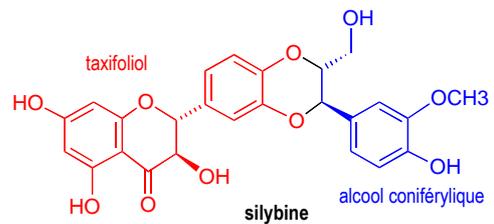
VITLOGINK 40mg/ml sol buv



Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus, circulation cérébrale...). Signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et/ou acouphènes présumés d'origine vasculaire. Amélioration du phénomène de Raynaud.

5-G-3-b- Chardon-Marie, *Silybum marianum*, Asteracées (ex Composées).

Drogue = akène. Ph. Eur., 7^{ème} Éd., **01/2008:1860, corrigé 6.0**. Déf. : Fruit mûr, dépourvu de pappus (aigrette), de *Silybum marianum* L. Gaertner. Teneur : au minimum 1,5 pour cent de silymarine, exprimée en silibinine (C₂₅H₂₂O₁₀ ; Mr 482,4) (drogue desséchée). La silibine (= silibinine) est le composé majoritaire de la silymarine (extrait spécifique des « flavanolignanes » de la graine).



Indications : troubles fonctionnels digestifs observés au cours des hépatopathies.

Liste des médicaments contenant la substance : Chardon-Marie (hépatotrope)

ARKOGELULES CHARDON MARIE gél

LEGALON 70 mg cp enrobé

Légalon Sil® : la **silibinine** est le composant principal (70%) d'un complexe mieux connu sous le nom de silymarine extrait des graines du chardon Marie (*Silybum marianum*). Elle est distribuée sous le nom de Légalon Sil®, disponible en **ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative** (concerne un patient donné et pour une durée précise) sous forme d'ampoules **injectables** de 350 mg. La forme orale disponible (Légalon®) n'a aucun intérêt dans ce cas.

Indications

Intoxications par **amanite phalloïde et syndromes phalloïdiens**. Ce traitement est en cours d'évaluation et ne se substitue pas au traitement symptomatique de réanimation.

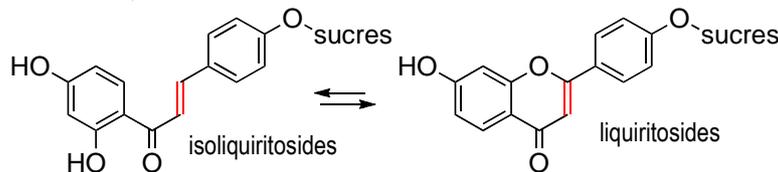
La silibinine limite le transport intra-hépatocytaire d'amatoxines et réduit l'absorption de la toxine, stimule l'ARN-polymérase (augmente synthèse protéique hépatique) et aurait une action anti-radicalaire.

5-G-3-c- Genêt à balai, *Sarothamnus scoparius*, Fabacées.

Scoparoside (voir p. 215, « drogues à alcaloïdes quinolizidiniques »)

5-G-3-d- Réglisse, *Glycyrrhiza glabra*, Fabacées.

Drogue = racine+stolons. Ph. Eur., 7^{ème} Éd., **01/2010:0277, corrigé 7.0**. Déf. : Racine et stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non, de *Glycyrrhiza glabra* L. et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Teneur : au minimum 4,0 % d'acide glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823) (drogue desséchée).



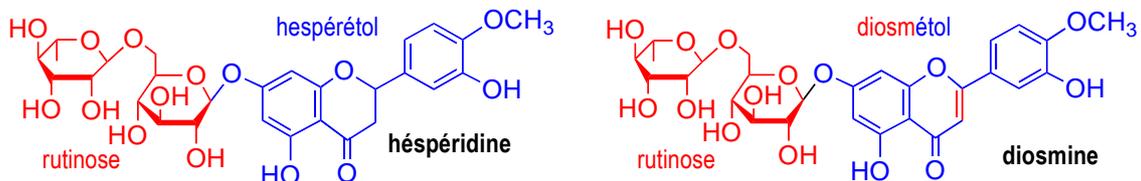
Liste des médicaments contenant la substance : Réglisse

BLACKOIDS DU DOCTEUR MEUR past
BOLDOFLOLINE 1 CONSTIPATION PASSAGERE tis en sach-dose
CALMIFLOLINE tis

PATES PECTORALES REGLISSE BOIRON pâte à sucer
REGLISSE SAMBUCUS BOIRON pâte à sucer

Ajoute les propriétés antiulcéreuses gastriques des saponosides (voir p. 198).

5-G-3-e- Buchu, *Barosma betulina*, *B. crenulata*, Rutacées.



Liste des médicaments contenant la substance : Buchu (diurétique)

PHYTEMAG gél

UROPHYTUM gél (associé à la busserole)

Traditionnellement utilisé comme adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins. Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau.

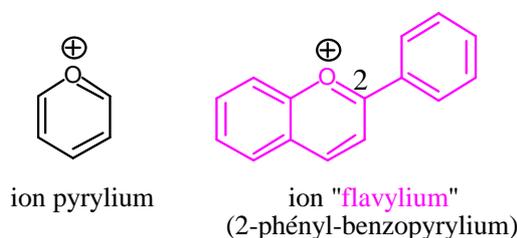
6- Drogues à Anthocyanes - Monographies

6-A- Généralités

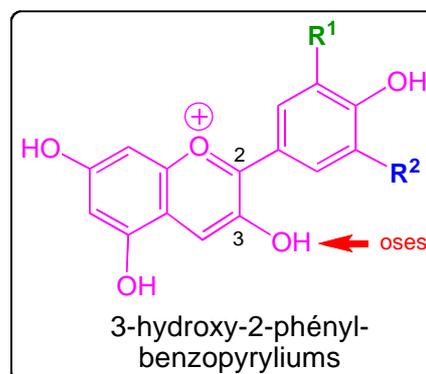
- définition : hétérosides colorés ; rôle : favorisent la pollinisation entomophile.
- état naturel : très répandus chez les végétaux =
 - fleurs (mauves, violette, géranium, ...),
 - fruits (cassis, myrtilles, raisin noir, ...),
 - feuilles (vigne, cacaoyer, ...),
 - graines (cacaoyer, arachide, ...).

6-B- Structure chimique des anthocyanes : "hétérosides"

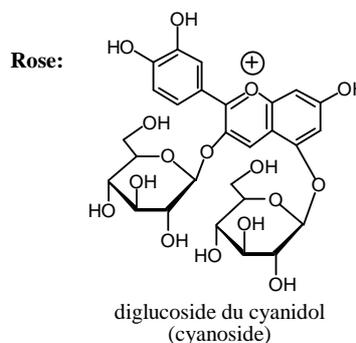
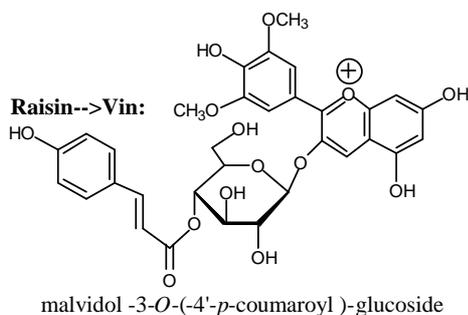
- génines = noyau **flavylium** (2-phénylbenzopyrylium) :



		R ¹	R ²
pélargonidol	Géranium, pélargonium	H	H
cyanidol	Bleuet	OH	H
delphinidol	Myrtille, delphinium (pied d'alouette)	OH	OH
péonidol	Pivoine	OCH ₃	H
pétunidol	Pétunia	OCH ₃	OH
malvidol	Mauve	OCH ₃	OCH ₃



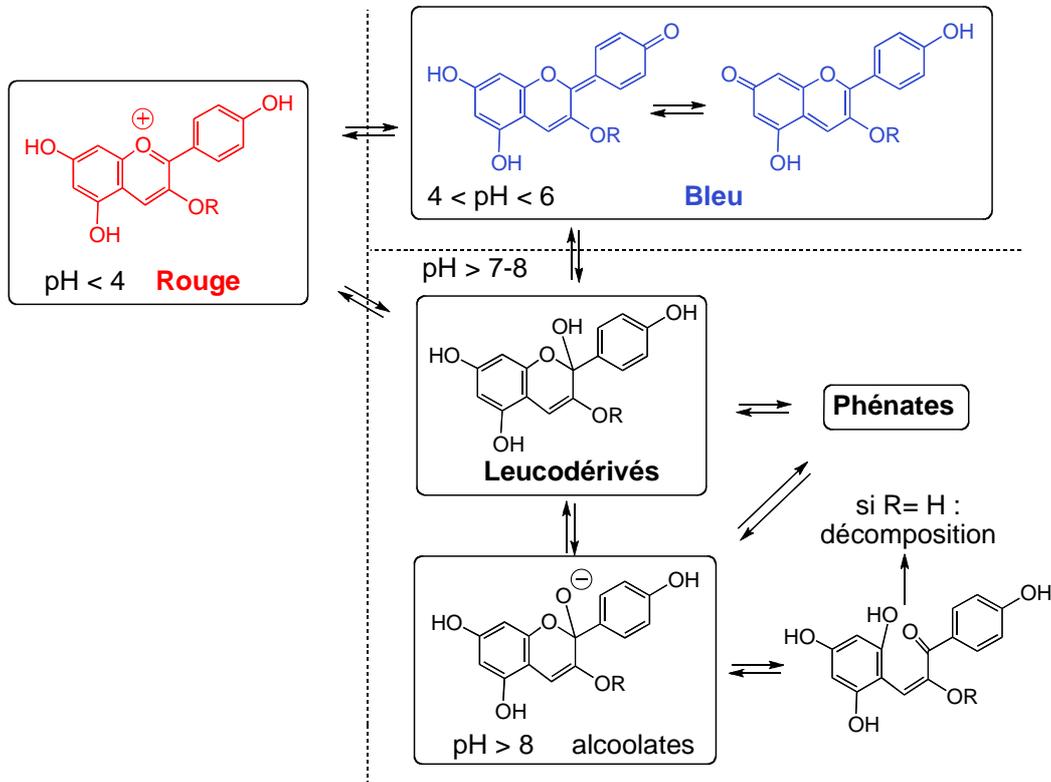
- 3-O-hétérosides : Glc, Xyl, Rha, Gal ou biose ou triose
ex :



6-C- Caractères physicochimiques

extraction : solvants alcooliques en milieu acidulé, précipitables par éther d'une solution méthanolique ou sous forme de picrates ;

caractérisation : coloration dépend du pH (dans les fleurs, variable surtout en fonction de la présence de métaux comme Al, Mg, Ca, ... → complexes organométalliques),



Les différents états de protonation du noyau flavylum et ses couleurs en fonction du pH

réactivité chimique : noyau instable en milieu alcalin et si OH en 3 libre, décomposition ;

réductibles (par ex, par les bisulfites → leucodérivés), oxydables (peroxydes) ;

spectres UV : aussi spécifiques que pour les flavonoïdes ;

dosage : spectrophotométrique, détection dans le visible.

6-D-Biogenèse

Voir p. 63 et généralités sur le noyau flavylum p. 90.

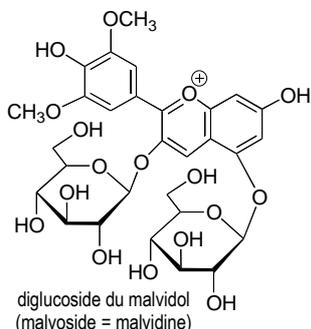
6-E-Propriétés physiologiques et emplois

Comme pour les flavonoïdes (au sens strict), activité « vitaminique P » → protecteurs des capillaires. Les drogues servent à l'obtention d'extraits pour préparations galéniques ou pour l'isolement d'anthocyanosides purs → augmentent la régénération du pourpre rétinien (favorisent la vision nocturne).

Sont des colorants autorisés (E163), s'ils sont extraits de plantes comestibles (raisin, myrtille, cassis, sureau, hibiscus, ...).

6- Drogues à Anthocyanes - Monographies

6-F-1- Vigne rouge, *Vitis vinifera* L., Vitacées.



QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

Traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, petechies ; dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes; dans la symptomatologie hémorroïdaire..

Médicaments contenant la substance : Vigne rouge → Antihémorroïdaire Vasculoprotecteur et veinotonique

ARKOGELULES VIGNE ROUGE GEL
VIGNE ROUGE BOIRON GEL

ELUSANES VIGNE ROUGE GEL

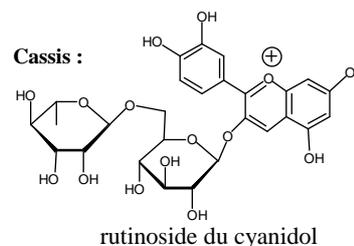
6-F-2- Cassis, *Ribes nigrum* L., Saxifragacées.

Médicament de phytothérapie, traditionnellement utilisé : dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures, pour faciliter les fonctions d'élimination rénales et digestives.

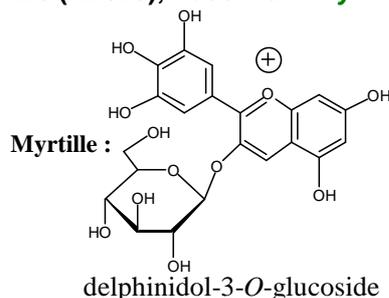
Médicaments contenant la substance : Cassis

ARKOGELULES CASSIS géel
ARKOGELULES CASSIS géel
CASSIS BOIRON géel

ELUSANES CASSIS géel
EXTRAIT AQUEUX DE CASSIS SUPER DIET sol buv



6-F-3- Myrtille (Airelle), *Vaccinium myrtillus* L., Ericacées.



Myrtille

Emplois :

- Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus).
- Traitement symptomatique d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Liste des médicaments contenant la substance : Myrtille

DIFRAREL[®]100 □ myrtille, bêta-carotène

7- Drogues à Tanins condensés et hydrolysables

7-A- Généralités - définitions

7-B- Etat naturel

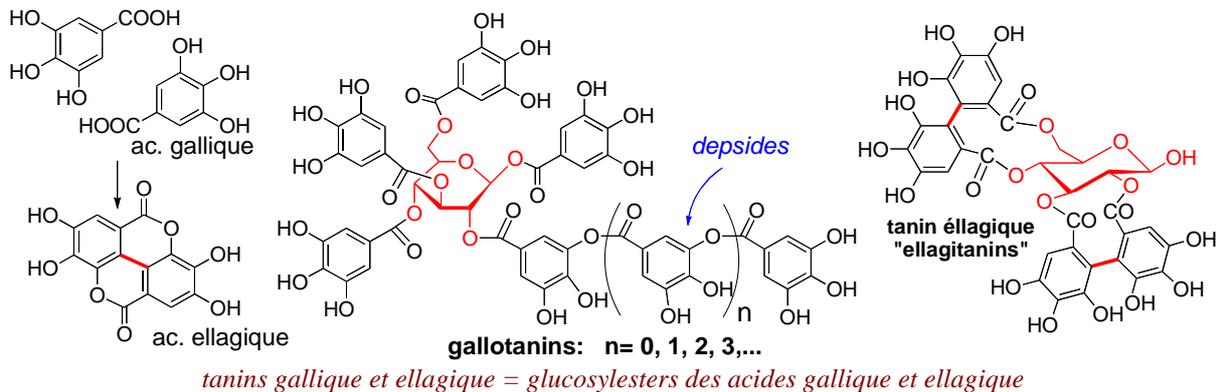
Cupulifères, Fabacées, Rubiacées, Hamamélidacées.

Racines écorces, feuilles, fleurs et graines. Stockés dans les vacuoles, combinés aux protéines, aux sucres, ou aux alcaloïdes. Dans le Kola, café ou thé, aux bases puriques → différences entre drogues fraîches et sèches.

7-C- Structure chimique et nomenclature des tanins

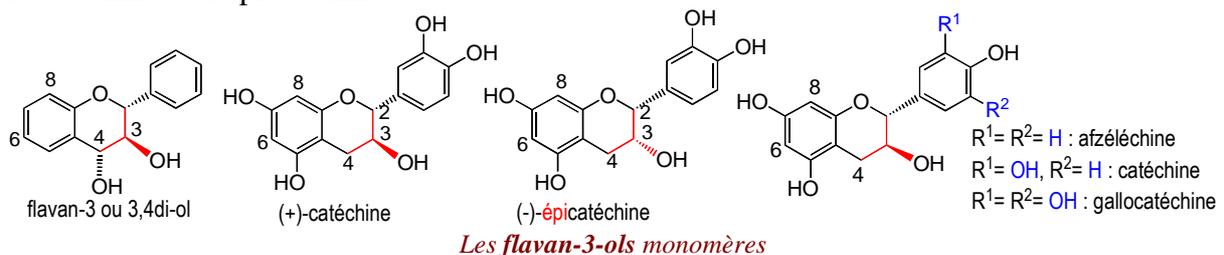
7-C-1 tanins hydrolysables

Ce sont des polymères qui pour « cœur » un **glucose** polyestérifié par des acides gallique et/ou ellagique. Ils contiennent parfois de longues chaînes d'esters d'acide gallique par l'acide gallique = **depsides**.

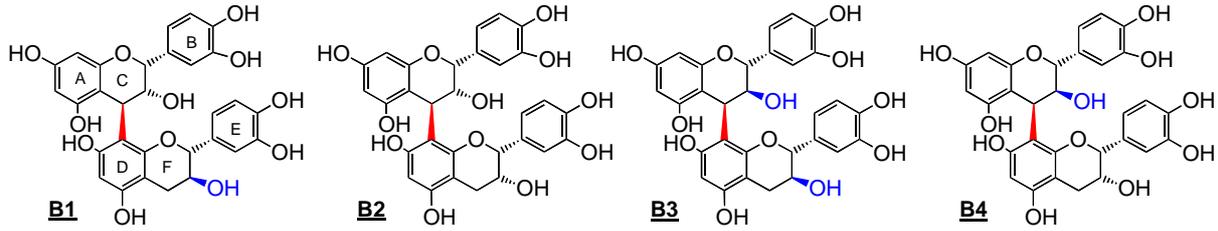


7-C-2 tanins condensés "catéchiques" ou "procyanidoliques"

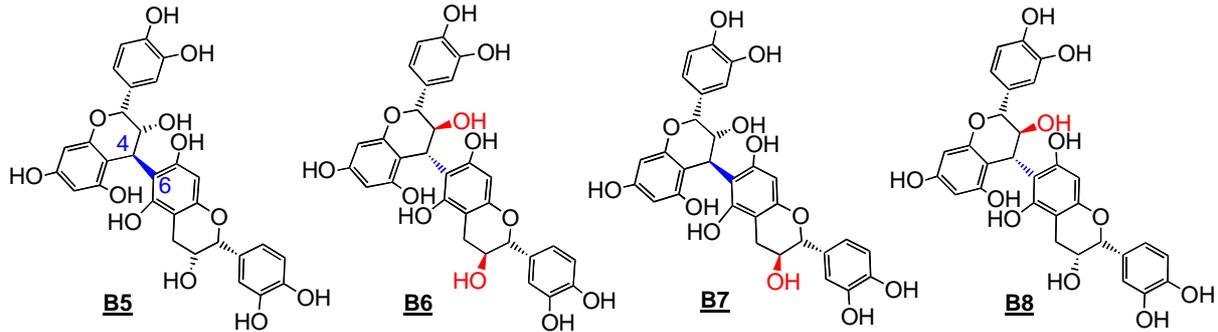
Ce sont des polymères flavanoliques, constitués d'unités de **flavan-3-ols** liées entre elles par des liaisons carbone-carbone le plus souvent C₄-C₈ ou C₄-C₆. Ils résultent d'un couplage entre le C₄ électrophile d'une unité flavanyle, issue d'un flavan-4-ol ou d'un flavan-3,4-diol, et une position C₈, plus rarement C₆, nucléophile d'une autre unité, généralement un flavan-3-ol, tel la catéchine ou l'épicatéchine :



Les principaux dimères :



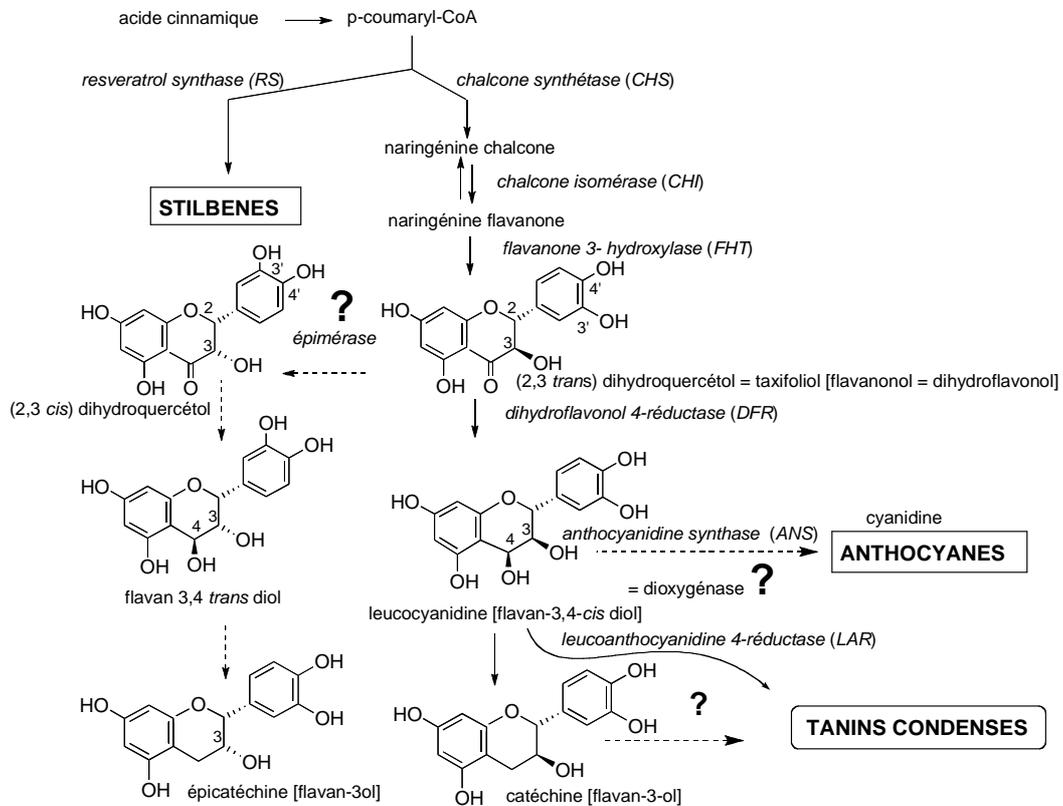
Procyanidines dimères à liaison C4-C8 issues de la (+)-catéchine et la (-)-épicatéchine



Procyanidines dimères à liaison C4-C6 issues de la (+)-catéchine et la (-)-épicatéchine

7-D- Biogenèse

Voir origine des noyaux « flavonoïdiques » au sens large, p. 63.



Voies de biosynthèse des anthocyanes, catéchines, stilbènes et tanins condensés

7-E- Caractères physicochimiques

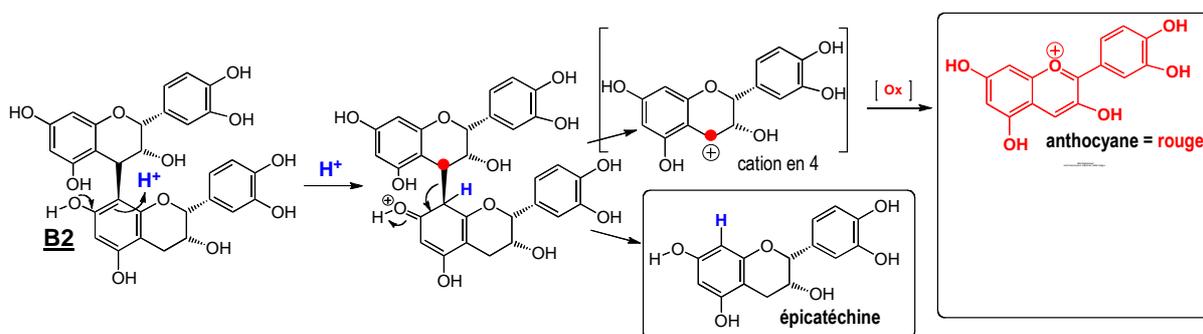
extraction :

Les polyphénols sont tous des composés plutôt polaires à cause de leurs nombreuses fonctions phénoliques (donc hydrophiles) mais leurs noyaux aromatiques sont à l'origine d'une faible affinité pour l'eau et leur confèrent même, une certaine « lipophilie ». De propriété mixte, les polyphénols sont donc "amphiphiles". Ainsi, les mélanges "eau + alcool" ou "eau + acétone" sont-ils de meilleurs solvants que l'eau seule ou l'éthanol ou l'acétone seuls, pour obtenir de tels extraits.

Caractérisation des tanins :

Les **polyphénols (tanins au sens large = saponifiables et condensés, notamment, flavonoïdes au sens strict, ...)**, ont la capacité de former des chélates colorés avec des sels de métaux lourds. Leur présence au sein d'une drogue à étudier est mise en évidence par l'apparition d'une **coloration** ou la formation d'un **précipité noirâtre intense**, après ajout de perchlorure de fer à l'extrait de cette drogue.

Bate-Smith :



réaction de Bate-Smith

Stiasny : HCHO / HCl

6- Dosage

méthode à la « poudre de peau » ;

méthode de Folin Ciocalteu (complexe d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique réduit par les phénols en oxydes bleu-violet dosés au spectrophotomètre à 760 nm.

Voir aussi p. 70.

7- Propriétés physiologiques et emplois

Voir généralités, p. 64 et monographies p. suivantes.

7- Drogues à tanins condensés et hydrolysables - Monographies

7-H-1- Drogues à tanins hydrolysables

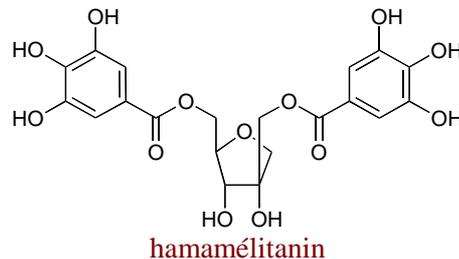
7-H-1-A- Chêne à galle, *Quercus infectoria* Olivier, Fagacées.

Fournit le « tanin officinal ». Voir structures des tanins ellagiques, p. 101.

7-H-1-B- Hamamélis, *Hamamelis virginiana* L., Hamamelidacées



Hamamélis (rameau feuillu)



Traitement d'appoint des dermatites irritatives.

Liste des médicaments contenant la substance : *Hamamelis virginiana*

ANTHYLLINE tisane en sach
APHLOINE P sol buv
ARKOGELULES HAMAMELIS gél
CLIMAXOL sol buv
COMPLEXE LEHNING AESCULUS N°103 sol buv
ELUSANES HAMAMELIS gél
FLUON cp enr
H.E.C. pom rect
HEC pom p appl cut/nasal
HISTO-FLUINE P sol buv
INOTYOL pom
JOUVENCE DE L'ABBE SOURY cp pellic

JOUVENCE DE L'ABBE SOURY gel p appl loc
JOUVENCE DE L'ABBE SOURY sol buv
MEDIFLOR N°12 JAMBES LOURDES tis en sach-dose
OPTREX sol p lav ocul
PASTILLES MONLEON pâte à sucer
PHLEBOSEDOL tis en sach
PHYTOMELIS sol buv
SANTANE V3 tis en sach
THLASCOSE sol buv
TISANE PROVENCEALE N°3 tis en sach
VEINOSTASE sol buv

7-H-1-C- Salicaire, *Lythrum salicaria*, Lythracées



Salicaire (épi)



Salicaire (plante)

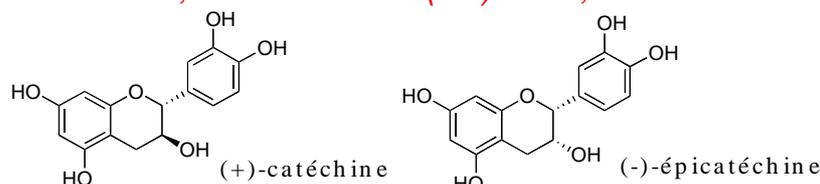
Médicaments contenant la substance : *Salicaire* (Antidiarrhéique)

ELUSANES SALICAIRE gél

SALICAIRINE sol buv

7-H-2- Drogues à tanins condensés

7-H-2-A- Acacia à cachou, *Acacia catechu* (L.f.) Willd., Fabacées - Mimosées



Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence.

Médicaments contenant la substance : cachou

ELIXIR BONJEAN sol buv

7-H-2-B- *Ratanhia du Pérou, Krameria triandra* Ruiz et Pav., Krameriacées

Fissures anales. Hémorroïdes. Prurit anal.

Médicaments contenant la substance : ratanhia

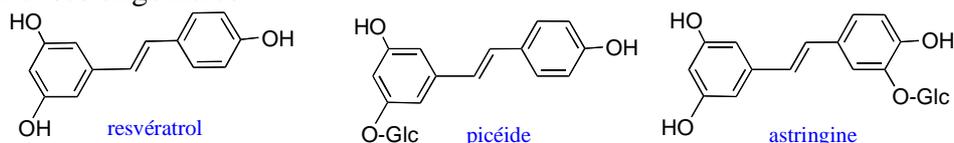
RATANHIA BOIRON pom

7-H-2-C- Vigne, *Vitis vinifera* L., Vitacées (pépins, marcs, vin, rafles)

QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

Des tanins catéchiques (Oligomères Proanthocyanidoliques) voir p. 101, mais également du resvératrol et ses oligomères :



Vigne = Utilisée dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).

Utilisée dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

OPC = Traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).

Traitement du lymphoedème du membre supérieur après traitement radiochirurgical du cancer du sein : en complément des méthodes physiques et surtout de la contention élastique adaptée ; utilisé seul, chez les patientes ne pouvant bénéficier du traitement physique qui est le traitement princeps du lymphoedème.

Médicaments contenant la substance : Vigne

ANTHYLLINE tisane en sach
ARKOGELULES VIGNE ROUGE gél
ELUSANES VIGNE ROUGE gél
MEDIFLOR N° 12 JAMBES LOURDES tis en sach-dose
OPHTALMINE collyre

OPO-VEINOGENE sol buv
PHLEBOSEDOL tis en sach
TISANE PROVENCALE N°3 tis en sach
VEINOPHYTUM gél
VIGNE ROUGE BOIRON gél

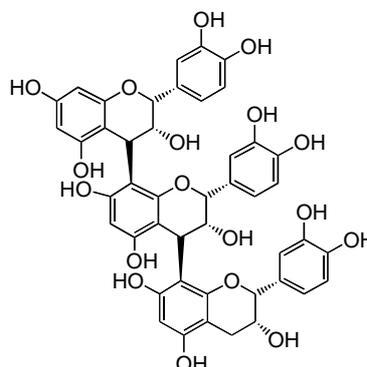
Médicaments contenant la substance : OPC de pépins de raisin

ENDOTELON 150 mg cp enr gastrorésis

ENDOTELON 50mg cp enr gastrorésis

7-H-2-D- Pin maritime, *Pinus pinaster* Soland, *Abiétacées*

(Voir aussi Drogues à oléorésines, p. 150).



trimère C2

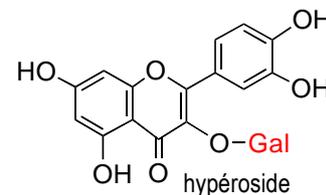
OPC d'écorces : utilisés dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolympatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus) ; le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire ; le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

Médicaments contenant la substance : **OPC d'écorces de pin**
FLAVAN® 60 mg cp

7-H-2-E- Aubépine, *Crataegus monogyna* Jacq., *C. laevigata* (Poir.) DC, *Rosacées* Drogues = baies + Feuille et fleur

Baies d'aubépine (Pharm. Eur., 7ème éd., 01/2008:1220 corrigé 6.0) ; Déf. : Pseudo-fruit séché de *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) ou de *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (synonyme : *Crataegus oxyacantha* L.) ou de leurs hybrides, ou mélange de ces pseudo-fruit. Teneur : au minimum 1,0 pour cent de procyanidines, exprimées en chlorure de cyanidine (C₁₅H₁₁ClO₆ ; M_r 322,7) (drogue desséchée).

Feuille et fleur d'aubépine : Pharm. Eur., 7ème éd., 01/2010:1432. Déf. : Rameaux florifères séchés, entiers ou coupés de *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.), *C. laevigata* (Poir.) DC. (synonymes : *C. oxyacanthoides* Thuill. ; *C. oxyacantha* auct.) ou de leurs hybrides, ou plus rarement d'autres espèces européennes de *Crataegus* comme *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst. et Kit. et *C. azarolus* L. Teneur : au minimum 1,5 pour cent de flavonoïdes totaux, exprimés en hyperoside (C₂₁H₂₀O₁₂ ; M_r 464,4) (drogue desséchée).



hypéroside



Aubépine (en fleurs)



Aubépine (rameau + fruits)

Médicament de phytothérapie :

- traditionnellement utilisé dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte (cœur sain).
- traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

Liste des médicaments contenant la substance : Aubépine

ARKOGELULES Aubépine gél
AUBEPINE BOIRON gél
BIOCARDE sol buv
CALMIFLORINE tis
CARDIOCALM cp enr adulte
ELUSANES AUBEPINE gél
ELUSANES NATUDOR gél
EUPHYTOSE cp enr
LENICALM cp enr
MEDIFLOR CALMANTE TROUBLES DU SOMMEIL N°14 tis sac h-dose
NEUROFLORINE cp
NEUROFAX cp enr
NICOPRIVE cp enr
NOCVALENE gél ad

OKIMUS cp enr
PASSIFLORINE gél
PASSIFLORINE sol buv
PASSINEVRYL cp enr
PROVENCALE N°4 gél
QUINISEDINE cp enr
SANTANE N9 mélange plantes p tisane sédative sachet-dose
SANTANE N9 tis en vrac
SEDALOZIA cp pellic
SEDATIF TIBER sirop
SEDOPAL gél
SPASMINE cp enr
SPASMINE suppos enf

7-H-2-F- Quebracho, Schinopsis balansae, Anacardiacees

7-H-2-G- Myrobalan noir, Terminalia chebula (Gaertner) Retz., Combretacees

Avec les chênes et châtaigniers, ce sont des sources industrielles de tanins : revêtements, colles, teintures, tannerie (cuir de luxe), ... centaines de milliers de tonnes/an.

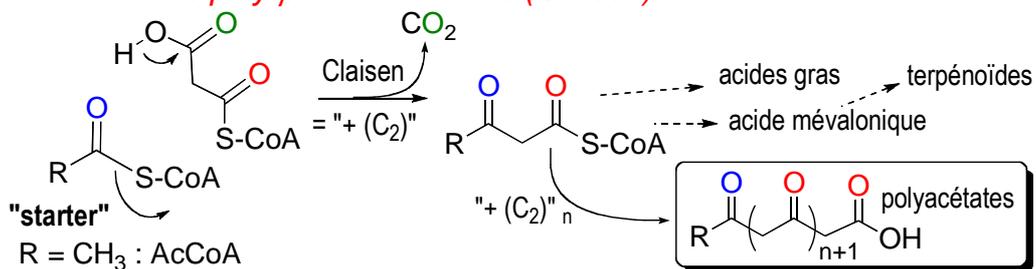
Drogues à dérivés polyacétates

1- Généralités – Définition

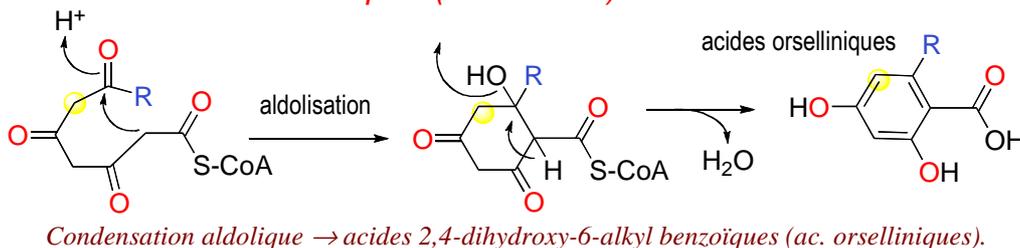
La polycondensation des « acétates » (unités à 2 C), sans réduction du carbonyle (à la différence de la biosynthèse des acides gras, permet des réactions intramoléculaires (cyclisations) ultérieures, qui forment plusieurs familles de métabolites secondaires désignés sous le vocable de « polyacétates ».

2- Les principaux types de polyacétates

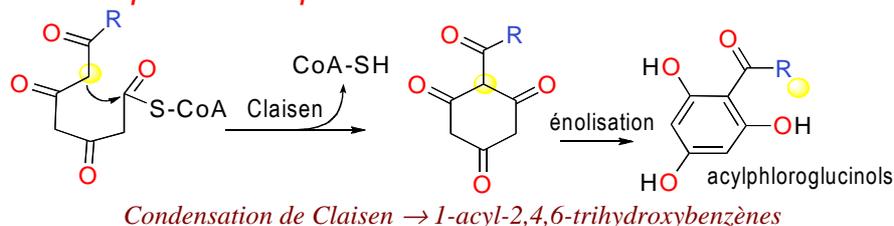
2-A- Formation des poly-β-cétothioacides (Claisen)



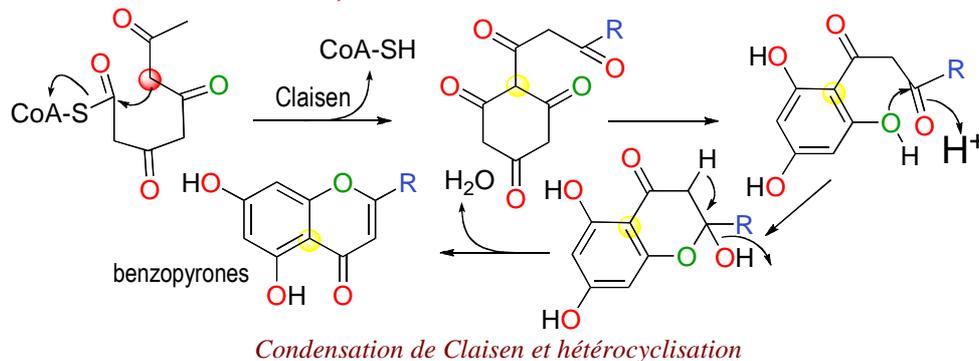
2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation)



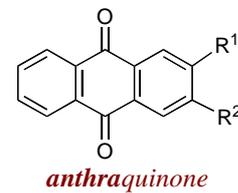
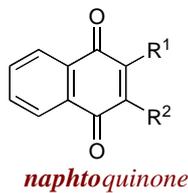
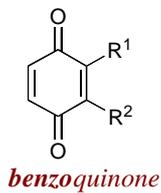
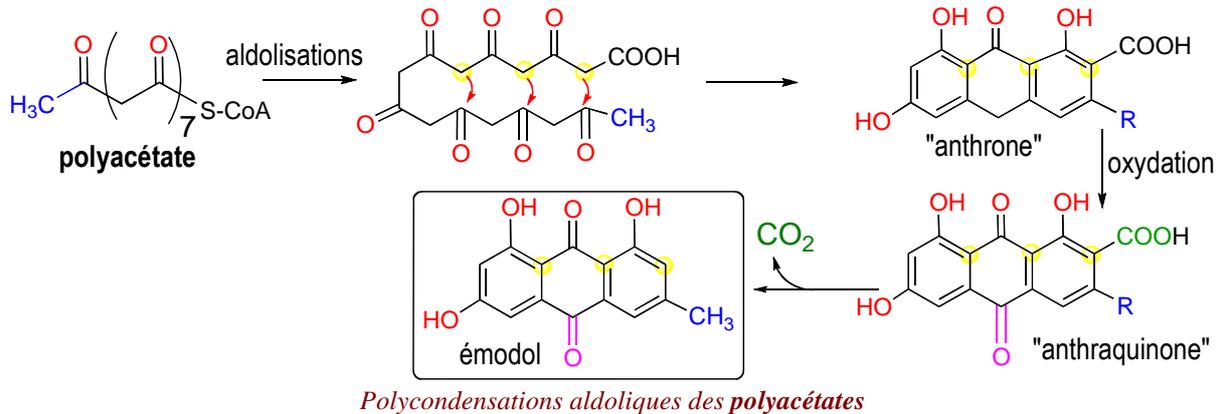
2-C- Formation des phloracétophénones



2-D- Formation des chromones, isocoumarines :



2-E- Formation de quinones



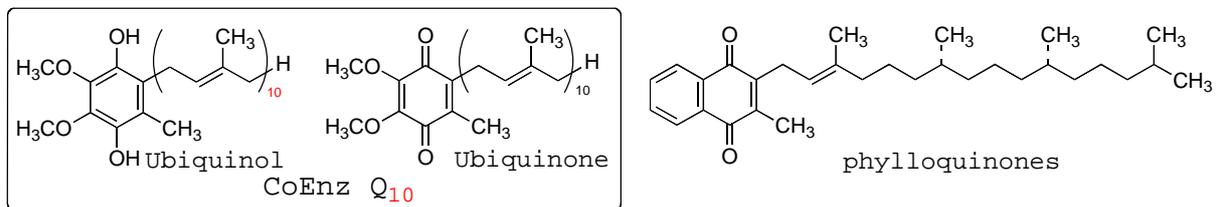
3- État naturel des quinones

Elles sont présentes dans la majorité des organismes aérobies, depuis les bactéries jusqu'aux plantes supérieures et aux animaux.

Benzoquinones : Elles sont présentes (Primulacées, Boraginacées) et aux animaux.

À ce groupe, appartiennent des benzoquinones liposolubles, chargées du transport des électrons dans les **mitochondries**, *i.e.*, dans l'oxydation du succinate ou du nicotine adenine dinucleotide (NADH) réduit (cytochrome) = ubiquinones et phyloquinones (transporteurs des chaînes respiratoires) : structures basées sur la 2,3-diméthoxy-5-méthylbenzoquinone.

Autres noms : Coenzymes Q ; mitochondries :



Napthoquinones : principalement dans les Boraginacées, Bignoniacées, Juglandacées, chez les végétaux supérieurs (ex : le Henné, le noyer).

Anthraquinones : chez les lichens, champignons et Spermaphytes. Chez les Angiospermes, les Fabacées, Liliacées, Polygonacées, Rhamnacées et Rubiacées sont des familles qui en sont les plus riches.

4- Propriétés particulières des quinones

4-A- Accepteurs de "Michael"

Les quinones sont de puissants **électrophiles**, du fait de la présence d'une double liaison conjuguée à un carbonyle ("accepteurs de Michael"), sur laquelle les résidus nucléophiles des éléments cellulaires (thiols et amines des macromolécules) sont susceptibles de s'additionner pour créer des liaisons covalentes (voir aussi rappels, document supplémentaire) :

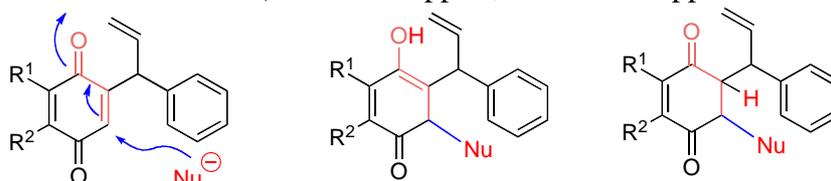
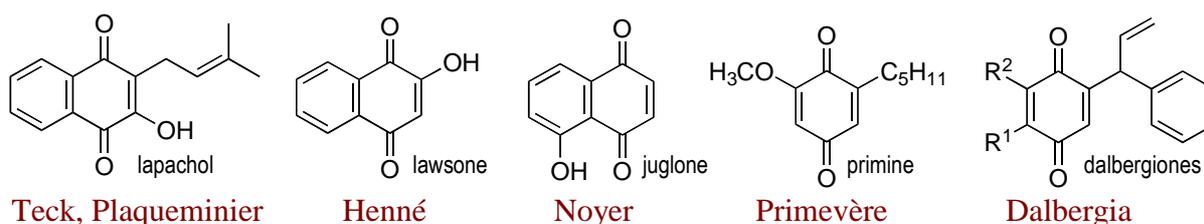


schéma montrant le mécanisme d'addition de Michaël conduisant à des adduits covalents sources d'allergies

Ce sont des stressés carbonylés, et cette réactivité est à la base de leurs emplois comme teintures « fixes » (qui durent), mais aussi des propriétés "**hapténiques**". Elles se traduisent par un fort pouvoir **allergisant**, en particulier, des benzo- et naphthoquinones (**dermites** par "sensibilisation").



Chez les jardiniers et les fleuristes, *Primula obconica* et *sinensis* sont des variétés horticoles de Primevères qui provoquent des réactions prurigineuses et des éruptions du type urticarien au niveau des paupières, du visage, des mains ... Ceci est dû à la primine.

Les scieurs de bois exotiques ont des **conjonctivites et réactions nasales** : ceci est dû au lapachol et à ses dérivés, présents dans le Teck (*Tectona grandis*, Verbénacées) et les Plaquemiers (ébènes de Macassar ; *Diospyros sp.*, Ebénacées), ou à la dalbergione des palissandres d'Asie (*Dalbergia latifolia*).

Le lecteur intéressé trouvera à l'url suivante, une revue sur les **dermatoses professionnelles dues aux végétaux** (par M.N. Crépy), qui est fort bien faite :

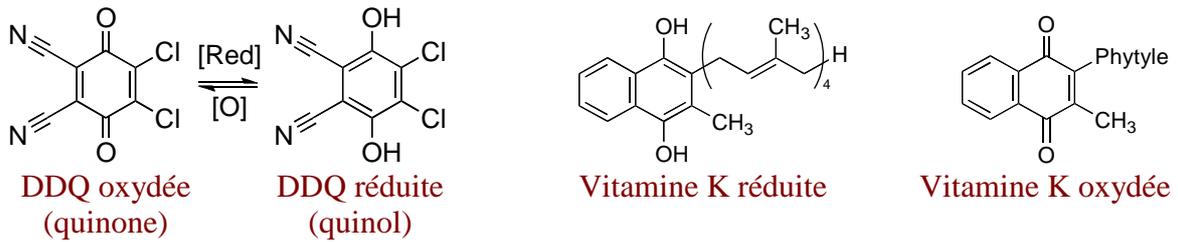
[http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ta%2073/\\$file/ta73.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ta%2073/$file/ta73.pdf)

4-B- Oxydo-réduction

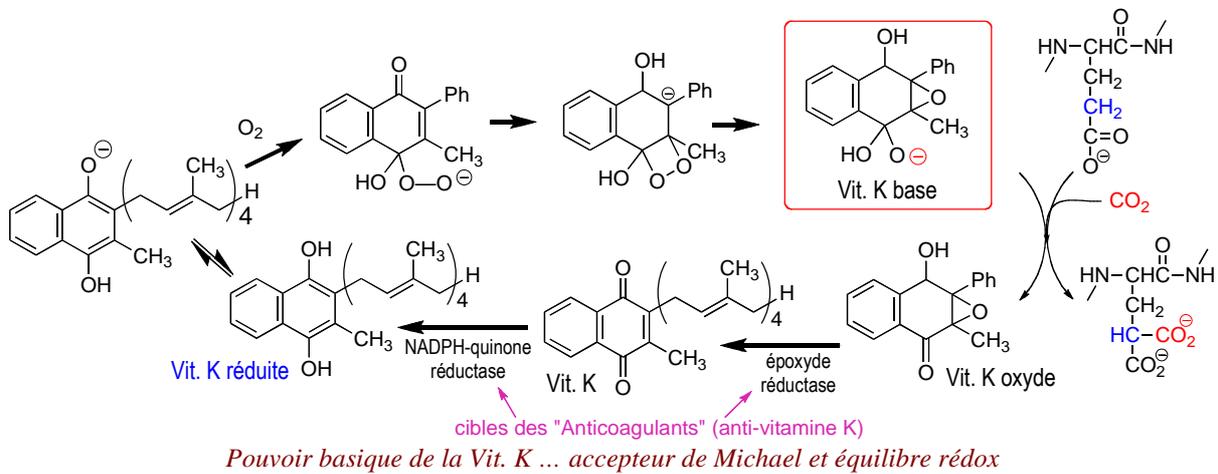
Voir à ce sujet, l'oxydation radicalaire des polyphénols, p. 64. Les quinones sont en « équilibre rédox » avec leurs formes réduites, "quinols" ou "hydroquinones".

Les premières sont donc des agents d'oxydation doux (utilisés pour cette raison en synthèse organique : DDQ), les secondes sont des réducteurs "doux". Elles assurent le meilleur « transport d'électrons » connu et participent donc chez les plantes, à ce transport dans les chaînes respiratoires, et, chez l'animal qui s'en nourrit, elles sont de véritables substances

indispensables à la vie, au point qu'un certain nombre s'appellent « vitamines » !



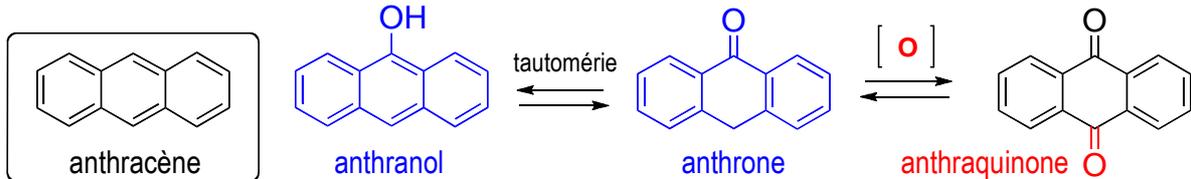
Le passage de l'état réduit à l'état oxydé, permet à la vit. K d'exercer son rôle très particulier dans les réactions d'activation des facteurs II, VII, IX, et X de la coagulation par « carboxylation » : résidus de l'acide aminé diacide (Glutamate) de la prothrombine qui sous sa forme dicarboxylique (gamma-carboxyglutamate) chélatent fortement le Ca^{2+} , un autre facteur de la coagulation :



Drogues à anthracénosides (laxatifs anthracéniques)

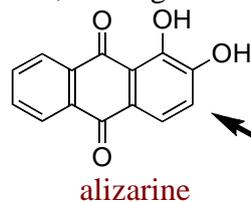
1- Généralités - définitions

Les anthraquinones (états d'oxydation de l'antracène) :

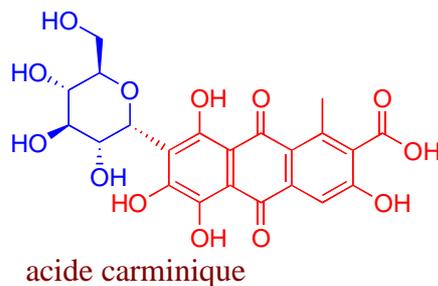


2- Répartition dans la nature

Angiospermes (hétérosides) : Rhamnacées, Fabacées, Polygonacées, Liliacées + Rubiacées (Garance, *Rubia tinctorium* : → alizarine, de biogenèse différente, voir p. 113) :



Animaux (insectes, hémiptères) : Kermès des teinturiers (*Kermococcus vermilio*), acide carminique (*Dactylopius coccus* = *Coccus cacti* → cochenille "E 120").



acide carminique



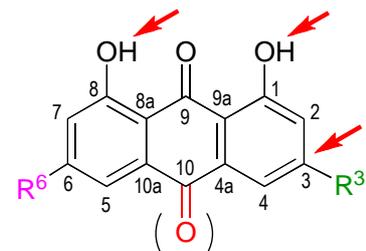
cochenilles (*Coccus cacti*)

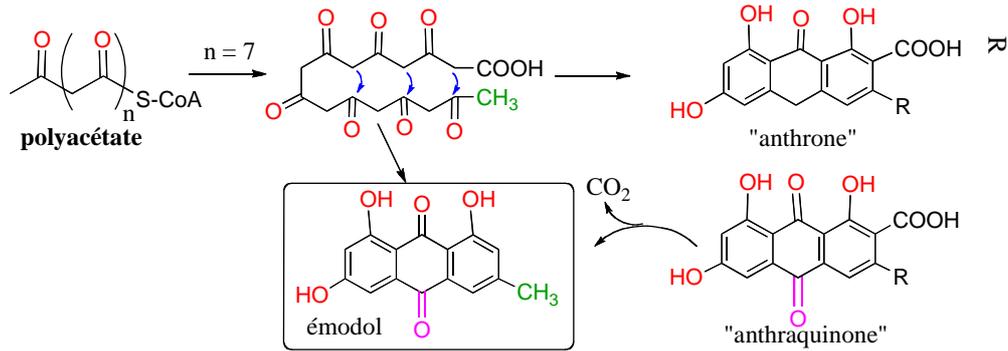
3- Biogenèse

3-1- voie des polyacétates

Voir page 108.

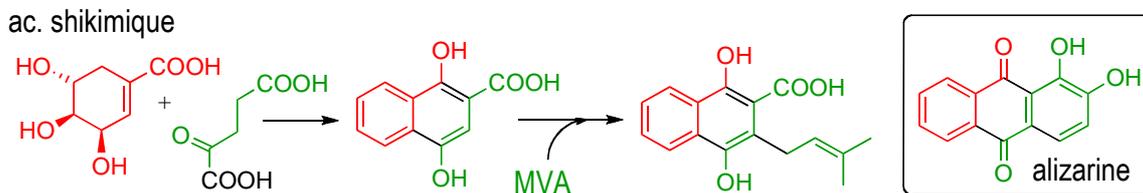
Dérivés toujours substitués en 3 par un reste carboné et en 1 et 8 par un OH.





3-2- voie mixte de l'ac. shikimique

colorants (alizarine) de la Garance (*Rubia tinctorium*, Rubiacées).

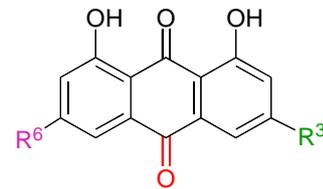


4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...)

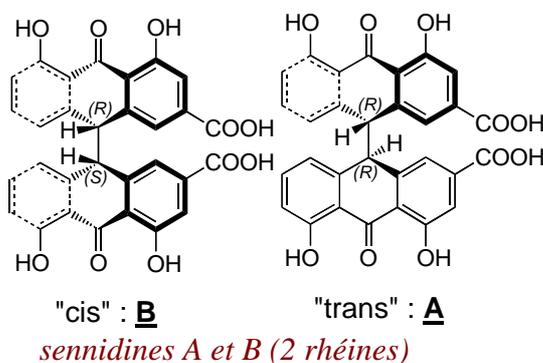
4-A- Formes libres = "génines"

a- principales génines monomères :

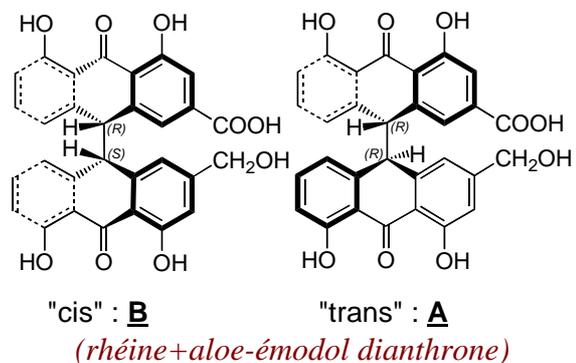
	R ³	R ⁶
chrysophanol (cascara)	CH ₃	H
émодол (bourdaine)	CH ₃	OH
aloe-émодол (cascara, séné)	CH ₂ OH	H
rhéine (séné)	COOH	H
physcion (rhubarbe)	CH ₃	OCH ₃



b- homodianthrones :



c- hétérodianthrones :



4-B- Formes combinées = "hétérosides"

- O-hétérosides
- C-hétérosides
- O-hétérosides de C-hétérosides

4-C- Variations "plante fraîche - plante sèche". Conséquences

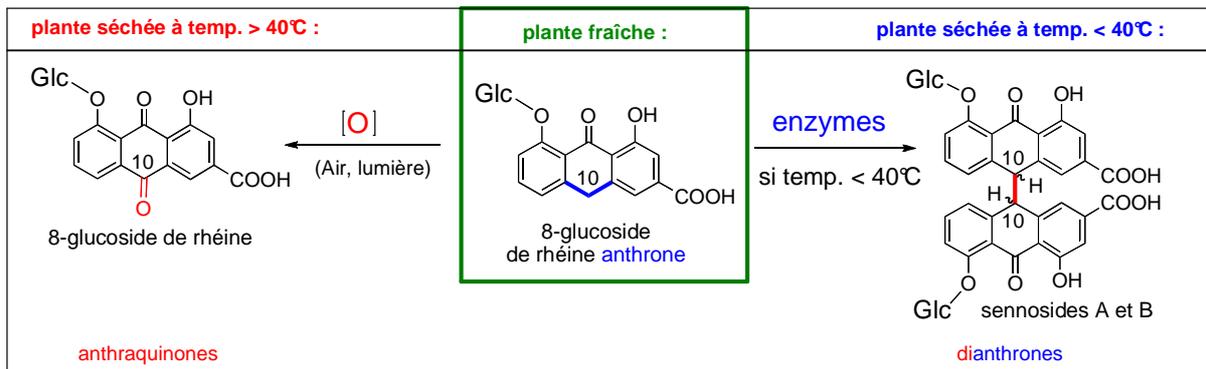
Pl. fraîche :

Majoritairement
Hétér. d'antrones monomères
(formes réduites)

Plante sèche :

2 processus possibles : (formes oxydées)
oxydation C10 → hétér. d'antraquinones
oxydation enzymatique → hétér. de diantrones

ex. : le séné :



5- Propriétés pharmacologiques

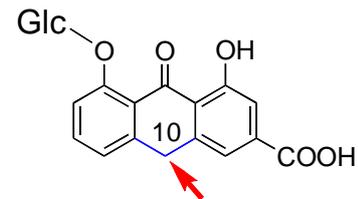
Laxatifs « stimulants ».

5-A- Selon la dose

- cholagogue laxatifs (modérée)
- purgatifs (→ purgatifs drastiques = violents)

5-B- Selon la nature des Principes-actifs

• molécules d'intérêt : O-hétérosides de diantrones ou d'antraquinones + C-glucosides (position C10 « occupée »).



- anthrones ou hétérosides d'antrones = purgatifs

drastiques (violents) au niveau de l'intestin grêle → les drogues ne sont utilisées qu'après stockage prolongé (1 an, mini) ou traitement thermique : oxydées en anthraquinones (cas de la bourdaïne).

- Les anthraquinones **libres** sont ± inactives.

5-C- Métabolisme - Note.

- Génines anthrones : résorbées dans l'intestin grêle → effets indésirables.
- Hétérosides (**bêta**-glucosides), hydrosolubles ne sont ni hydrolysées par enz. digestives (α -glucosidases), ni résorbées par le grêle.
- Dans le côlon : **hydrolyse** par flore colique (β -glucosidases) + **réduction** des anthraquinones → anthrones ou anthranols libres, formés *in situ* (« pro-drogues ») dont les

sucres assurent le transport jusqu'au côlon) → temps de latence important entre prise de la substance active et action laxative.

5-D- Mécanisme d'action

• Laxatifs **stimulants** : augmentent péristaltisme intestinal par **excitation terminaisons SNA** (altération de la muqueuse).

- Diminuent résorption eau, Na^+ et Cl^- au niveau du côlon (effet **irritant cellulaire**).
- Augmentent excrétion K^+ .

→ l'abus de ces dérivés provoque diarrhée, **hypokaliémie** et peut entraîner la « maladie des laxatifs » : recto-colite (mélanose colique = pigmentation noirâtre de la muqueuse).

6- Propriétés physico-chimiques

6-A- les génines

- Insolubles dans eau. **Solubles dans solv. organiques**.
- **Si carboxyle libre** (rhéine) : extractibles par **eau bicarbonatée**.

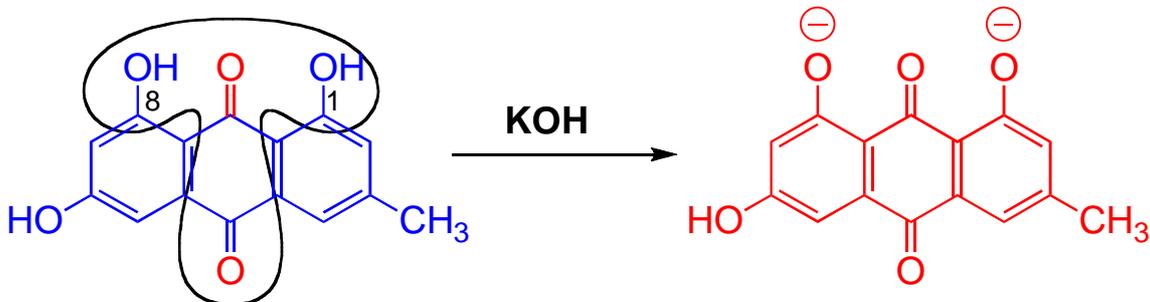
6-B- leurs hétérosides

- hydrosolubles et solubles dans hydro-alcooliques.
- hydrolyse des *O*-hétérosides : milieu H^+
- hydrolyse des *C*-hétérosides ou dianthrone : acide oxydant (FeCl_3/H^+).

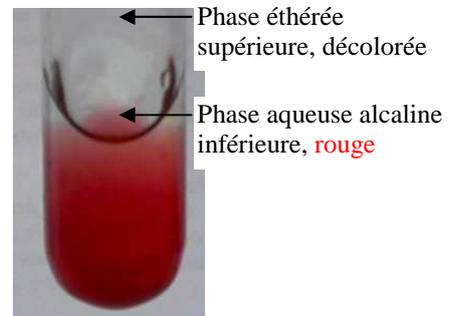
7- Caractérisation et dosage

7-A- Réactions colorées

- R. de Bornträger (KOH → col. **rouge**) : obligatoirement sur **anthraquinones libres** :



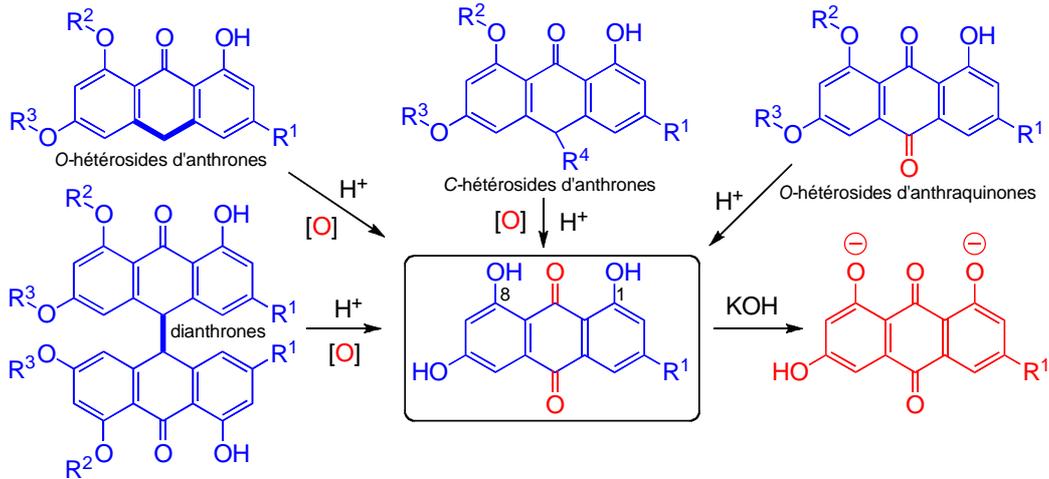
anthraquinone organosoluble
(phase étherée **jaune**)



polyanion anthraquinonique
en phase aqueuse (**rouge**)

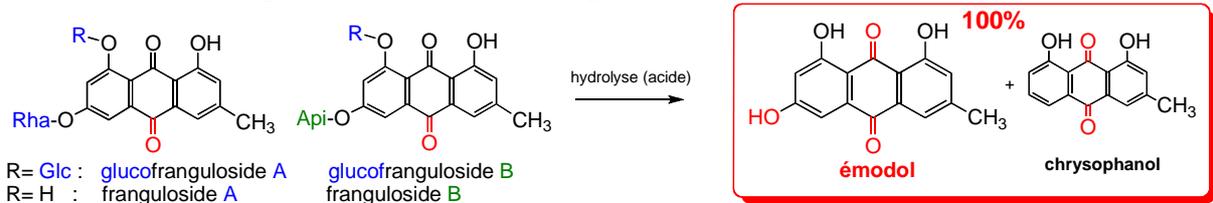
Pour avoir des anthraquinones libres → **hydrolyse oxydante préalable**. HCl ou mieux, HNO_3 ,

ou FeCl_3 , HCl :

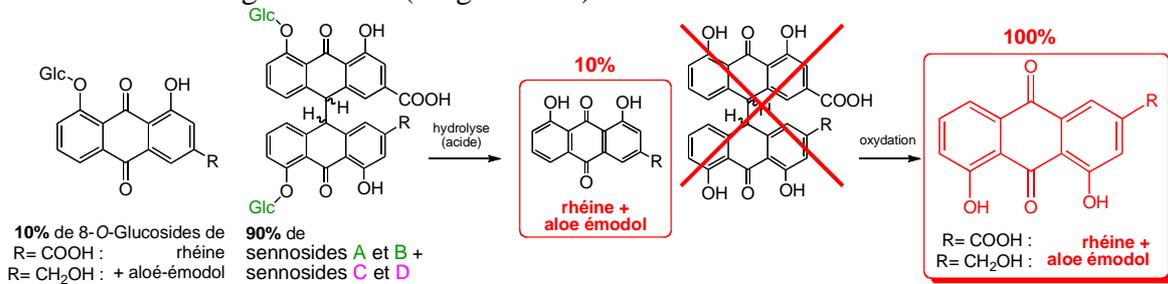


hydrolyses (HCl , H_2SO_4) ET oxydations (HNO_3 ou $\text{FeCl}_3 + \text{HCl}$) préalables impératives selon la nature des anthracénosides de la drogue analysée

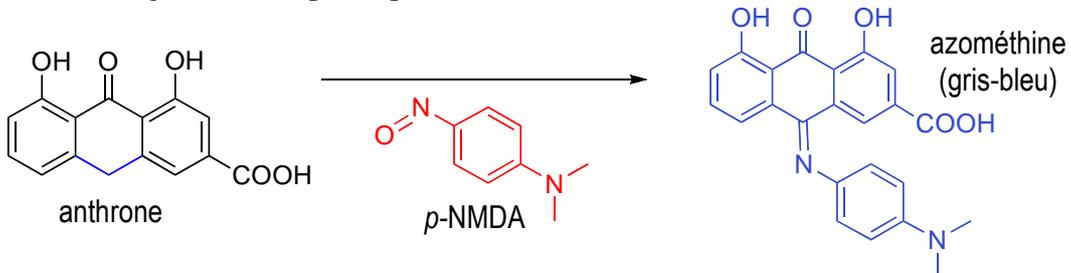
Réaction de Bornträger de la **Bourdaine** (drogue sèche) :



Réaction de Bornträger du **Séné** (drogue sèche) :

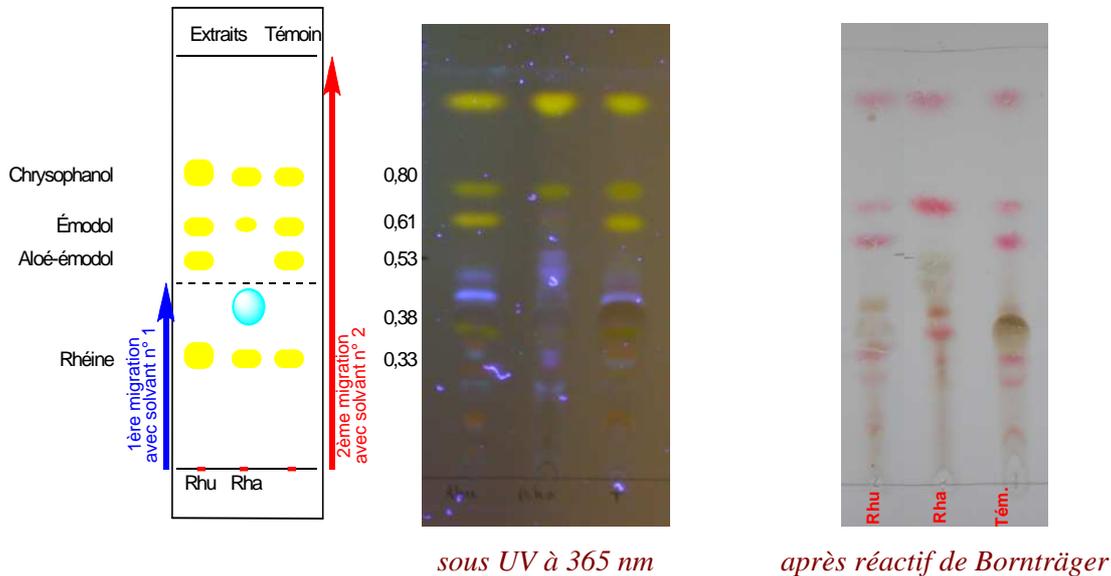


- $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ (-> col. Rouge + forte) : spécifique des **1,8-dihydroxy-anthraquinones libres**.
- p -NDMA (col. gris-bleu) : spécifique des **anthrones libres**



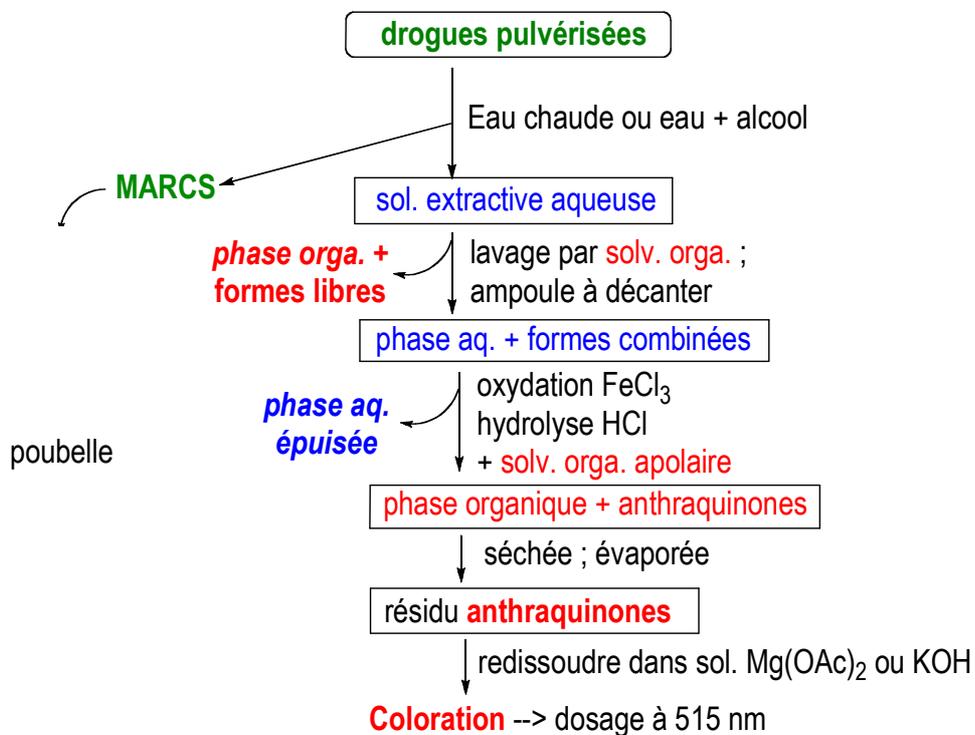
- R. de Schouteten = $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (col. fluorescence jaune-verte en UV) : fonctionne avec les C-glucosides d'anthrones sans hydrolyse ni oxydation préalable.

L'identification des anthracénosides et des anthraquinones s'effectue en CCM (visible directement et/ou sous UV (jaunes citron) et après application du réactif de Bornträger, directement ou après oxydation *in situ*, par l'acide nitrique). Par ex., avec les rhubarbes :



7-B- Dosages

- tous basés sur méthode colorimétrique (réaction colorée au spectrophotomètre).
- Anthraquinones libres étant inactives : ne doivent pas faire partie du dosage.
- Dosages des formes actives : formes combinées totales :



-Dosage physiologique (méth. de Loewe).

8- Emplois pharmaceutiques

Laxatifs - Remarque.

Ces médicaments sont des **laxatifs stimulants** ; ils stimulent l'évacuation intestinale. Préconisés dans le traitement de courte durée de la constipation occasionnelle.

Durée du traitement :

Ce traitement ne doit être pris que pendant une période courte (maximum **8 à 10 jours**).

Si l'effet du traitement est insuffisant, il ne faut pas augmenter la dose ni prolonger l'usage mais demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Voir la note aux fabricants, parue dans les "Cahiers de l'Agence" (avril 98) :

Elle distingue bien les laxatifs stimulants des laxatifs ayant un effet de lest.

Les conditions d'emploi précises pour les **laxatifs stimulants (à dérivés anthracéniques)** qui s'imposent à tout « public » de santé, donc au pharmacien également, y figurent :
doses unitaires, posologie maximale, limitation de la durée du traitement et contre-indication chez l'enfant.

le nombre de drogues et/ou de préparations limité à cinq, dont au maximum deux drogues ou préparations à dérivés anthracéniques.

- a) la "**maladie des laxatifs**" avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalies hydro-électrolytiques avec hypokaliémie ; elle est très rare ;
- b) une situation de "dépendance" avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage ; cette dépendance, de survenue variable selon les patients, peut se créer à l'insu du médecin.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association nécessitant des précautions d'emploi :

- **Digitaliques: l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques.** Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.

Drogues à Anthracénosides - Monographies

1- Les Rhamnacées

1-a- Bourdaine, *Rhamnus frangula* L. (= *Frangula alnus*, Miller)



bourdaine (feuille + fruit)



bourdaine (tige, lenticelles)

La drogue = l'**écorce desséchée de la tige et des branches**, Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 04/2011:0025. Déf. : Ecorce séchée, entière ou fragmentée, de la tige et des branches de *Rhamnus frangula* L. (*Frangula alnus* Miller). Teneur : au minimum **7,0 pour cent de glucofrangulines**, exprimées en glucofranguline A ($C_{27}H_{30}O_{14}$; M_r 578,5) (drogue desséchée).

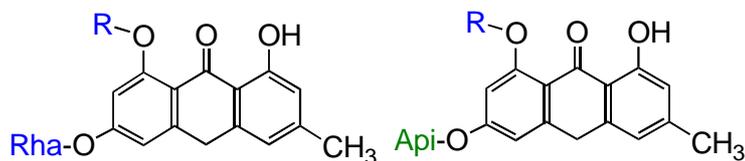
Récoltée à la floraison → fragments cintrés, presque plats ou enroulés. La surface externe, brun-gris ou brun foncé, est ridée longitudinalement et recouverte de lenticelles grisâtres, étirées transversalement. La face interne, d'un brun orangé à brun-rouge, est lisse ; elle se colore en rouge par addition d'alcalis. La cassure est courte, mais fibreuse au niveau de la face interne.

Bourdaine (extrait sec titré de), Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 07/2009:1214. Déf. : Extrait sec titré obtenu à partir de Bourdaine (0025). Teneur : **15,0 pour cent à 30,0 pour cent de glucofrangulines**, exprimées en glucofranguline A ($C_{27}H_{30}O_{14}$; M_r 578,5) (extrait desséché) ; la teneur mesurée ne s'écarte pas de plus de 10 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Composition chimique :

drogue fraîche :

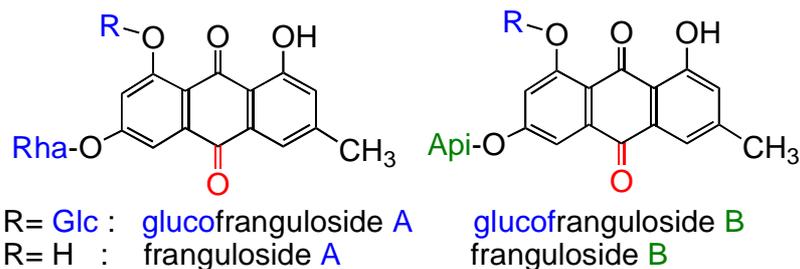
Monomères : **glucofrangularosides anthrones**



R= Glc : glucofrangularoside A glucofrangularoside B
R= H : frangularoside A frangularoside B

drogue sèche :

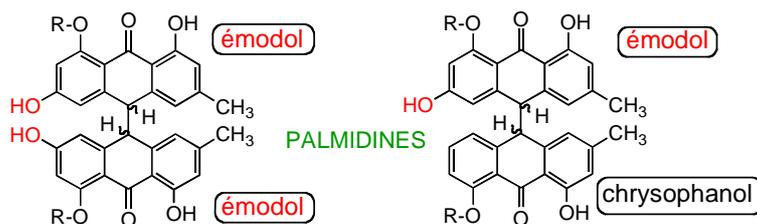
Monomères : **glucofrangulosides anthraquinones** (3 à 8%)



Dimères (palmidines) :

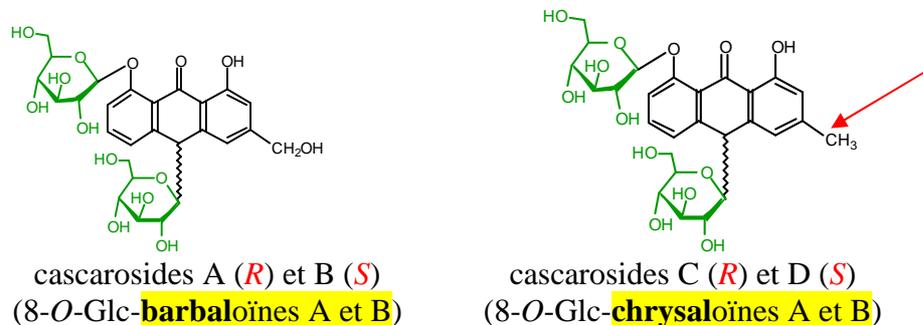
homodianthrones

hétérodianthrones



La drogue = l'**écorce desséchée de la tige et des branches**, récoltée à la floraison, fragments cintrés, presque plats ou enroulés. La surface externe, brun-gris ou brun foncé, est ridée longitudinalement et recouverte de lenticelles grisâtres, étirées transversalement. La face interne, d'un brun orangé à brun-rouge, est lisse ; elle se colore en rouge par addition d'alcalis. La cassure est courte, mais fibreuse au niveau de la face interne.

1-b Cascara, *Rhamnus purshianus* D.C. (*Frangula purshiana*) (DC) A. Gray ex JC Cooper



Extrait sec titré obtenu à partir de Cascara (0105) : Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 01/2008:1844. Déf. : Teneur : 90 pour cent à 110 pour cent de la teneur nominale en hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en cascarioside A (C₂₇H₃₂O₁₄ ; M_r 580,5), indiquée sur l'étiquette ; au minimum **60 pour cent des hétérosides hydroxyanthracéniques sont des cascariosides**, exprimés en cascarioside A. La teneur nominale en hétérosides hydroxyanthracéniques est comprise entre **8,0 pour cent et 25,0 pour cent m/m** (extrait desséché).

GRAINS DE VALS® □ (boldo, cascara, séné) :

INDICATIONS : Traitement de courte durée de la constipation occasionnelle de l'adulte.

PÉRISTALTINE® (Cascara, extrait)

INDICATIONS : Traitement symptomatique de la constipation. Le traitement doit être de courte durée (8 à 10 jours maximum).

CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, INTERACTIONS
Idem bourdaine.

2- Les Fabacées, Césalpiniacées

2-A- Séné de l'Inde (Séné de Tinnevely), *Cassia angustifolia* Vahl.

Fruit de Séné de l'Inde ou de Tinnevely : Ph. Eur., 7^{ème} Éd., **01/2008:0208, corrigé 6.0.**

Déf. : Fruit séché de *Cassia angustifolia* Vahl. *Teneur* : au minimum 2,2 pour cent d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en sennoside B ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).

2-B- Séné de Khartoum (Séné d'Alexandrie), *Cassia acutifolia* Del. (= *C. senna* L.)

Fruit de Séné de Khartoum ou d'Alexandrie : Ph. Eur., 7^{ème} Éd., **01/2008:0207, corrigé 6.0.**

Déf. : Fruit séché de *Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delile).

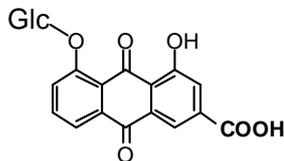
Teneur : minimum 3,4 pour cent d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en sennoside B ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).

Folioles séchées de Cassia : Ph. Eur., 7^{ème} Éd., **01/2008:0206, corrigé 6.0.** Déf. : Folioles séchées de *Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delile), connu sous le nom de séné d'Alexandrie ou de Khartoum ou de *Cassia angustifolia* Vahl, connu sous le nom de séné de l'Inde ou de Tinnevely, ou mélange des 2 espèces.

Teneur : au minimum 2,5 pour cent d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en sennoside B ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).

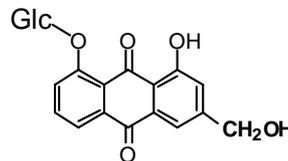
2 à 5% de PA dans la drogue sèche = folioles et/ou gousses (odeur faible mais caractéristique).

- 10% de 8-O-Glc de rhéine



8-O-glucoside de rhéine

- et d'aloé-émодол

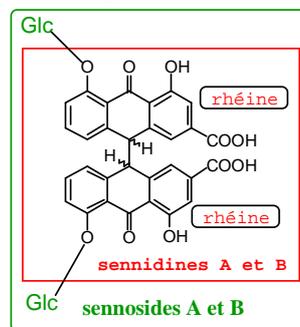


8-O-glucoside d'aloë-émодол

Ces glucosides d'antraquinones sont formés majoritairement lors du séchage à une temp. > 40°C (oxyd. chimique)

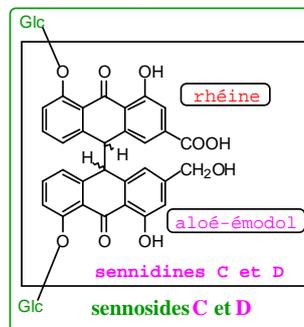
- 80 à 90% d'hétérosides de dianthrones :

symétriques :



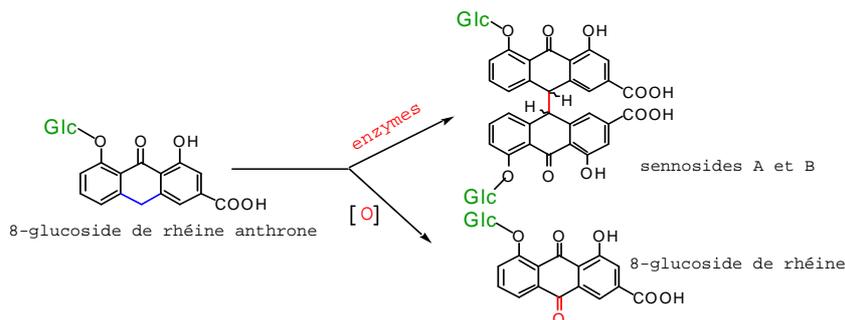
majoritaires

dissymétriques :



jusqu'à 40% dans folioles

Ces dianthrones sont formées lors d'une oxyd. enzymat. par séchage à une temp. < 40°C (voir plus haut) :



Mécanismes de transformation des PA, au séchage thermique ou à la conservation.

Liste des médicaments contenant la substance : **Séné**

AFRA tisane en sach

AGIOLAX granulé

ARKOGELULES SENE gél

ARKOLAX tisane

BOLDOFLORINE cp pelliculé

BOLDOFLORINE tisane en sach-dose

BOLDOFLORINE tisane en vrac

BORIBEL TISANE N°13 PURGATIVE tisane

GRAINS DE VALS cp pelliculé

HERBESAN INSTANTANE tisane en sach-dose

HERBESAN tisane en sach-dose

IDEOLAXYL cp enrobé

LAXILO gél

MEDIFLOR CONTRE LA CONSTIPATION PASSAGERE N°7

tisane

MODANE cp enrobé

MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA cp enrobé

OLIVALAX caps

SANTANE C6 tisane en sach-dose

SENOKOT cp pelliculé

SENOKOT granulé

TAMARINE gél

TAMARINE gelée orale

TISANE CISBEY tisane en sachet

TISANE DE TOURAINE tisane

TISANE DES FAMILLES tisane en sach-dose

TISANE FRANKLIN tisane

TISANE GARFIELD tisane en sach-dose

TISANE PROVENCALE N°1 tisane en sach

TISANE SVELTA tisane en sach-dose

VEGELAX cp enrobé

X-PREP pdre p sol buv

3- Les Xanthorrhéoacées (ex Liliacées)

3-A- Aloès du Cap, *Aloe ferox* Miller

Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 01/2008:0258, corrigé 6.0. Déf. : Suc concentré et séché provenant des feuilles de diverses espèces d'*Aloe*, principalement d'*Aloe ferox* Miller et de ses hybrides. **Teneur** : au **minimum 18,0 pour cent de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloine** (C₂₁H₂₂O₉ ; M_r 418,4) (drogue desséchée).

Aspect : masses brun foncé à reflets verdâtres, à cassure conchoïdale brillante, ou poudre brun-vert.

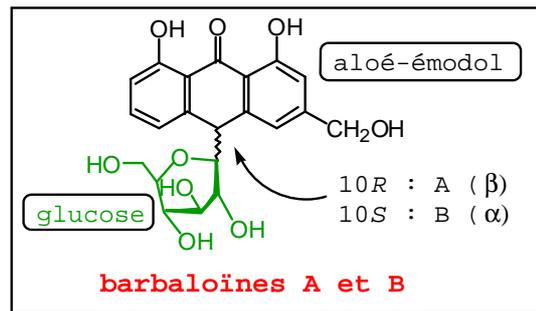
3-B- Aloès des Barbades, *Aloe barbadensis* (L.) Burm.

Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 01/2008:0257, corrigé 6.0. Déf. : Suc concentré et séché provenant des feuilles d'*Aloe barbadensis* Miller. **Teneur** : au minimum **28,0 pour cent de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloine** (C₂₁H₂₂O₉ ; M_r 418,4) (drogue desséchée).

Suc (drogue): 20 à 30% de C-glucosides (barbaloïnes).

Aspect : masses brun foncé, légèrement brillantes ou opaques, à cassure conchoïdale, ou poudre brune.

Solubilité : partiellement soluble dans l'eau bouillante et soluble à chaud dans l'éthanol à 96 pour cent.



Extrait sec titré d'Aloès : Ph. Eur., 7^{ème} Éd.,

01/2008:0259. Déf. : Extrait sec titré préparé à partir d'Aloès des Barbades ou d'Aloès du Cap ou d'un mélange des 2.

Teneur : 19,0 pour cent à 21,0 pour cent de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloïne (C₂₁H₂₂O₉ ; M_r 418,4) ajustée si nécessaire (extrait desséché).

Aspect : poudre brune ou brun-jaune.

Solubilité : assez soluble dans l'eau bouillante.

4- Les Polygonacées

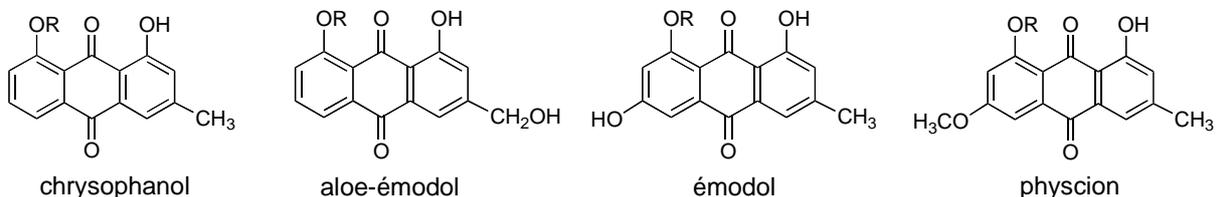
4-A- Rhubarbe de Chine, *Rheum officinale* H.Bn., *Rheum palmatum* L.

Rhubarbe : Ph. Eur., 7^{ème} Éd., 01/2008:0257, corrigé 6.0. Déf. : La rhubarbe est constituée par les organes souterrains entiers ou coupés, séchés de *Rheum palmatum* L. ou de *Rheum officinale* Baillon ou des hybrides des 2 espèces ou d'un mélange. Les organes souterrains sont souvent divisés ; ils sont dépourvus des éléments de tige et de la presque totalité de la partie corticale comportant de petites racines. La rhubarbe contient au **minimum 2,2 pour cent de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en rhéine** (C₁₅H₈O₆, M_r 284,2), calculé par rapport à la drogue desséchée.

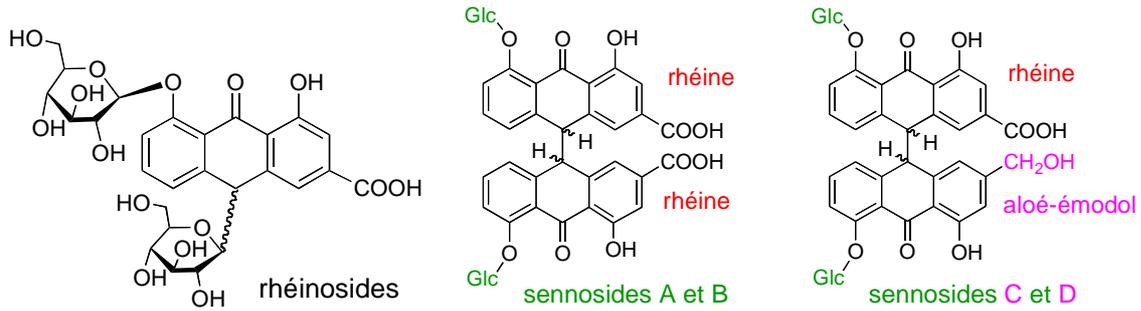
drogue sèche :

Le rhizome renferme **8 à 10% de PA : glucosides d'anthraquinones (3/4) + hétérodianthrones (1/4)**.

Les constituants majoritaires (60-80%) sont des O-hétérosides d'anthraquinones : glucosides de l'émодол, du physcion, de l'aloé-émодол, du chrysophanol.



Ils sont accompagnés de O,C-diglucosides de monomères (**rhéinosides A-B** et **C-D**) et dimères (**sennosides A-D**, en particulier). La teneur en formes oxydées est maximale l'été et presque nulle l'hiver.



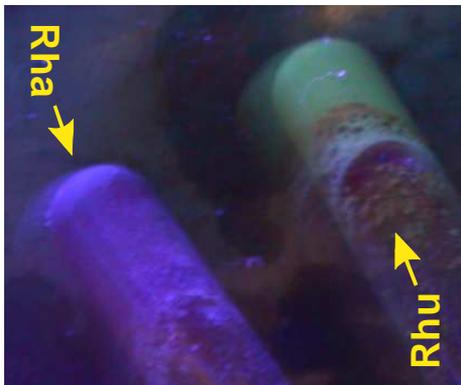
Pour être conforme, la drogue (les **organes souterrains entiers ou coupés, séchés** de *Rheum palmatum* L. ou de *Rheum officinale* Baillon ou des hybrides des deux espèces ou d'un mélange) doit contenir **au minimum 2,2%** en poids de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en **rhéine**, calculé par rapport à la drogue desséchée.

4-B- **Rhapontics**, *Rheum compactum* L. et *Rheum rhaponticum* L.

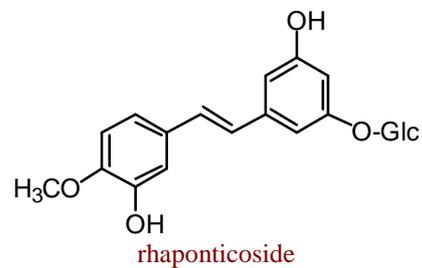
N'a qu'un usage en pharmacie vétérinaire. Ne doit pas être falsifiée par le rhapontic. Comparaison des 2 rhubarbes par fluorescence : observation sous lumière Ultraviolette :

Les extraits **sulfuriques** « **Rhu** » (Rhubarbe officinale) et « **Rha** » (Rhapontic), placés chacun dans un tube à essais :

- « **Rhu** » ne doit pas avoir de fluorescence **bleue**.
- « **Rha** » présente une **fluorescence bleue** « **sombre** » (**rhaponticoside**).



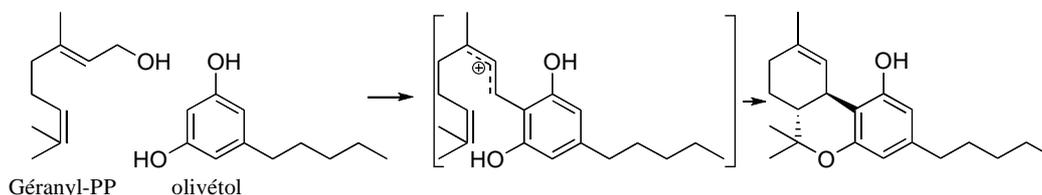
comparaison des extraits des 2 rhubarbes par fluorescence à 365 nm



Drogues à orcinols et phloroglucinols

1- Généralités, biogenèse

Origine mixte : terpénoïdes + polyphénol (voir p. 133 et p. 108).

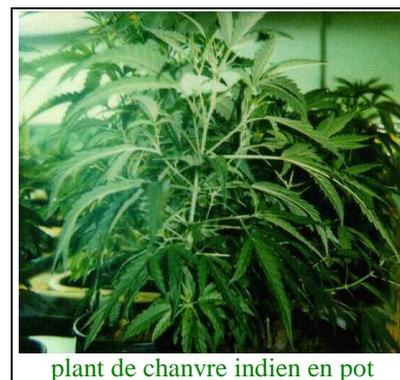


un terpénoïde + un alkylphénol → THC

Monographies des Drogues à Orcinols et phloroglucinols

1- Chanvre indien, *Cannabis sativa* L. Cannabacées

« dawamesk » = confiture épaisse
 interdit en F en 1958 ... emploi illicite ... dépénalisation (MILDT) ??

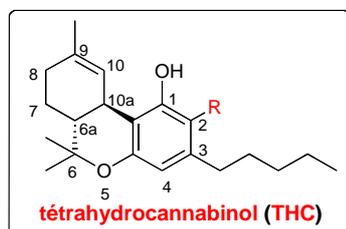


plant de chanvre indien en pot

Chanvre à fibres et chanvre à résine : Types :

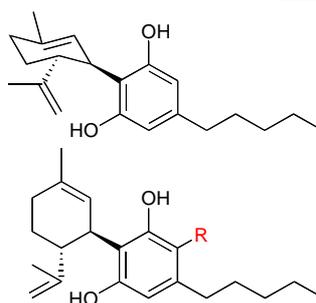
- à drogue : THC > 1% , pas CBD
- à fibres : < 0,1% THC et riche en CBD
- intermédiaire : forte teneurs en CBD et THC (méditerranéen)

Principes actifs :



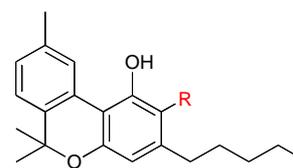
R = H : **tétrahydrocannabinol (THC)**

R = COOH : Ac. Δ8/Δ9-tétrahydrocannabinolique (THCA)



cannabidiol (CBD)

Ac. cannabidiolique (CBDA)



cannabinol (CBN)

Ac.cannabinolique (CBNA)

Chanvres à "drogue" et terminologies :

- marijuana (2-6% en THC) = kif, herbe, shitt, teuch, berch, diazoïque, bernaouy, ...

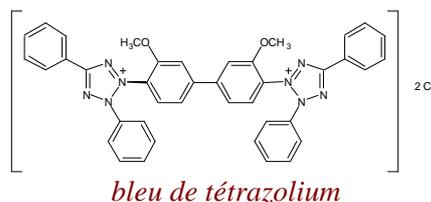
+ tabac = pétard, tarpet, « berch du pauvre » (avec miel)

Haschich (5-20% THC) = joint, (variétés « nederwiet » « super shunk »),

Huile de cannabis (>50 % THC)

Analyse en ccm :

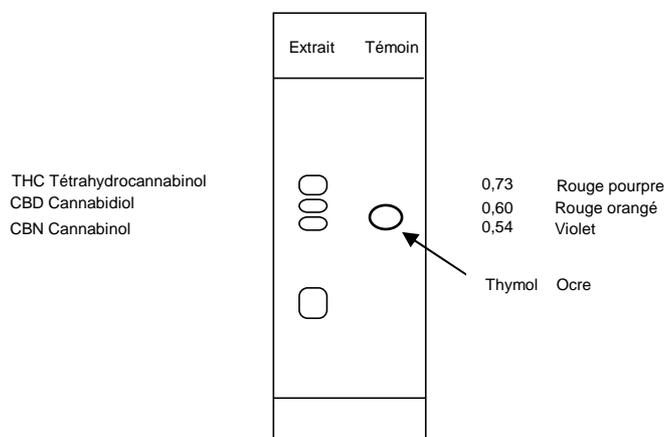
Extraire les cannabinoïdes par l'éther de pétrole.
 Employer un témoin de THC et/ou CBD.
 Si THC (pourpre) n'est pas disponible, utiliser le thymol (ocre) situé juste entre CBD (rouge-orangé) et CBN (violet).
 Développer dans un mélange hexane-dioxane (17 :3).
Révélation :



- Pulvériser le réactif au sel de Bleu solide B (di-*o*-anisidine tétrazolium) préparé juste avant l'emploi :

Sel de Bleu solide B	10 mg
Eau distillée	q.s.p. 10 mL

- Caractériser les taches fournies par le chanvre indien en notant leur couleur et leurs intensités relatives.



Chromatographie du chanvre indien

On peut ainsi déterminer le type de chanvre.

Retenir que les principes « actifs » (le THC) du chanvre indien ne sont pas des alcaloïdes (!) mais des « orcinols ».

Qu'il existe différents « types » de chanvre selon la proportion de THC

Chanvre à fibres et chanvre à résine, types :

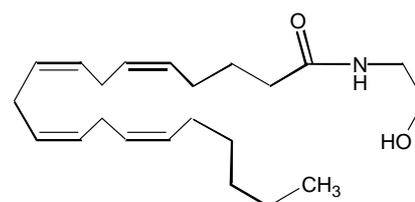
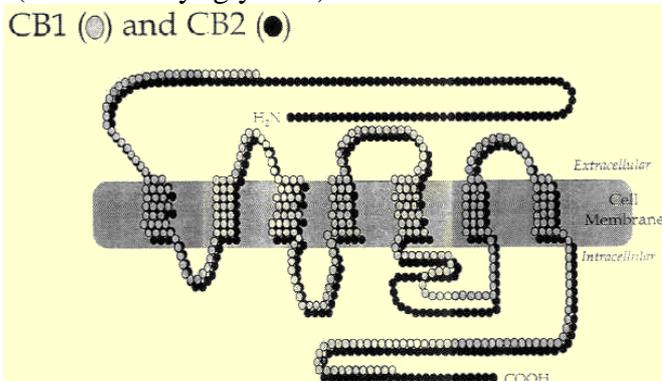
- à drogue : THC > 1% , pas de CBD
- à fibres : < 0,1% THC et >> CBD
- intermédiaire : forte teneurs en CBD et THC (méditerranéen)

Souvenez-vous qu'il est possible de réaliser « à l'officine » un test simple (analyse en ccm) pour trancher entre 2 variétés de chanvre !

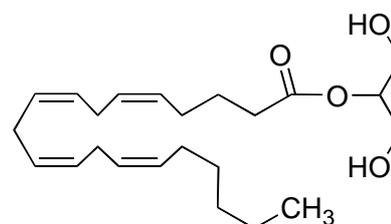
Et sachez enfin que les travaux récents sur cette drogue végétale ont permis de découvrir 2 **récepteurs du THC** (à l'anandamide = **CB1** et au (2-arachidonyl-glycérol) = **CB2**).

Récepteurs du THC :

de l'anandamide = **CB1**
 et du (2-arachidonyl-glycérol) = **CB2**.



anandamide



2-arachidonylglycérol (2-AG)

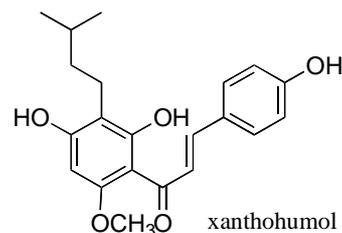
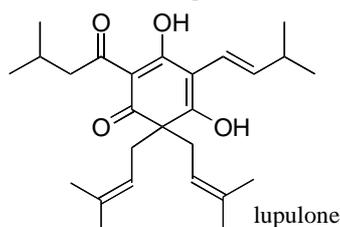
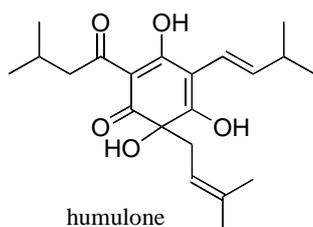
L'efficacité de dérivés du cannabis a été analysée dans la **douleur** : la douleur aiguë postopératoire, la douleur chronique non-cancéreuse et la **douleur cancéreuse**. Les résultats montrent que les dérivés du cannabis, administrés par voie intramusculaire ou orale, sont plus efficaces qu'un placebo mais ne sont pas plus efficaces que la codéine à une dose d'environ 60 à 120 mg par voie orale. Aucune étude n'a été réalisée avec le cannabis inhalé. Etant donné ce faible effet antalgique et le risque élevé d'effets indésirables tels sédation, somnolence, euphorie, dysphorie, dépression, hallucinations, vertiges, et hypotension artérielle, les auteurs concluent que les dérivés du cannabis n'ont pas de place dans le traitement de la douleur. Des études rigoureuses s'avèrent nécessaires pour préciser la place des dérivés du cannabis dans les affections spastiques et les douleurs neuropathiques.

2- Le Houblon

Houblon, Humulus lupulus, Cannabacées



houblon (tige fleurie)



Drogues à Terpénoïdes

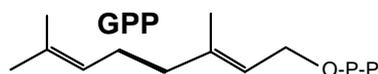
1- Généralités :

L'unité biogénétique (l'isoprène) se retrouve dans de très nombreuses molécules naturelles. Elle est due à cette entité électrophile, le « cation isoprénique » très réactif qui subit des attaques nucléophiles de noyaux aromatiques polyphénoliques, par exemple : coumarines et isoflavones prénylées, alc. indoloisopréniques,



2- Les principaux types de terpénoïdes :

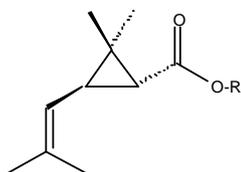
Monoterpènes réguliers et sesquiterpènes (GPP+FPP):



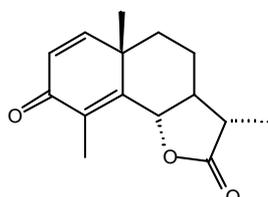
- Les Drogues à huiles essentielles.
- Les Drogues à oléorésines.
- Les Drogues à iridoïdes.

Monoterpènes irréguliers (GPP):

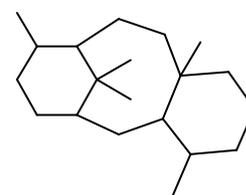
- Les Drogues à pyréthri-noïdes.



pyréthri-noïdes



sesquiterpènes lactones



diterpènes (taxanes)

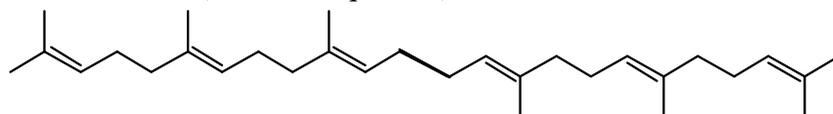
Sesquiterpènes (FPP):

- Les Drogues à sesquiterpènes lactones.

Diterpènes (GGPP):

- Les Drogues à diterpènes (taxanes).

Triterpènes et stéroïdes (2xFPP = squalène) :



Squalène

- Les Drogues à hétérosides cardiotoniques.
- Les Drogues à saponosides.

Drogues à huiles essentielles (monoterpènes et sesquiterpènes)

1- Définitions :

1-A- entraînement à la vapeur d'eau

1-B- expression des zestes.

2- Etat Naturel :

2-A- répartition

H. E. exclusives des Spermaphytes. Dans les familles des Conifères, Labiées, Myrtacées, Umbellifères, Lauracées, Rutacées et Composées.

2-B- localisation :

tous les organes.

Variations selon ceux-ci :

- fleurs : E. de Néoli bigarade
- feuilles : E. de petit grain bigarade
- zeste : E. de Curaçao bigarade

Structures histologiques :

- Cellules à E. : Lauracées
- poils sécréteurs : Pelargonium (stipité) ; Labiées (sessile)
- pôle sécrétrice : schizogène (Myrtacées), schizolysigène (Rutacées)
- canaux sécréteurs : Térébenthacées, Umbellifères, Composées

3- Fonction (rôle) des huiles essentielles dans la plante.

Volatilité + caractère odorant : éléments de communication chimique (pollinisation entomophile).

Moyen de défense contre prédateurs (micro-organismes, champignons, insectes, herbivores).

Rôle télétoxique (sur la germination des autres plantes).

Ces actions sont toutes favorisées par la localisation « périphérique » des éléments sécréteurs.

4- Propriétés physiques des huiles essentielles

Liquides à T° ordinaire.

Entraînaibles par vapeur d'eau.

Très rarement colorées (sauf azulènes).

Densité < H₂O (sauf girofle, cannelle).

Indice réfraction élevé.

Présence d'un pouvoir rotatoire.

Solubles dans alcools, éther, solv. organiques : liposolubles.

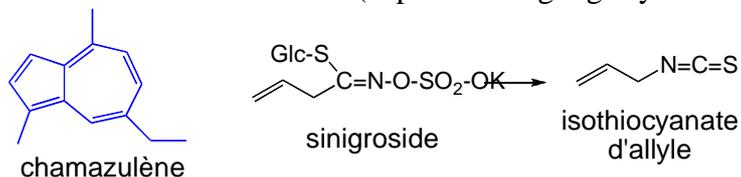
Peuvent conférer leur odeur à l'eau (→ eaux dist. arom.).

Altérables (conserv. limitée à 1 an).



5- Composition chimique des huiles essentielles :

Sont aussi appelés "essences", des produits qui n'existent pas dans le végétal, mais qui sont odorants et volatils. Ils proviennent de l'hydrolyse (enzymatique) de précurseurs qui survient lors de la cueillette ou du broyage. Ex : chez la matricaire et la moutarde (à partir de glucosynolate : sinigraside).

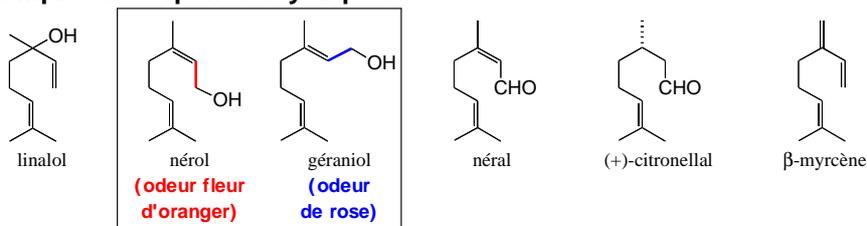


Mélanges complexes très variables de constituants provenant de deux séries biogénétiques : **mévalonates** (terpéniques) et **shikimates** (phénylpropane, « aromatiques »).

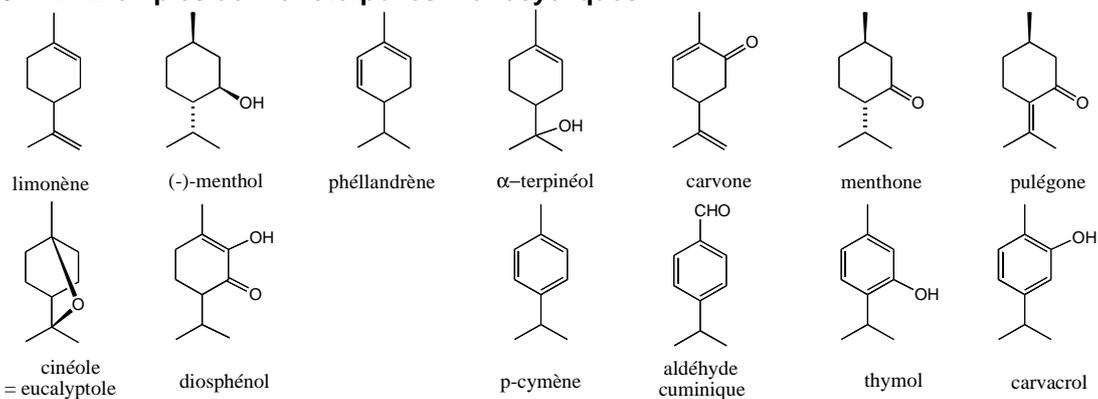
5-A- Série terpénique issue du mévalonate :

Que des composés volatils en C10 ou C15 (mode d'obtention) : carbures, alcools, éthers, esters, aldéhydes, phénols,... → Plus de 400 composés acycliques, mono- ou bi-cycliques.

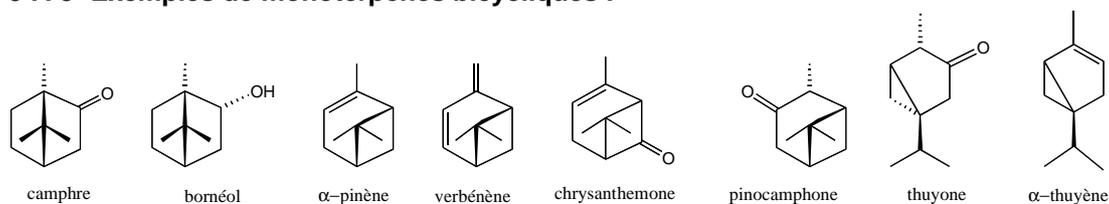
5-A-1- Exemples de terpènes acycliques :



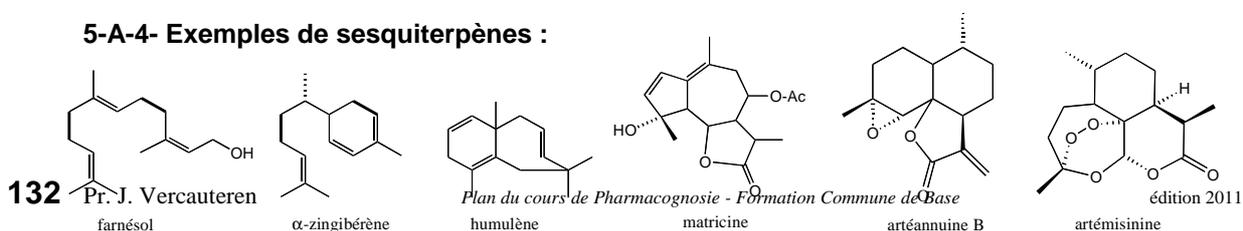
5-A-2- Exemples de monoterpènes monocycliques :



5-A-3- Exemples de monoterpènes bicycliques :



5-A-4- Exemples de sesquiterpènes :

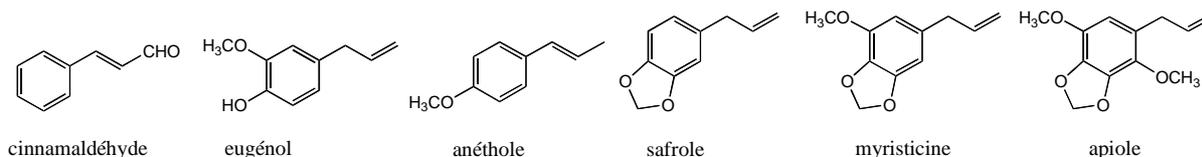


Composés des fractions « lourdes ». Les azulènes, instables, sont "anti-inflammatoires".

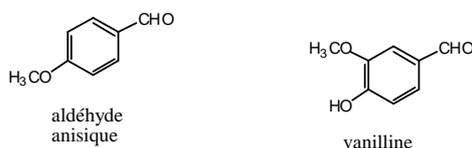
5-B. Série aromatique issue du shikimate :

5-B-1- Exemples de composés en C6-C3 :

Responsables des caractères organoleptiques des essences.



5-B-2- Exemples de composés en C6-C1 :



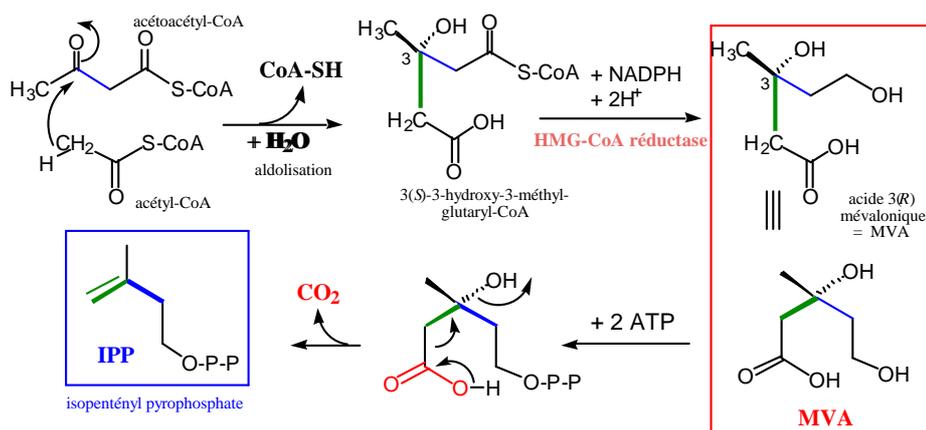
5-C- Biogenèse de la série terpénique :

Deux étapes essentielles :

- Formation de « l'isoprène activé »
- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 = prénylation

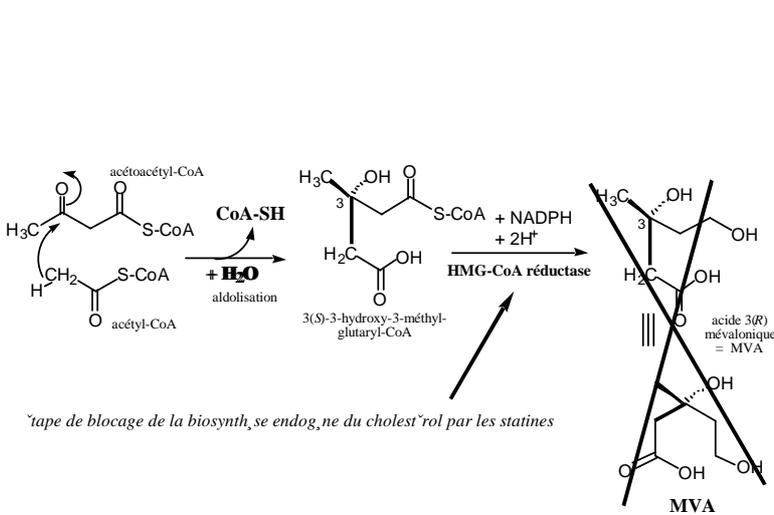
5-C-1. Formation de l'isoprène "activé" :

5-C-1-a- Voie du mévalonate :

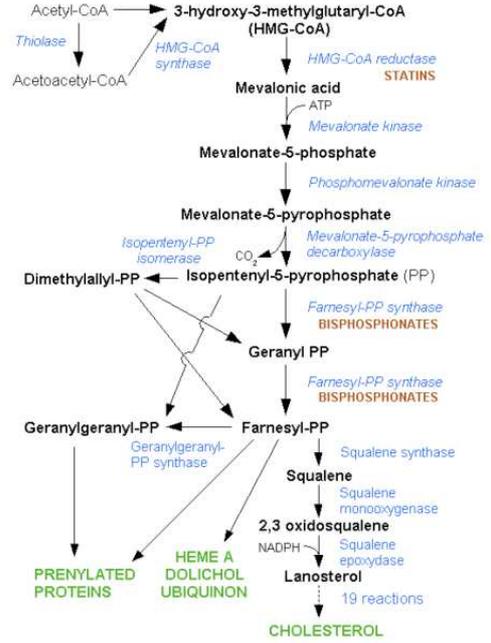


(bactéries ; algues ; plantes supérieures ; animaux)

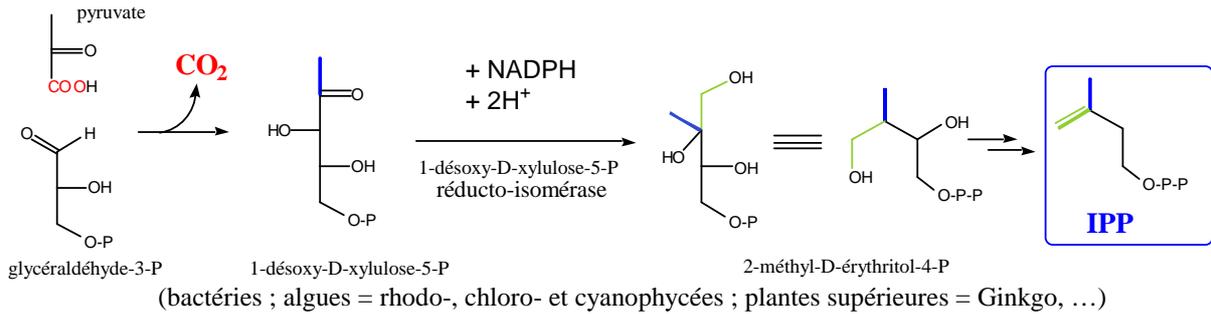
Cette biogenèse est l'occasion pour tout pharmacien de se rappeler à quelle étape stratégique, les hypocholestérolémiants (statines, ...) bloquent l'élaboration du cholestérol endogène (cellule hépatique) chez l'homme (puisque c'est par cette même voie que la cellule animale le synthétise !).



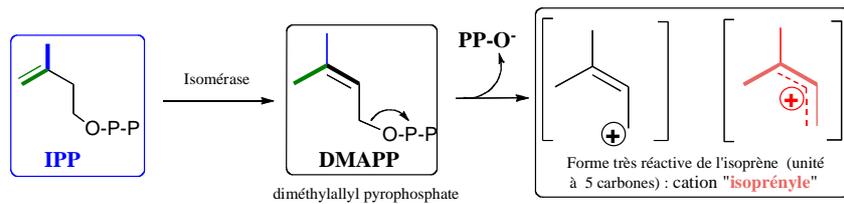
"tape de blocage de la biosynth, se endog, ne du cholest'rol par les statines"



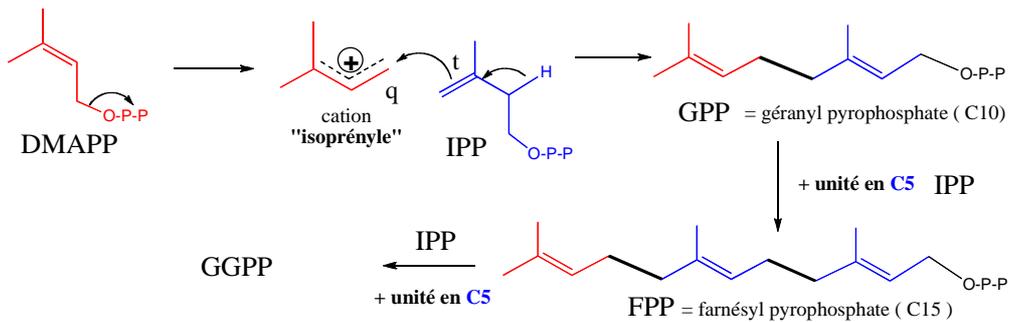
5-C-1-b- Autre voie "non-mevalonate pathway":



5-C-1-c- Ionisation en « isoprène activé » :

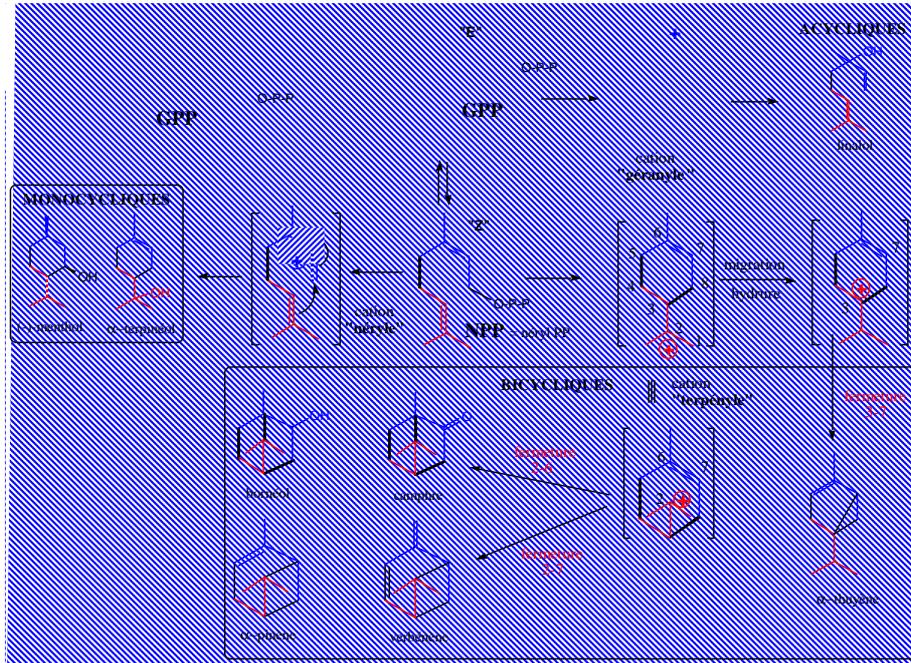


5-C-2- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 (prénylation).

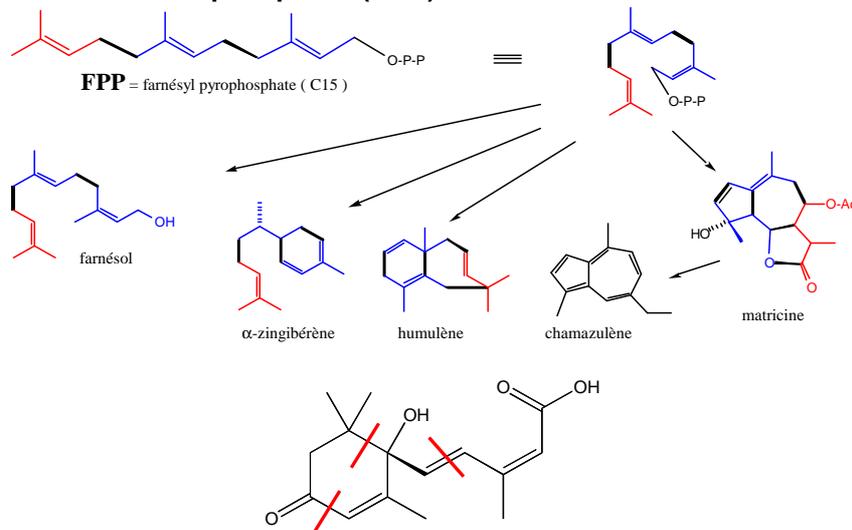


5-C-3 Formation des terpènes (C-10) :

- Acycliques, Monocycliques, Bicycliques



5-C-4- Formation des sesquiterpènes (C-15) :



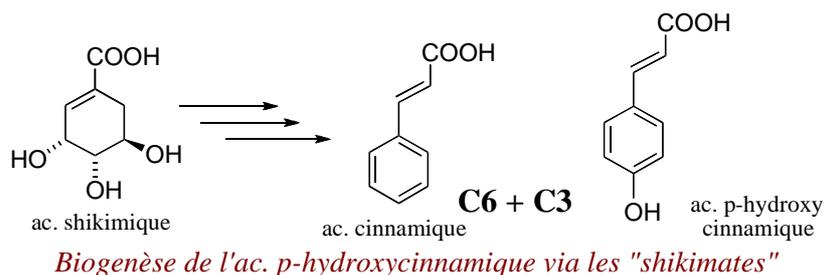
Ac. **abscissique** (phytohormone, intervenant dans la régulation de la dormance, de la germination et la fermeture des stomates chez les plantes)

Des travaux italiens publiés dans le PNAS (avril 2007) : « Abscisic acid is an endogenous cytokine in human granulocytes with cyclic ADP-ribose as second messenger » vient de montrer que l'acide abscissique est **présent aussi dans le règne animal** où il joue le rôle de **cytokine pro-inflammatoire**. Il stimule certaines fonctions des **granulocytes humains**, la phagocytose, la chimiotaxie, la production de radicaux libres par activation de voies de signalisation conduisant à une augmentation du calcium intracellulaire.

5-D- Biogenèse de la série aromatique (aromagenèse) :

Série du Phénylpropane (shikimates) : Formation de l'acide *parahydroxycinnamique*

(via l'ac. shikimique) : voie d'aromagenèse (voir p. 61).



5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles.

Les HE sont très complexes. On trouve cependant certaines constantes générales :

- La plupart des constituants sont « terpéniques » : seules quelques essences (cannelle, giroflin) renferment des « aromatiques » en majorité.
- Parmi les nombreux constituants (plus de 100 !), l'un d'eux domine : ex : l'essence d'anis = jusqu'à 95% d'anéthole. Il sert pour le contrôle en CPG.
- Pour une même espèce végétale, des variations chimiques importantes : 6 races spontanées de thym en France, en fonction du composé majoritaire : thymol, carvacrol, géraniol, linalol, terpinéol et thuyanol. D'où l'importance de l'origine, dans les prescriptions.
- La composition d'une HE varie assez fortement en fonction du milieu, de l'époque de végétation, du moment de la récolte dans le nyctémère : HE de menthe n'a pas la même composition selon qu'elle est récoltée le matin, à midi ou le soir !
- Enfin, elle varie aussi avec le temps de conservation (réactions de condensations, photochimiques ..., → les conserver en flacons bouchés, abri de la lumière. 1 an max.

6-Extraction :

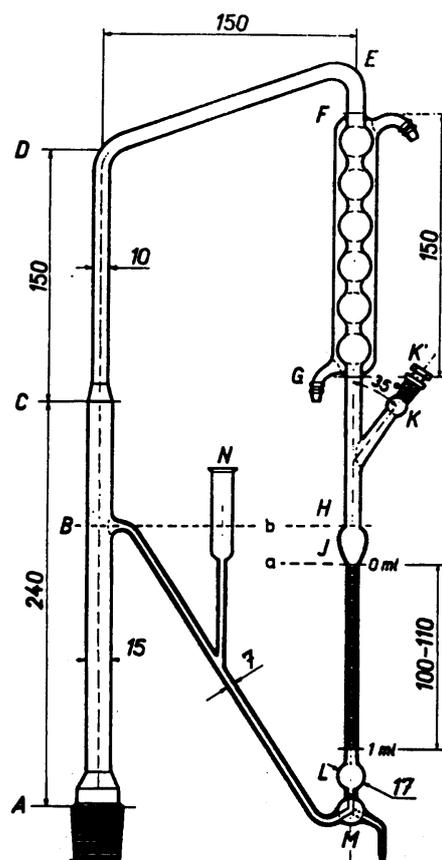
6-A- Distillation et entraînement par la vapeur d'eau.

Voir ci-contre l'appareil pour la détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales.

6-B- Expression à froid.

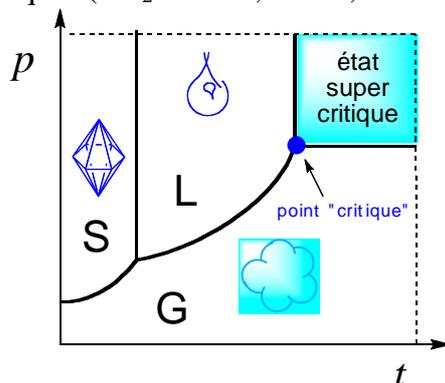
6-C- Autres méthodes industrielles :

- 6-C-a. "Essences concrètes" ou "concrètes".
- 6-C-b. les "Absolues".
- 6-C-c. Huiles essentielles "déterpénées".
- 6-C-d. Huiles essentielles "reconstituées".



Appareil Pharmacopée européenne

- 6-C-e. l'enfleurage (axonge, épuisé par alcool → "absolue")
- 6-C-f. Fluides supercritiques (CO₂ : P= 73,8 bars ; T= 31,1°C).



7- Caractérisation-Essais :

7-A- Essais sur les drogues.

- Botaniques, morphologiques, microscopiques (mise en évidence sur les coupes : Soudan III), dosage : selon Pharmacopée à partir de 5 à 50g.

7-B- Essais sur les huiles essentielles :

- Propriétés physiques : caractères organoleptiques (couleur, odeur), solubilités dans les alcools, densité, polarimétrie, indice réfraction, ccm, CPG/MS.
- Caractères chimiques : indices d'acide, d'esters, d'hydroxyle ; dosage d'un constituant majoritaire (anéthole dans essence de Badiane, ...).

8- Propriétés physiologiques des Huiles Essentielles :

8-A- Pouvoir antiseptique

- Sur bactéries pathogènes diverses, aussi bien, antibiorésistantes
- Sur champignons inférieurs (*Trychophyton*) et levures (*Candida*).

Mis à profit en usage **int.** : antiseptie des voies respiratoires (HE Pin, Eucalyptus, *Eucalyptus globulus*, Myrtacées), ou urinaires (HE Buchu, *Barosma betulina*, Rutacées), aussi bien qu'**ext.** : HE Giroflier (*Eugenia caryophyllata*, Myrtacées).

Les HE antiseptiques +++ : canelle, thym, girofle, lavande, eucalyptus.

8-B- Pouvoir irritant : propriétés **expectorantes**, **diurétiques**.

voie ext. : l'HE de Pin maritime est le type même d'essence irritante → augmentation de la microcirculation → rubéfaction → sensation de chaleur / anesthésie locale légère → nombreux embrocations, onguents, pommades, crèmes ou gels à base d'HE pour soulager entorses, courbatures, claquages, ...

voie int. : HE eucalyptus, de **pin** ou de **niaouli** (gomérol) : stimulent les cellules à mucus et augmentent les mouvements des cils de l'épithélium pulmonaire et bronchique. Au niveau rénal : HE de **genièvre** provoque une vasodilatation des capillaires → congestion → effet **diurétique** (danger : pouvoir irritant important → hématuries = usage limité).

8-C- Propriétés spasmolytiques, sédatives.

HE à **anéthole** (bcp d'ombellifères : coriandre, fenouil, anis vert) et HE des **menthes, verveine, thym** et **camomille** diminuent ou suppriment les spasmes gastro-intestinaux et augmentent sécrétions stomacales → **digestives, eupeptiques** et **stomachiques** → améliorent les symptômes associés d'ordre psychosomatiques (insomnies, ...).

Certaines ont un **tropisme neurovégétatif** (HE de lavande, de mélisse) : traitement de l'anxiété, de l'agitation = neurosédatifs légers.

8-D- Autres propriétés.

cholérétiques, cholagogues (sauges),
anti-inflammatoires, cicatrisants (lavande, romarin, arnica,...),
vermifuges (tanaïsie, chénopode, ...).

8-E- Toxicité :

a) lipophilie : traversent facilement les membranes (épiderme cutané, épithélium respiratoire en aérosol, ...). Ceci est favorable à l'administration du médicament. Mais ne pas négliger que ceci est aussi à l'origine d'un risque de concentration dans les structures du SNA et SNC (sphingosides) qui peuvent avoir des effets secondaires néfastes :

- Les E à anéthole (Badiane, Anis, ...) ont des actions convulsivantes ;
- Les HE à thuyone (Tanaïsie, Thuya, Absinthe, Sauges, ...) ou à pinocamphone (Hysope) sont psychoanaleptiques et à trop fortes doses → crises épileptiformes / tétaniformes avec troubles psychiques et sensoriels ! Proscrite.
- Les E à menthol : 2g de menthol peuvent être mortels par paralysie bulbaire chez l'homme. Chez l'enfant induisent un spasme de la glotte → asphyxie réflexe → proscrites si < 3ans.
- E de Sabine irritations sévères voies génito-urinaires et utérines.

b) "banalisation".

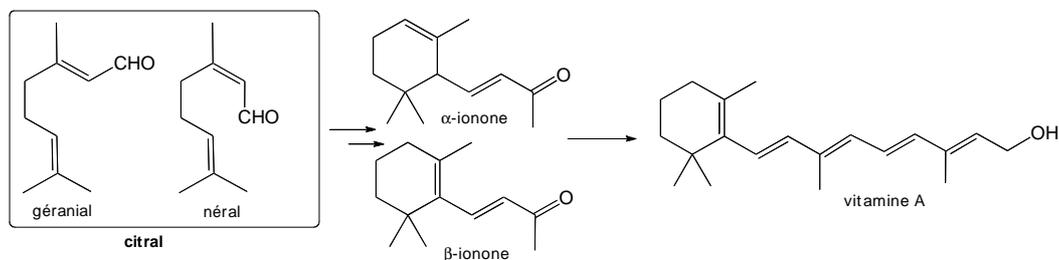
9- Emplois

9-A- En pharmacie :

9-A-1- Pour leurs propriétés physiologiques.

9-A-2- Source de Matières Premières.

Citral → synthèse des α - et β -ionones (précurseurs de la vitamine A) :

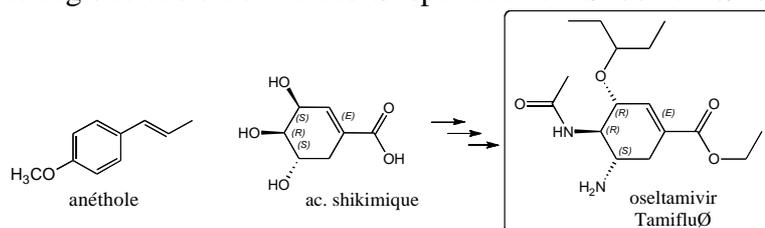


Les drogues à huiles essentielles - Monographies

Illiciacées :

• *Badianier de Chine, Illicium verum Hook. f.*

Badiane officinale. Drogue : Fruit = “**Anis étoilé**”, H.E. (5-10%) : **trans-anéthole** (80-90%). Délivrance réglementée : ordonnance médicale, mention au registre des ordonnances. Suspendue de **11/2001 à 10/2007**.



<http://www.mobot.org/MOBOT/Research/APWeb/> : Angiosperm Phylogeny Website. Version 9, June 2008

Le facteur limitant, selon Roche, dans la production de l'oseltamivir® est l'**acide shikimique**, dont la synthèse n'est pas réalisable de manière économique. Il est **isolé de l'anis étoilé (badiane de Chine)**, une épice ancienne. Bien que la plupart des organismes autotrophes soient capables de synthétiser cet acide, les quantités isolées sont très faibles. L'insuffisance en badiane de Chine est la raison principale du manque mondial de Tamiflu (en 2005). Elle est cultivée dans 4 provinces de Chine et récoltée de mars à mai. Elle l'est aussi dans la province du Lang Son, au Vietnam. L'acide shikimique est extrait des graines par un procédé en 10 étapes. Treize grammes d'anis étoilé donnent 1,3 grammes d'acide shikimique qui conduiront à 10 capsules de 75 mg de Tamiflu®. Plus de 90% de la récolte est utilisée par Roche pour produire l'oseltamivir®.

Des essais de production par d'autres procédés d'extraction de l'acide shikimique sont conduits actuellement. Une méthode alternative passe par la production par une bactérie GM. Mais d'autres sources potentielles d'**acide shikimique** sont proposées : le **liquidambar** (*Liquidambar orientalis*; voir p. 77) et le **ginkgo** voir p. **Erreur ! Signet non défini.** De plus, l'**acide quinique** (voir p. 61), issu de l'écorce du tronc de **Quinquina** (Congo Kinshasa ; voir p. 285), est une matière première alternative prometteuse pour la production de l'oseltamivir®.

AFSSAPS - mise à jour : 30 octobre 2007 :

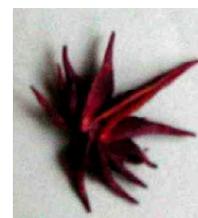
Badiane de Chine : levée de la décision de suspension

L'Afssaps vient de lever la mesure qui, depuis 2001, suspendait les produits contenant de la badiane de Chine sous forme de plantes pour tisane (vrac, sachet-dose) et de poudre de plante (gélules) disponibles en pharmacie, compte tenu du risque de confusion avec la badiane du Japon toxique. Ce risque peut être prévenu aujourd'hui en s'appuyant sur la monographie révisée de la badiane de Chine. □

Alerte du **26/11/2001** : Suspension de la mise sur le marché, de la délivrance et de l'utilisation de la BADIANE DE CHINE (plante médicinale)

L'Afssaps avait pris en **novembre 2001***, une mesure de suspension de la badiane (plante et poudre) en raison des conclusions d'investigations menées à la suite de **convulsions observées chez des adultes et des nourrissons ayant consommé des infusions de badiane aux Pays-Bas et en France**. Après analyse, il s'était avéré que la badiane de Chine avait été partiellement substituée par de la **badiane du Japon** (*Illicium religiosum* ou *Illicium anisatum*).

La **monographie** de la badiane de Chine** (pdf, 107ko) a depuis été révisée et le texte actualisé est entré en vigueur le 1er juillet 2006***. Les travaux de révision de la monographie de la Badiane, menés dans le cadre de la Pharmacopée européenne, permettent aujourd'hui d'éviter d'éventuelles substitutions de la badiane de Chine par d'autres espèces de badiane, notamment celle du **Japon**, grâce à une meilleure **description du fruit** et à la description d'une méthode d'analyse en laboratoire (par **chromatographie sur couche mince**). Dans la mesure où les méthodes d'analyse fondées sur cette monographie permettent de



Badiane du Japon
(toxique)



Badiane de Chine
(anis étoilé)

différencier la badiane de Chine et celle du Japon, l'Affsaps a levé la suspension portant sur la mise sur le marché, la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques, de la badiane de Chine sous forme de plante pour tisane (vrac, sachets-dose) et de poudre mise en forme pharmaceutique destinée à la voie orale.

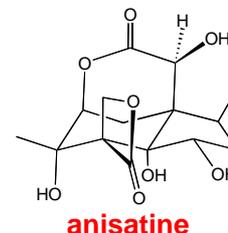
* JORF du 4 décembre 2001 p.19287.

** Une monographie de la Pharmacopée est le document regroupant l'ensemble des critères qui permettent d'assurer la qualité optimale d'un produit. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

*** *addendum* à la cinquième édition de la Pharmacopée européenne, intitulé « Addendum 5.5 » et portant la mention « 07/2006 » - Arrêté du 13 juin 2006 portant additif n°73 à la Pharmacopée, JORF du 22 juin 2006.

• **Shikimi, *Illicium anisatum* (*I. religiosum*, *I. japonicum*), *Illiciacées***
ou « anis étoilé du Japon », **très toxique !** (voir alertes AFSSAPS, ci-dessus).

Il contient de l'**anisatine**, une **sesquiterpène lactone**, (voir p. 163) responsable d'**inflammation sévère des reins, des tractus urinaire et digestif**, aussi bien que du **système nerveux central**.



Lauracées :

• **Camphrier du Japon, *Cinnamomum camphora* = *Camphora officinarum*,**
Ph. Eur. VI^{ème} éd..

Bois, 2 à 3% HE à camphre + safrole.



camphre (Ph. Eur. VI^{ème} éd.) :

Actions physio. : excitant SNC (+++ c. respiratoires et cardiaques). Antiseptique respiratoire. Traitement d'appoint à visée décongestionnante au cours des affections respiratoires banales (rhume, toux, bronchite simple et trachéite).

Traitement local d'appoint : douleurs d'origine musculaire et tendino-ligamentaire de l'adulte.

Usages : camphre synthétique = parasiticide

u. ext. : révulsif (alcool camphré à 10%) sur douleurs rhumatismales, contusions.

u. int. : antiseptique pulmonaire (*per os*). Analeptique cardiorespiratoire d'urgence (en IM).

Liste des médicaments contenant la substance : **Camphre**

ACTIVOX pom
BAUME SAINT BERNARD crème
BI-QUI-NOL suppos ad
BI-QUI-NOL suppos enf
CAMPHRICE DU CANADA 4 % bâton p appl loc
CREME DE DALIBOUR COOPER crème
EPHYDROL sol p appl loc
EPHYDROL sol p appl loc en fl press
EUCALYPTINE suppos ad
EUVANOL SPRAY sol p pulv nasal
FLUBILAR 200 mg/5 ml sol buv
HUMEX FOURNIER tampon imprég p inhal p fumig
IBIS crème
INONGAN crème

LUMBALGINE crème
NEO-CODION cp enr
NEO-CODION sirop ad
NEO-CODION sirop enf
PAPS pdre p appl loc
PARADENTOSE FLUID sol p us dent
PARADENTOSE-PASTE pâte p us dent
PAREGORIQUE LAFRAN cp
PASTILLES MEDICINALES VICKS MENTHOL EUCALYPTUS past à sucer
VICKS INHALER tampon imprég p inhal p fumig
VICKS VAPORUB pom
YSOL 206 shampooing
EPHYDROL crème

• **Cannelier de Ceylan, *Cinnamomum zeylanicum* Nees,**

Drogue : Ecorces, (H.E. (2%) plus dense que eau), cinnamaldéhyde (70-80%).

Propriétés toniques et stomachiques.

HE : → **teinture d'opium safranée**.

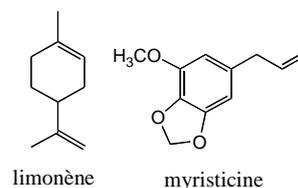


Cannelier

Myristicacées :

- **Muscadier, Myristica fragrans Houtt.**,

Drogue : Graine sans son tégument = “noix de muscade” = macis.
10-15% H.E. : limonène + myristicine.



Rutacées (= Aurantiées) :

- **Oranger amer = Bigaradier, Citrus aurantium L., var. amara Link**

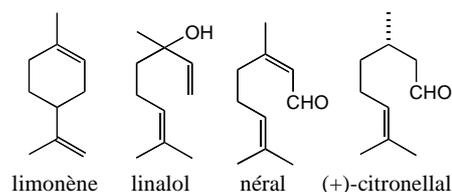
(Ph. X),

Drogues : Feuilles, Fleur, Ecorces du fruit :→ H.E. >2%,
(+)-linalol et son acétate, (+)-limonène.

Albedo : hespéridoside (voir citro-flavonoïdes, p. 92)

- **Oranger doux, Citrus aurantium, var. dulcis**

Drogue : Zeste du fruit frais, limonène (95%).



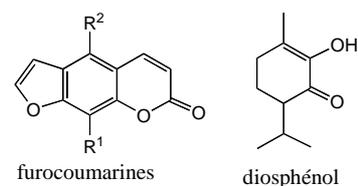
- **Citronnier, Citrus limonum L. = Citrus medica,**

Zeste du fruit frais. (+)-limonène + citral + citronellal.

- **Bergamotier, Citrus limetta, var. bergamia**

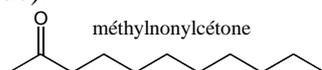
Drogue : Fruit = “bergamotte”

Eau de Cologne (bergaptène = furocoumarine)



- **Rue fétide, Ruta graveolens L.,**

Plante fleurie (Liste I) : méthylnonylcétone. Plante à sève
allergisante par temps chaud et ensoleillé (brûlures).
Rutine (= rutoside).

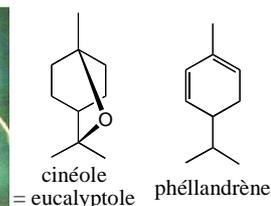
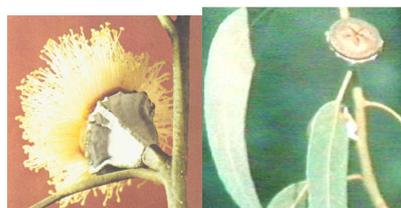


Myrtacées :

- **Eucalyptus (“gommier bleu”),**

Eucalyptus globulus Labill.,

Drogue : Feuilles séchées (Ph. X),
eucalyptole + phéllandrène

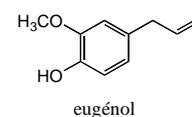


- **Niaouli, Melaleuca quinquenervia (Cav.) S.T. Blake,**

Feuilles, Essence de Niaouli, essence rectifiée = “goménol”, eucalyptole.

- **Giroflier, Eugenia caryophyllata = Syzygium aromaticum (L.) Merr. et Perry,**

Drogue : Bouton floral = “Clou de girofle”, H.E. (→ 20%; plus dense que
l’eau), eugénol (70-80%) + ses acétates.



Apiacées (Ombellifères) :

•Anis vert, *Pimpinella anisum L.*,

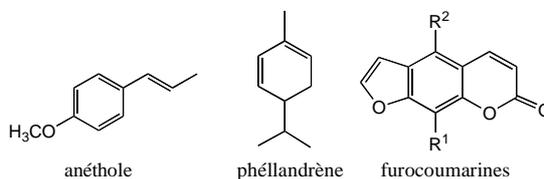
Droque : Fruit, > 20 ml/kg H.E. (Ph. Eur. 7^{ème} Éd.), proche de l'H.E. de Badiane (trans-anéthole) : antibactérienne et antifongique *in vitro* ; antispasmodique, bronchodilatatrice et stimulante des sécrétions bronchiques (*in vivo*). Peu toxique (2-3g/kg) car *E*-anéthole (DL50 = 0,1 g/kg pour le *cis*-anéthole !)

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles digestifs (ballonnements épigastriques, dyspepsies, ...) et celui de leurs douleurs associées.

→ élixir parégorique.



graines d'anis vert

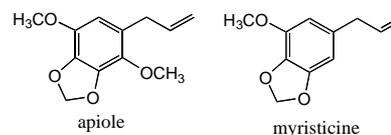


•Fenouil, *Foeniculum vulgare Miller*,

Droque : Fruit, trans-anéthole.

•Persil, *Petroselinum sativum L.*,

Feuille, Racine, Fruit. Allemand : apiole ; Français : myristicine.



•Carvi, *Carum carvi L.*,

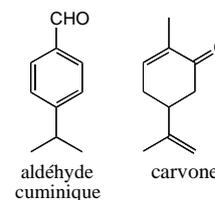
Fruit, carvone.

•Cumin, *Cuminum cyminum L.*,

= « faux anis ». Fruit, aldéhyde cumminique.

•Coriandre, *Coriandrum sativum L.*,

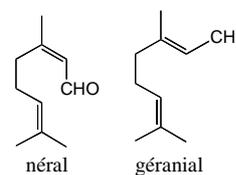
linalol.



Verbénacées :

•Verveine odorante, *Lippia citriodora H.B. et K.*,

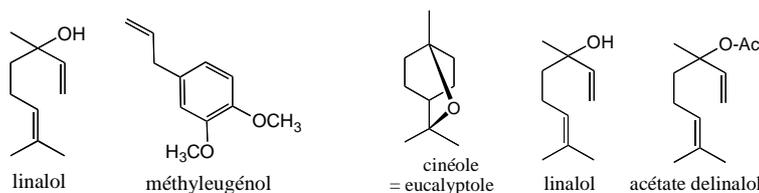
Droque : Feuille, H.E. (> 0,4%) : citral.



Labiées :

•Lavande vraie, *Lavandula vera DC. ou angustifolia Miller*,

Droque : Sommité fleurie séchée; H.E. : (Ph. X), linalol (25 à 38%) + son acétate (25 à 45%) par CPG.



• **Lavande aspic, *L. latifolia* (L.f.) Medikus ou *spica auct., non L.*;**

H.E. : (Ph. X), cinéole (20-35%) + camphre (8-20%) + linalol (25-50%) + acétate de linalyle (< 3%).

• **Basilic, *Ocimum basilicum* L.,**

Drogue : feuille séchée (Ph. X), estragole (→ 80%) pour chimiotype principal (Réunion, Comores); linalol ou méthyl-eugénol autres chimiotypes (Europe du sud).

• **Sauges, *Salvia* sp. :**

- **Sauge officinale, *S. officinalis* L.,**

Drogue : feuilles séchées

- **Sauge d'Espagne, *S. lavandulifolia* Vahl.,**

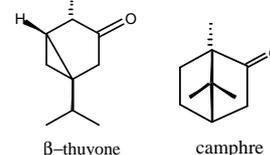
Drogue : feuilles séchées + H.E. (Ph. X) (1-2,5%) : camphre, cinéole abondants mais < 0,5% de thuyones (norme Ph. X).

- **Sauge sclarée, *S. sclarea* L.**

Drogue : feuilles. Flavonoïdes (1-3%), ac. phénols (ac. rosmarinique) et triterpènes (ac. ursolique),
H.E. (1-2,5%) : camphre, cinéole et cétones monoterpéniques bicycliques : α - et β -thuyone = (-) et (+)-thuyone (60%) !!!



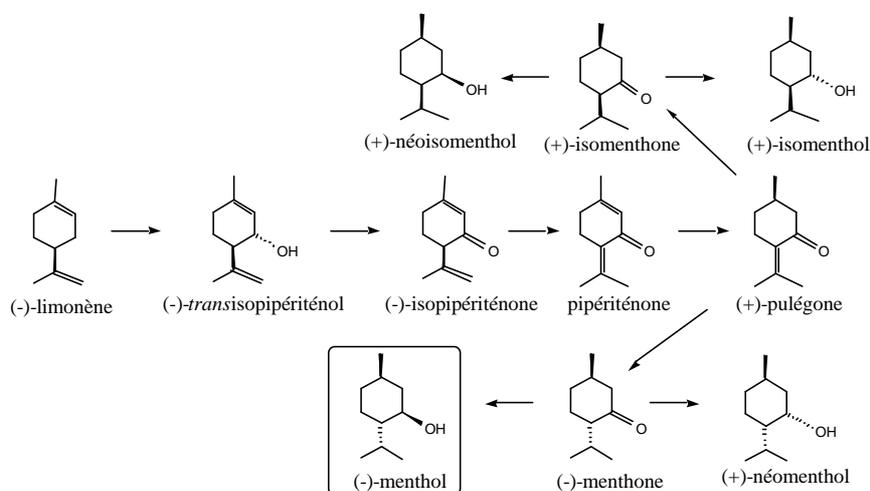
S. officinalis



• **Menthes :**

- ***M. poivrée, Mentha x piperata* (Ph. X = hybride *M. aquatica* L. et *M. spicata* L.),**

Drogue : Tige fleurie et feuilles : bcp de flavones, triterpènes + caroténoïdes, H.E. ("peppermint oil" 1 à 3%) : (-)-menthol (> 44%)+ (-)-menthone (15 à 32%).



Filiations biogénétiques des composés aromatiques chez les menthes.

-*M. verte* = *M. crépue* = *M. douce*, *M. viridis* = *M. spicata* L.,
H.E. : ("spearmint oil") : carvone (55-67%)

-*M. des champs*, *M. arvensis* L.,
H.E. ("cornmint oil") : (-)-menthol (30-45%).

-*M. pouliot*, *M. pulegium* L.,
H.E. ("pennyroyal oil") : pulégone (> 80% dérivés carbonylés).

•*Mélisse (citronelle)*, *Melissa officinalis* L.,
Droge : Feuilles séchées (Ph. X) : acides phénols (rosmarinique), flavonoïdes, hétérosides de terpènes; H.E. (0,05%) : aldéhydes (citral, citronellal)

•*Marjolaine*, *Origanum majorana* L.,
Droge : Feuille + Sommité fleurie, H.E. (1-3%) : α -terpinéol, terpin-1-én-4ol.

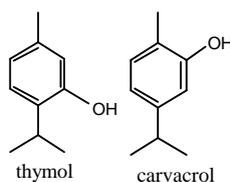
•*Origans : ou Marjolaine sauvage*, *Origanum vulgare* L.,
Droge : Sommité fleurie, thymol + carvacrol.

•*Thyms : commun*, *Thymus vulgaris* L.,
Droge : Tiges fleuries (Ph. X; H.E. > 1,5%), 6 chimiotypes en F ;
thymol, carvacrol et leurs glucosides \rightarrow odeur caractéristique du thymol. Cholérétiques, cicatrisants, antiseptiques.



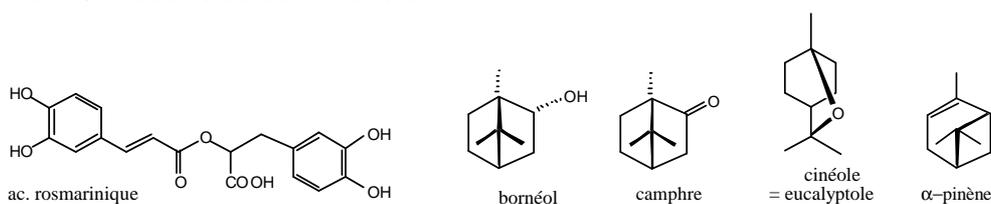
Thymus vulgaris

•*Serpolet*, *T. serpyllum* L.,
Droge : Tiges fleuries ; thymol, carvacrol.



•*Romarin*, *Rosmarinus officinalis* L.,

Droge : Sommité fleurie (Ph. X) : ac. phénols (acide rosmarinique) : cholagogue et cholérétique ; H.E. : bornéol + camphre (15-25%), cinéole (15-30%), α -pinène (30%) : cicatrisante et stimulante du cuir chevelu.



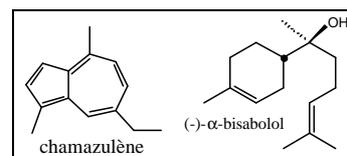
•*Hysope*, *Hyssopus officinalis* L.,

Droge : Feuille + Sommité fleurie, (droge = polyphénols (ac. rosmarinique) : antiseptique, stimulante ; H.E. = **pinocamphone**, isopinocamphone : stimulante, expectorante, antitussif mais convulsivante **neurotoxique**).

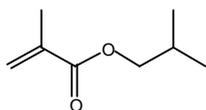


Composées = Astéracées :

•**Matricaire = Camomille allemande, *Matricaria recucita*, *Chamomilla recucita*** (L.) Rauschert (Ph. Eur., 7^{ème} Ed.), Drogue : Capitule floral (réceptacle creux) fleurs du centre sont jaunes et les ext. Blanches ; H.E. = 0,8%, riche chamazulène → bleu foncé, bisabolol (sesquiterpène). Stomachique, diurétique. Us. Ext. : antiinflammatoire, anti-rhumatismale, cicatrisante, et décocté pour éclaircir les cheveux.

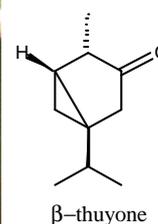


•**Camomille romaine, *Chamaemelum nobile* (L.) All.**, Drogue : Capitule floral, (Ph. Eur., 7^{ème} Ed.), Drogue : Capitule floral (réceptacle conique, plein) fleurs sont toutes blanches ; H.E. = 1%, esters angéliques, méthylacryliques d'alcools butylique, isoamylique ; peu de chamazulène → bleu clair ; + polyphénols (ac. caféique, flavones = glucosides de apigénol et lutéolol ; voir p. 89).. Stomachique, antispasmodique, tonique amer. Us. Ext. : HE anti-rhumatismale (entre dans la préparation des Vermouths).



camomille romaine

•**Armoise, *Artemisia vulgaris* L.**, Drogue :Feuille + Sommités fleuries, (Ph. F., X^{ème} Ed.), cinéole + **thuyone**. Antispasmodique et emménagogue.



armoise (feuille et inflorescence)

•**Absinthe, *Artemisia absinthium* L.**, Drogue : Feuilles + Sommités fleuries, (Ph. Eur., 7^{ème} Ed.), azulène + **thuyone**. Appétitive, emménagogue et vulnérable. Toxique pour le SNC.

Drogues à oléorésines

1-Définitions

- **Oléo-résines** : produits de consistance molle ou semi-liquide ; mélanges d'H.E. et de résines (térébenthines, « baumes » du Canada) ;
- **gommes-résines** et gomme-oléorésines : exsudats résineux + gommes (**Encens** = oliban, opopanax, **myrrhe**, galbanum)
- **baumes** : Oléo-résines particulières (présence de composants benzoïques et cinnamiques).
- **résines** : résidus de distillation d'oléorésines naturelles (la part non volatile) : « résine de chanvre, de Jalap, ... »

2-Etat naturel

- oléo-résines : Conifères + dicotylédones : Anacardiacees (**mastic** des Pistachiers), Burséracées (**élémi de Manille** → savonnerie), Diptérocarpacées (**gurjum** : fixateurs en parfumerie = guiazulène).
- gommes-résines : Burséracées, Apiacées (Ombellifères).
- Térébenthines : spécifiques des Pinacées.

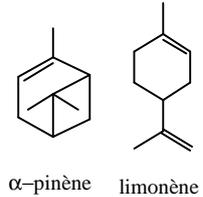
3-Emplois

- En pharmacie (voir monographies).
- Industriels (voir monographies).

Drogues à oléo-résines - Monographies

Conifères à oléo-résines

- Pins, *Pinus* sp. Pinacées.



Pin maritime = *P. des Landes*, *P. pinaster* Aiton = *P. maritima* Lam.),

→ essence de térébenthine (Voir aussi « drogues à tanins », p. 105).

- 1) gemmage : traditionnel (H_2SO_4) : résine brute hydrodistillée → essence de térébenthine (« gum turpentine ») + colophane (« gum rosin »).
- 2) industrie du bois : résidus = souches, lavées broyées extraites par solvant organique : distillation → dipentène, "huile de pin", térébenthine de bois (« wood turpentine ») + colophane de bois (« wood rosin »).
- 3) industrie du bois : utilisation pour la pâte à papier. Procédé Kraft (cuisson au sulfate) → essence de térébenthine de sulfate. Les eaux résiduelles → l'huile de pin brute (« tall-oil ») → acides gras + bêta sitostérol et colophane (« tall-oil rosin »).

Emplois : térébenthine = modificateur des sécrétions bronchiques et expectorant, rubéfiant par voie externe.

Autres "huiles" issues des Conifères

- *Pin Sylvestre*, *Pinus sylvestris* L., Pinacées,

Drogue : Bourgeons des feuilles ou "aiguilles" (Ph. X). pinènes + limonène.

- *Cyprès (cônes)*, *Cupressus sempervirens* L., Cupressacées.

- *Genévrier*, *Juniperus communis* L., Cupressacées.

Drogue : "Baie" (Ph. X) : H.E. (2%) à pinènes (80%). → le gin.

- *Juniperus oxycedrus* L., Cupressacées

Drogue : → huile (ou "goudron") de cade.

- *Sabine*, *Juniperus sabina* L., Cupressacées

Drogue : → huile toxique.

Cyprès
(fruits = galbules)

Drogues à Iridoïdes

1- Définition.

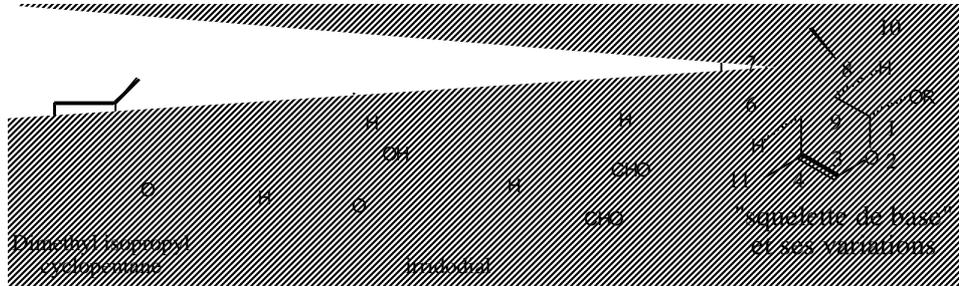
2- Etat naturel – Répartition

Insectes (fourmis australiennes : *Iridomirmex*), Dicotylédones : Gentianales, Lamiales, Scrophulariales.

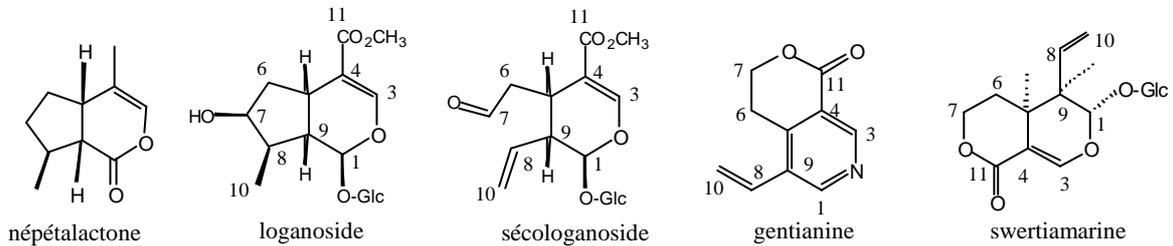
Familles riches en hétérosides d'iridoïdes : Oléacées, Loganiacées, Apocynacées et Rubiacées (*Asperula odorata*).

3- Structures de base :

- squelette de base - variations –

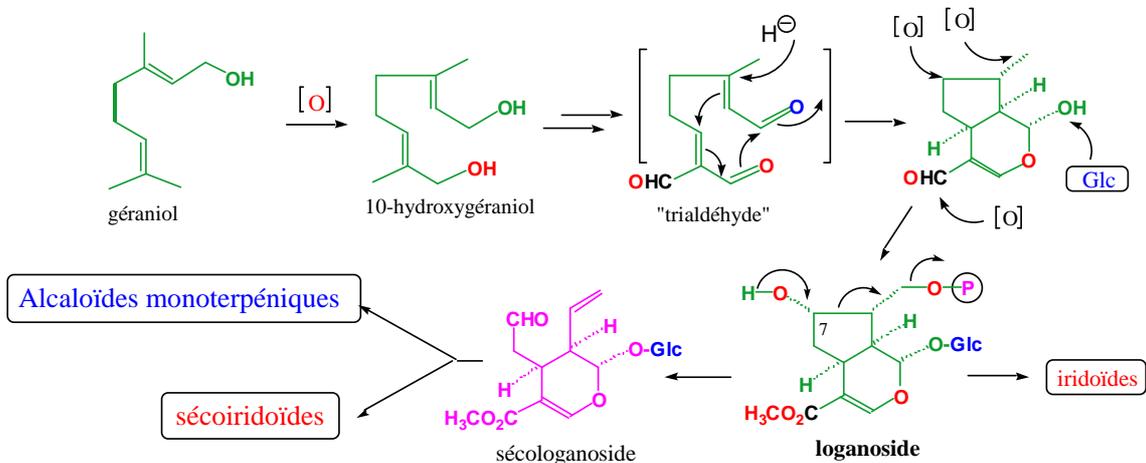


- iridoïdes – sécoiridoïdes - artéfacts

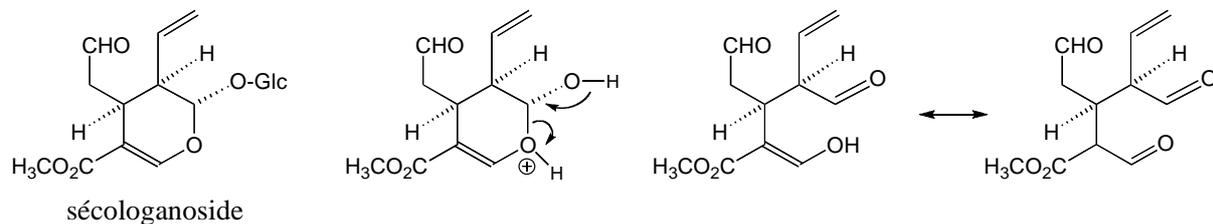


4- Biogenèse :

loganoside → iridoïdes vrais ; sécologanoside → sécoiridoïdes

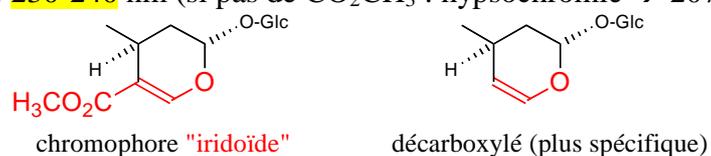


Importance du **sécologanoside** → pivot biogénétique, précurseur de plusieurs catégories d'alcaloïdes.



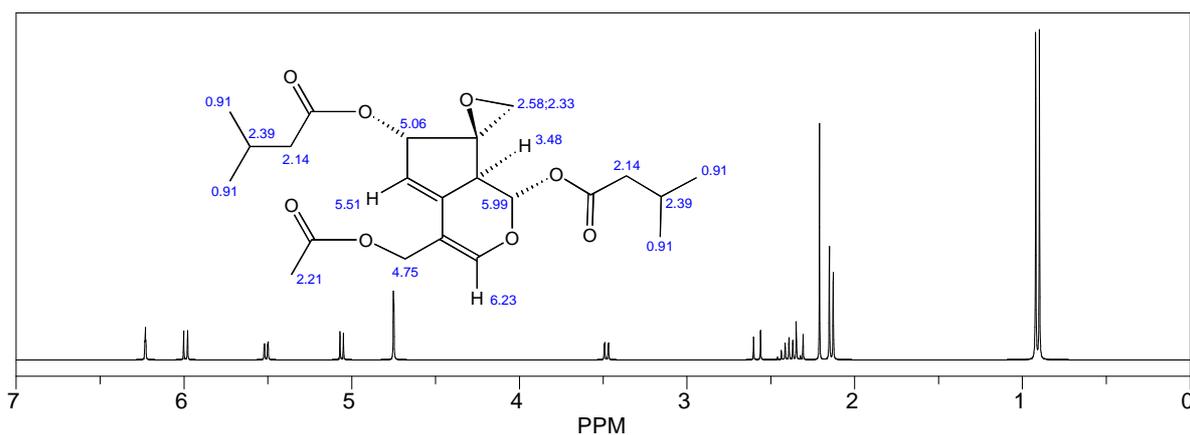
5- Caractérisation - Essais :

- Spectre U.V. : **230-240** nm (si pas de CO₂CH₃ : hypsochromie → 207-210 nm)

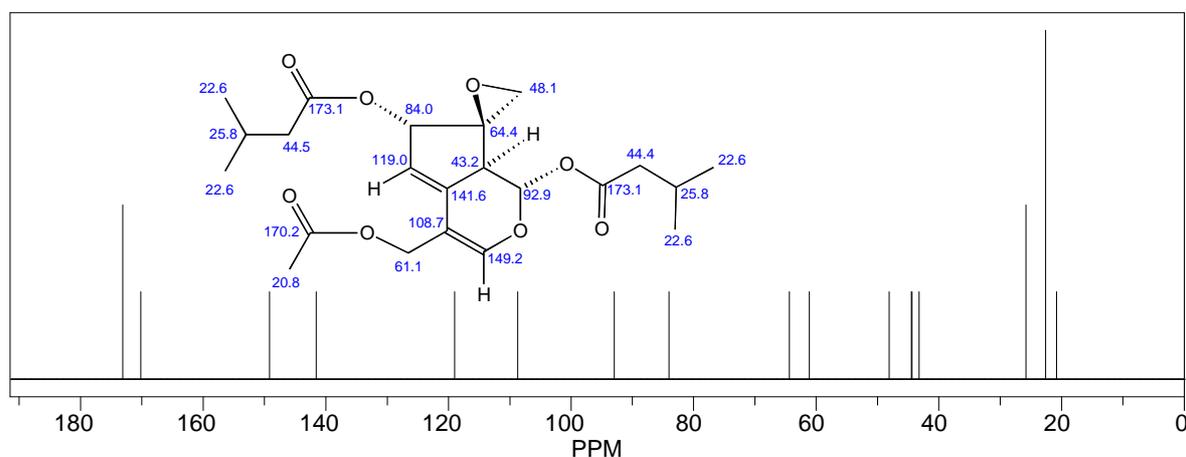


- I.R. : **1640 - 1660** cm⁻¹

- RMN ¹H et ¹³C :



spectre de RMN du proton (¹H) du valépotriate



spectre de RMN du carbone (¹³C) du valépotriate

- Réactions colorées :

- * Noircissement naturel
- * TRIM et HILL = sol. de CuSO_4 dans HCl dilué :
aucubine (bleu), harpagide (rouge-violet)
- * Vanilline sulfurique.

- Extraction : sont solubles dans les solvants polaires ; comme pour les hétérosides. On les extrait par MeOH à chaud / poudre. Évaporer à siccité. Résidu dans eau chaude / CHCl_3 puis AcOEt. Ils sont très facilement hydrolysés par HCl et par les bêta-glucosidases (très fragiles). En présence d'ammoniaque, ils donnent des artéfacts = faux « alcaloïdes » (gentianine).

- Dosage : HPLC.

6- Propriétés physiologiques - Emplois :

P.A. de nombreux remèdes populaires : toniques amers, sédatifs, ...

En nature ou sous forme d'extraits :

- Sédatifs du S.N.C. (valériane → allopathie)
- Hypotensifs-antioxydants (olivier : oleuropéoside) → phytothérapie)
- Antirhumatismaux (harpagophyton → phytothérapie)
- Laxatifs (globulaire = Séné de Provence, falsification des S. de l'Inde et Khartoum)
- Toniques amers (gentiane jaune → alimentaires).

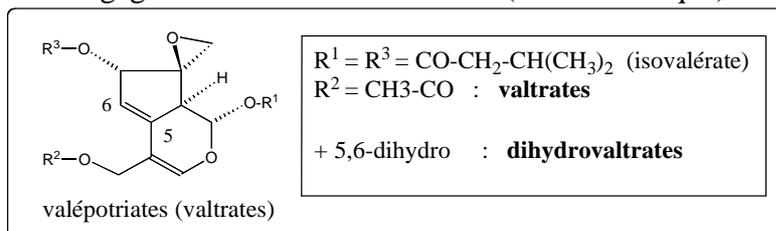
Drogues à Iridoïdes – Monographies

A) Valériane, *Valeriana officinalis* L., Valérianacées,

"Herbe aux chats". Pl. herbacée à tige cannelée.

Drogues : **Organes souterrains** séchés à < 40°C (Ph. F. X^{ème}) ; 0,5 à 2% PA.

Noircit rapidement après arrachage. Sans odeur à l'état frais, mais dégage une odeur d'urine de chat (ac. isovalérique)



Propriétés pharmaco : drogue = sédatif du SNC. Valtrates = spasmolytiques fort et diminuent motilité et agressivité = anxiolytiques tranquillisants, hypnotiques, hypotenseurs légers = action sédatif légère.

Préparations galéniques : extrait mou, alcoolature (dr. fraîche) et teinture (dr. sèche).

Emplois : antispasmodique et sédatif nerveux associés à aubépine, passiflore.

Infusions de rac. stabilisée à 2-5g/L.

Le libellé de l'indication (EUPHYTOSE cp) est modifié (01/2009) de la façon suivante : est "traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états anxieux mineurs et en cas de troubles mineurs du sommeil des adultes et des enfants".

Essais bio : *Betta splendans* (poissons combattants, ...).

Liste des médicaments contenant la substance : valériane

ARKOGELULES VALERIANE gél
BIOCARDE sol buv
BORIBEL TISANE N° 8 SEDATIVE tis
CALMIFLORINE tis
CALMOTISAN tis en sach-dose
ELUSANES VALERIANE gél
EUPHYTOSE cp enr
MEDIFLOR CALMANTE TROUBLES DU SOMMEIL N° 14 tis sach-dose

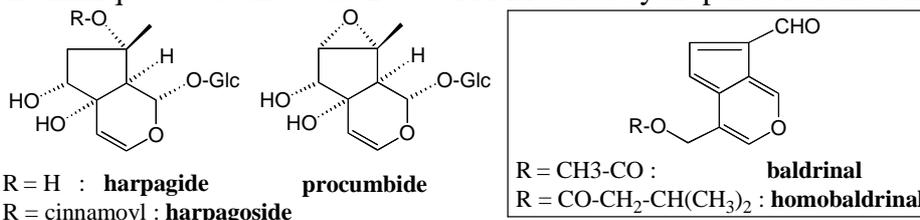
NEUROFLORINE cp
PASSINEVRYL cp enr
SEDALOZIA cp pellic
SPASMINE cp enr
SPASMINE suppos enf
TRANQUITAL cp enr
VALERIANE BOIRON gél

B) Harpagophyton, *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC ex Meissn., Pédaliacées

Griffe du diable, Racine de "Windhœck".

Drogue : racines latérales (Ph. Eur., 7^{ème} Ed. 01/2011:1095) : Racine secondaire tubérisée, coupée et séchée d'*Harpagophytum procumbens* DC. et/ou de *Harpagophytum zeyheri* Decne. Teneur : au minimum 1,2 pour cent d'harpagoside ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$; M_r 494,5) (drogue desséchée).

Composition chimique des racines : 1 à 2% de PA iridoïdes ayant perdu la fonction « ester ».



Sans toxicité aiguë ou à court terme. La drogue est anti-inflammatoire, antiarthritique.

L'harpagide est analgésique.

Emplois : en thérapeutique adjuvante dans les cas d'arthrite et rhumatismes, de lombalgies :

Liste des médicaments contenant la substance : **harpagophyton**

ARKOPHYTUM gél
ARTROPHYTUM cp enr
ELUSANES HARPAGESIC gél

GELDOLOR gel
HARPADOL ARKOGELULES gél
HARPAGOPHYTUM BOIRON gél

C - L'Olivier, *Olea europaea* L., Oléacées.

Les Feuilles (Ph. Eur., 7^{ème} Ed. 01/2009:1878)

Feuille séchée d'*Olea europaea* L.

Teneur : au minimum 5,0 pour cent d'oleuropéine (C₂₅H₃₂O₁₃ ; M_r 540,5) (drogue desséchée).

a) botanique b) caractères c) composition d) emplois (**phytothérapie**) : normotenseur.

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.

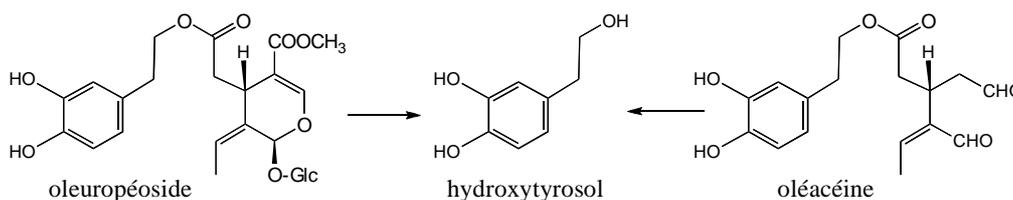
Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination rénale d'eau.



Olea europaea (rameau fleuri)



Olea europaea (rameau fructifère)



Hypotensive : inhibition de l'**enzyme de conversion de l'angiotensine** ; coronaro-dilatateur et anti-arythmisant (probablement dû à l'hydroxytyrosol).

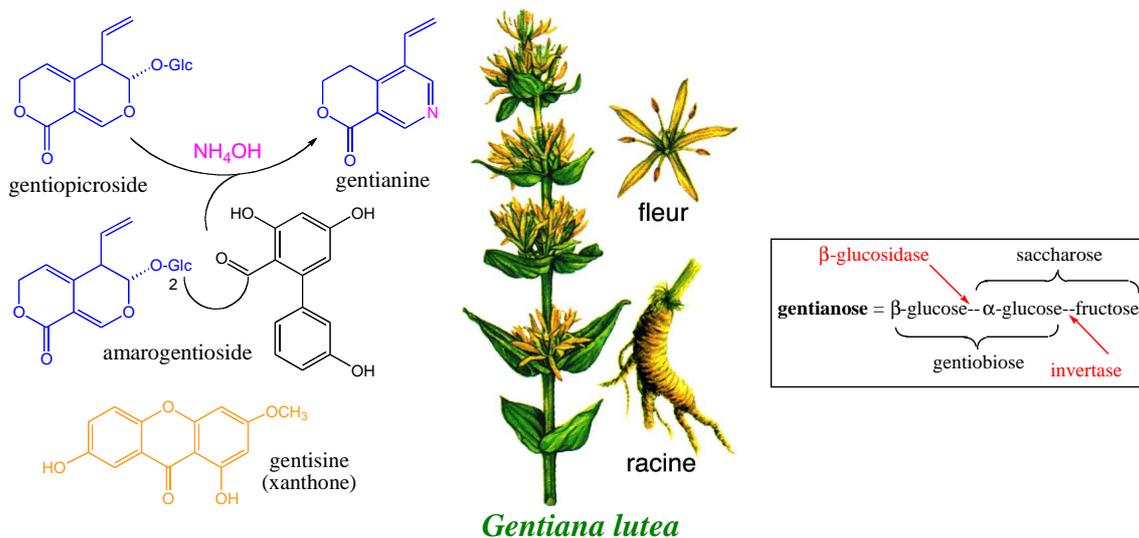
D) Gentiane jaune, *Gentiana lutea* L., Gentianacées

Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 01/2008:0392. Organes souterrains fragmentés et séchés de *Gentiana lutea* L.

Herbe robuste, vivace par une souche. Tige dressée à grandes feuilles parallélinerves et opposées, de 1m à 1m50 de haut. Fleurs groupées à l'aisselle des feuilles, de type 5, jaune d'or → fruit = capsule à nombreuses graines ailées.

Droque : organes souterrains séchés (racines dures, à cassure nette, jaune ou brun rouge, très amère). Traitées par stabilisation pour la pharmacie. Laissées en tas, séchées lentement → hydrolyses enzymatiques : développe l'arôme et la couleur, pour liquoristerie (Suze).

Principes colorants : xanthones (gentisine) + principes amers (sésoiridoïdes = gentiopricroside, amarogentioside (qui diminuent lors de la fermentation) et saveur sucrée augmente par libération saccharose) + dérivés alcaloïdiques (gentianine !).

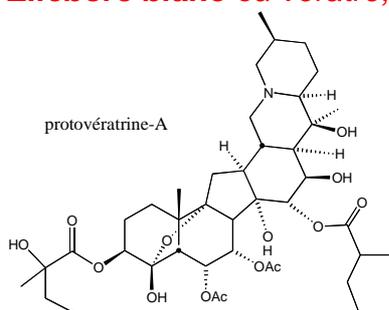


Essais : déceler l'éventuelle présence de VÉRÂTRE. Ses feuilles y ressemblent beaucoup surtout quand il n'y a pas de hampe florale (les feuilles y sont alternes → confusion impossible).

Emplois : La racine est stimulant de la motricité et sécrétion gastrique. En pharmacie, sous forme de préparations galéniques (poudre stabilisée, teinture) comme tonique, stomachique et cholagogue.

Plantes toxiques avec laquelle une confusion est possible :

Ellébore blanc ou vétrate, Veratrum album, Liliacées



Contient des **alcaloïdes** très oxydés (cé-
veratrum) : **protovératrine**. Toxiques sur les
animaux à sang froid (utilisé autrefois comme
parasiticide externe).

Cardiotoxiques puissants chez l'homme,
provoquent bradycardie et hypotension
intenses (utilisé autrefois comme
antihypertenseur) dues à une augmentation du
tonus vagal réflexe par augmentation de la
perméabilité du canal sodique rapide

(dépoliarisation des terminaisons pneumogastriques au niveau du sinus coronaire et du ventricule gauche) et stimulation des barorécepteurs du sinus carotidien.

Intoxication = engourdissement des extrémités, malaise + nausées, vomissements, douleurs abdominales, puis signes cardiologiques.

Antidote = atropine.



Drogues à pyrèthrinoïdes - Généralités

1- Définition :

- Monoterpènes irréguliers : Acides chrysanthémiques et pyréthriques.

2- Etat naturel.

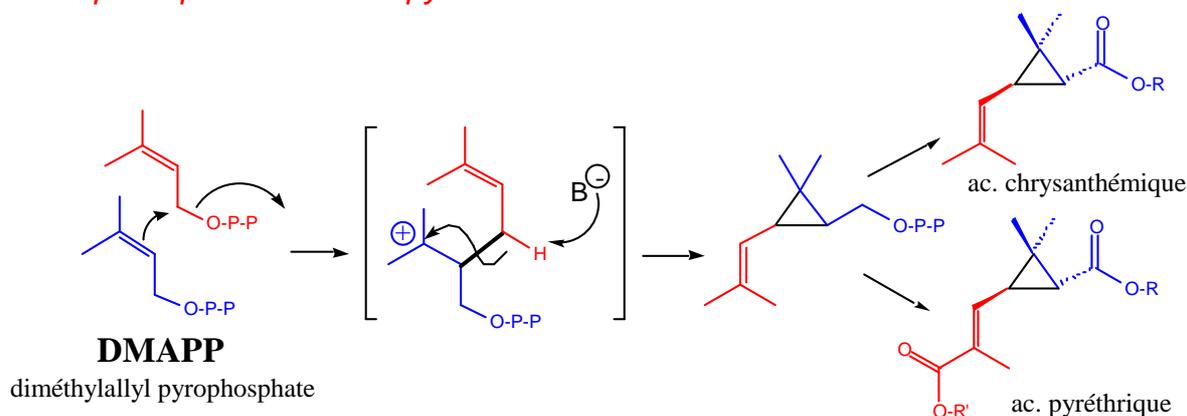
- Pyréthrines (exclusives des Composées : *Santolina chamaecyparis* L.).

3- Biogenèse :

3-1. Rappels biogenèse de l'isoprène

(voir page 133).

3-2. Aspects particuliers aux pyrèthrinoïdes.



4- Préparation - Extraction :

- pentanes, fluides supercritiques

5- Propriétés physiologiques - Emplois :

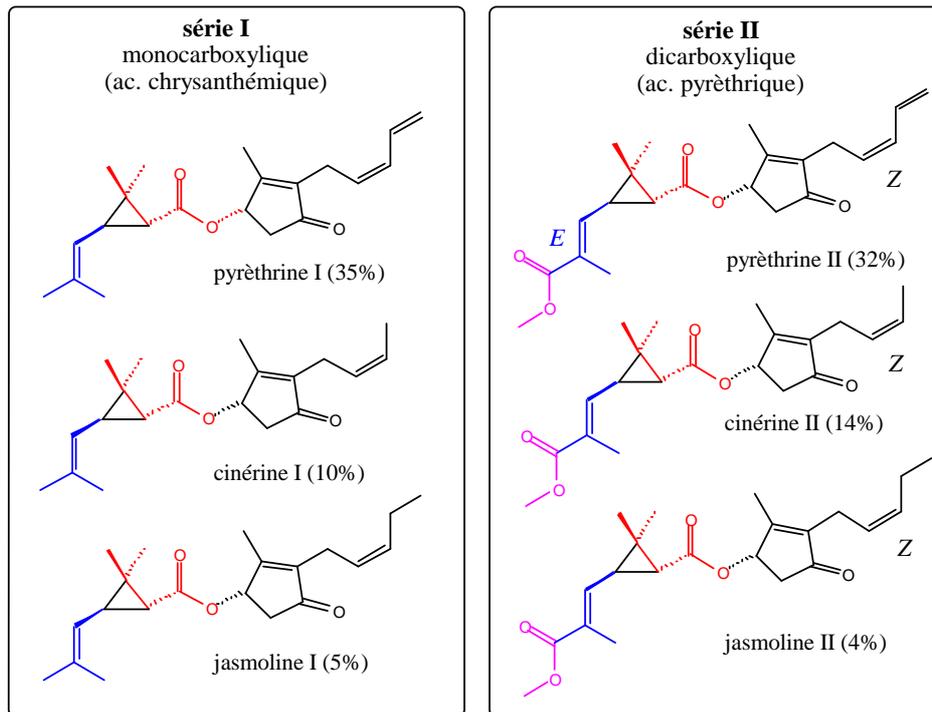
- En pharmacie (voir monographie).
- Industriels (voir monographie).

Drogues à pyréthrinoïdes - Monographie

Drogué à "pyréthres" :

- **Pyréthre de Dalmatie** (*Chrysanthème insecticide*) *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev.) Vis. = *Tanacetum cinerariifolium* (Trev.) Schultz Bip., **Composées**,

Culture au Kénya et en Tanzanie.



« Knock-down » important pour ceux de la série II mais leurs fonctions esters sont rapidement hydrolysées (perte d'efficacité) ; effet léthal possible grâce à l'action prolongée de ceux de la série I.

Structures d'insecticides pyrèthrinoïdes de synthèse :



Les Drogues à Lactones sesquiterpéniques

1- Définition - nomenclature.

Groupe important de métabolites secondaires (+ de 3000 décrites). Longtemps appelées « principes amers ». Leurs noms sont ceux du squelette suivi de « olide » (lactones) = guaianolides, germacranolides.

2- Etat Naturel.

Répartition sporadique : champignons, bryophytes, Angiospermes : Lauracées, surtout Astéracées, où elles sont situées dans les poils sécréteurs des tiges et feuilles.

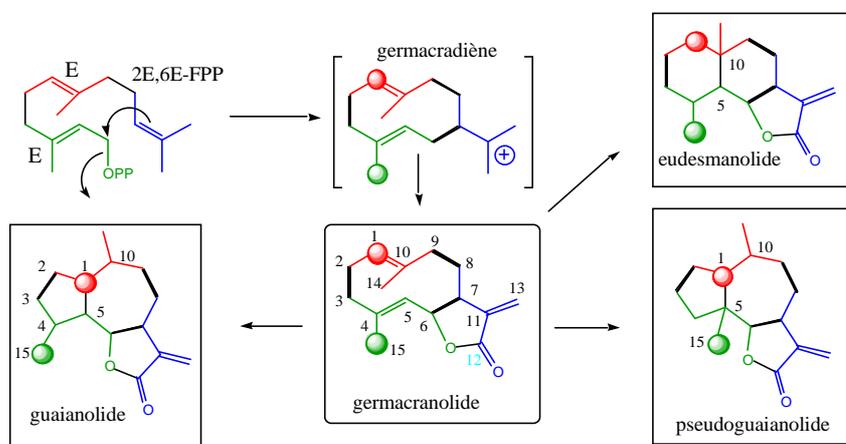
3- Structures :

Toutes issues du 2E, 6E farnésyl-PP.

3-1. Biogenèse des sesquiterpènes

Voir page 135. Le cation “cyclodécadiényle”.

3-2. Les principaux squelettes Variations.



4- Extraction

Extractibles par solvants organiques (CH₂Cl₂, ou mélange éther/éther de pétrole/méthanol. Révélées en CCM par vapeurs I₂, KMnO₄ dilué ou vanilline sulfurique.

5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes-lactones.

5-1. Principes “amers”.

Terme obsolète. Amertume due à la présence de la lactone (monoterpénique chez gentiane, sesquiterpénique chez la chicorée, triterpénique comme les « limonoïdes » des Rutacées ou quassinoïdes des Simaroubacées.

→ toniques, stimulants de l'appétit et des sécrétions gastriques.

5-2. Pouvoir antiparasitaire et anthelminthique.

Particulièrement les pseudoguaianolides des Ambrosia (Astéracées) : ambrosine, contre les vecteurs de schistosomias (Bulinus, Lymnaea) : 90% de résultats.

5-3. Cytotoxicité et propriétés antinéoplasiques.

Propriété logique due à leur réactivité importante (α-méthylène lactone + époxyde) vis à vis des nucléophiles biologiques (thiols, amines). Agents alkylants de sites actifs d'enzymes (ADN polymérase). Aucune n'a été testée en clinique : trop grande cytotoxicité.

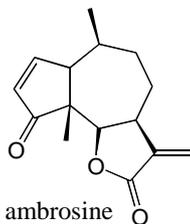
5- Plantes toxiques à sesquiterpènes-lactones

5-1. Sesquiterpènes-lactones de pollens d'Ambrosies et allergies.

Ambrosies, *Ambrosia maritima* L., *A. trifida*, *A. artemisiifolia*, **Astéracées**.

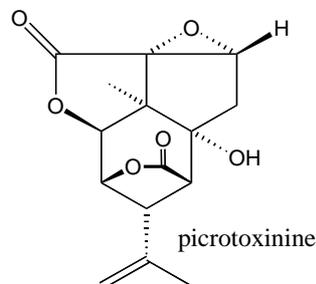
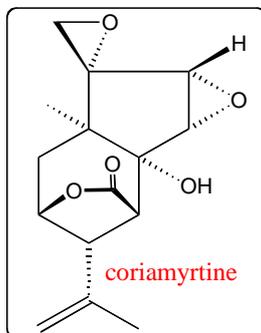
Sommités fleuries et notamment, les pollens renferment des P.A. : ambrosine (pseudoguaianolide) et damsine → dermatites allergiques (ce sont des « haptènes » qui se lient aux protéines → allergènes → pb de santé publique (*A. artemisiifolia*, absinthe du Canada, dans le couloir rhodanien).

Certaines espèces maraîchères (artichaut, endive, laurier-sauce) ou encore, horticoles (chrysanthème, marguerite, asters, gaillardes, rudbeckia, ...) sont à l'origine d'allergies = dermatites papuleuses (de contact car situées dans les poils).



Corroyère = Redoul, *Coriaria myrtifolia* (Bauhin) L., **Coriariacées** : (= **Sumac de Montpellier**)

Arbrisseau ornemental du sud de la F. Fruits aigres-doux comme des mûres, toxiques par ingestion : **coriamyrtine**. Excitant bulbaire et médullaire (comme la strychnine) → convulsions épileptiformes intenses, myosis ou mydriase, dyspnée/apnées, hyperréflexie → mort par arrêt respiratoire. Les feuilles peuvent être confondues avec folioles de Séné !



Coriaria myrtifolia (redoul, Sumac de Montpellier)

Coriamyrtine : proche de la picrotoxinine (ou cocculine) présente dans la Coque du Levant, *Anamirta cocculus*, Menispermacées (poison de pêche, en Inde ; convulsivant). Ce sont des **antagonistes de l'acide γ-aminobutyrique, stimulant du SNC et respiratoire** (antidotes des barbituriques en pharmacie vétérinaire).

6- Emplois :

En pharmacie : Voir Monographies.

Les Drogues à Lactones sesquiterpéniques - Monographies

1- Armoise annuelle, Quinghao, *Artemisia annua* L., Astéracées.

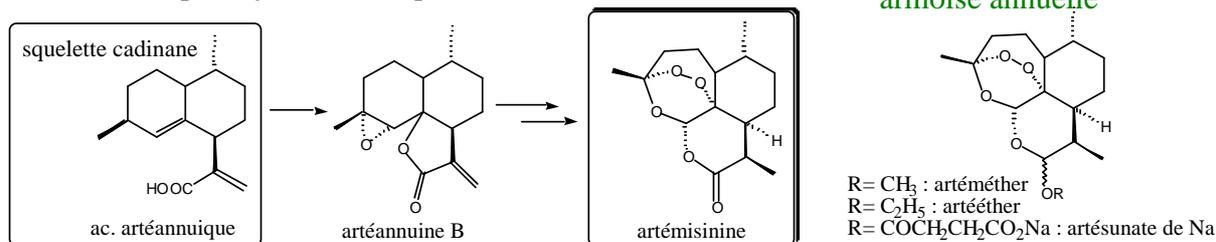
Armoise d'origine chinoise, très odorante à petits capitules (2 à 3 mm) réunis en grandes panicules. Traditionnellement utilisée en médecine chinoise contre les fièvres malariques.

Plante herbacée annuelle dont les feuilles, très découpées, « fondent » après la floraison !

Droque : Parties aériennes : H.E. (3%) : cinéole, pinènes.

P.A. : quinghaosu (“extrait de quinghao” obtenu juste avant la floraison) ou **artémisinine** (0,01 à 0,08%/MS) ; extractible par l'éther de pétrole. Cultivée au Vietnam récoltée à 5 mois = 0,8% / MS (4,6 g / m² de culture).

C'est un endoperoxyde formé à partir de l'artéannuine B :



armoïse annuelle

Propriétés : antimalarique actif sur diverses espèces de Plasmodium, y compris sur les formes résistantes aux « amino-4-quinoléines ». *In vitro*, elle inhibe *P. falciparum* à 100 nmolaire. C'est un schizonticide curatif (p. 289), non prophylactique. Sa toxicité sur le *Plasmodium* est liée à l'endoperoxyde.

Utilisations-Emplois : Artémisinine et dérivés : réservés au traitement curatif (OMS, 1993) des formes à *Plasmodium falciparum* multi-résistant. Difficilement soluble dans l'eau !

Artémisinine : était prescrite initialement à 50 mg/kg pour 3 à 5 jours par voie orale. Utilisée en IM ou suppositoires (2,8 g/3 jours). Toxicité myocardique → hémisynthèse de la **dihydroartémisinine** et de l'artéméther.

Depuis 1994 : le **bêta artéméther** est commercialisé en Afrique (Paluther®). Injectable dans l'huile d'arachide en amp. dosées à 80 mg. Utilisé en IM : 160 mg le 1^{er} jour, 80 mg les 4 jours suivants (chez l'adulte) et dose totale de 9,6 mg/kg chez l'enfant. L'**artésunate de Na** : est préparé extemporanément par action de l'hydrogénocarbonate de Na sur l'acide artésunique, utilisé en IV ou IM (2,4 mg/kg à 12 et 24 h, puis 1,2 mg/kg/j). Existe également en comprimés à 50 mg (Arsumax®) : 2 x 100 mg le 1^{er} jour, 2 x 50 mg les 4 jours suivants. Associé à méfloquine pour éviter les récives.

Médicament contenant la substance : **arthéméther**

RIAMET® 20mg/120 mg cp (**artéméther** associé à la luméfantrine).

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

Voie orale :

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, Riamet doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée (cf Pharmacocinétique). Riamet pourra être utilisé en cas d'intolérance alimentaire, mais l'exposition systémique risque alors d'être diminuée. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

Pour l'administration chez les jeunes enfants et les nourrissons, les comprimés pourront être écrasés.

Adulte et enfant de 12 ans ou plus et pesant 35 kg ou plus :

La dose totale sera administrée en 6 prises de 4 comprimés (soit 24 comprimés) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant :

- Première prise au moment du diagnostic : 4 comprimés.
- Puis : 5 prises de 4 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Enfant et nourrisson pesant de 5 kg à moins de 35 kg :

La dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 3 comprimés en fonction du poids corporel :

- Poids corporel de 5 kg à 15 kg :
Première prise au moment du diagnostic : 1 comprimé.
Puis : 5 prises de 1 comprimé 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.
- Poids corporel de 15 kg à 25 kg :
Première prise au moment du diagnostic : 2 comprimés.
Puis : 5 prises de 2 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.
- Poids corporel de 25 kg à 35 kg :
Première prise au moment du diagnostic : 3 comprimés.
Puis : 5 prises de 3 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

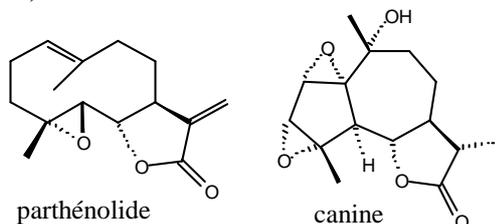
La dihydroartémisinine est en fait, le métabolite actif de l'artéméther.

Risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine intraveineuse, majoré par l'administration préalable de Riamet®.

2- Grande camomille, *Tanacetum parthenium* L., *Schultz-Bip.*, *Astéracées*.

Drogue : Parties aériennes entières ou en poudre (Ph. F., 10^{ème} Ed.).

P.A. : H.E. à camphre + lactones sesquiterpéniques dont le parthénolide (germacranolide). Forte odeur (due HE à camphre).



grande camomille

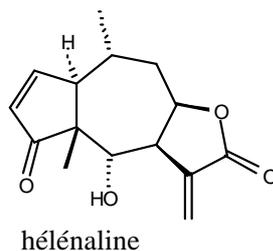
Propriétés : inhibe la sécrétion de sérotonine induite par l'adrénaline ou l'ADP, et la dégranulation des leucocytes polynucléaires (donc la libération des Ez (PL-A2) impliquées dans les mécanismes inflammatoires).

Emplois : migraines, règles douloureuses.

3- Arnica, *Arnica montana* L., *Astéracées*.

Pl. des régions montagneuses. Drogue : Capitule séché (Ph. F., 10^{ème} Ed.).

P.A. : hélénaline. Vérifier absence de rutoside (falsification par le souci).



aunée (tige + fleur)

Vulnéraire.

Traditionnellement utilisé pour le traitement symptomatique des ecchymoses.

Médicament contenant la substance : arnica

ARNICA BOIRON pom
ARNICA MEDIFLOR gel

ARNICAGEL gel
ARNICAN 4 % crème

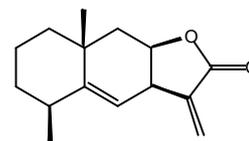
4- Aunée, Inula helenium (L.), Astéracées.

Droque : Racines et rhizome (Ph. F., 10^{ème} Ed.).

P.A. : alantolactone.

Propriétés : Diurétique, béchique, antihelminthique, antifongique.

Emplois : Traditionnellement utilisée par voie orale, pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive et dans le traitement symptomatique de la toux, à condition d'avoir satisfait à une évaluation toxicologique.



alantolactone

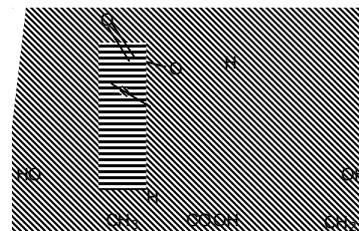
Drogues à diterpènes - Généralités

1-Généralités - nomenclature.

Ensemble de substances en C₂₀, issues du métabolisme du 2E, 6E, 10E GGPP. Structures très diverses classées en fonction de leur squelette (linéaires, cycliques, lactoniques, éthers, ...).

2-Etat Naturel :

- Universels : gibberellines
- + chez Lamiales, Astérales, Gentianales, Fabales : plus de 1200 structures dans une centaine de squelettes différents.



Ac. gibberellique (facteur de croissance chez les plantes)

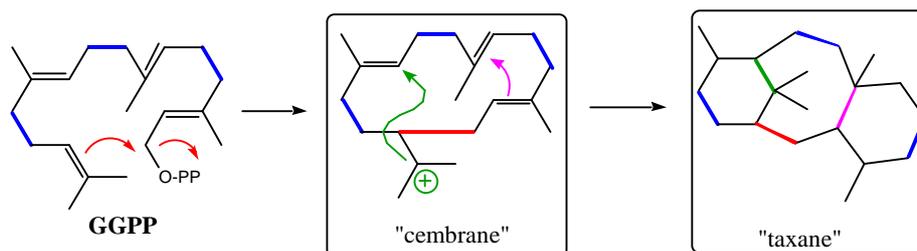
3-Structures - Biogénèse :

3-1. Biogénèse des diterpènes

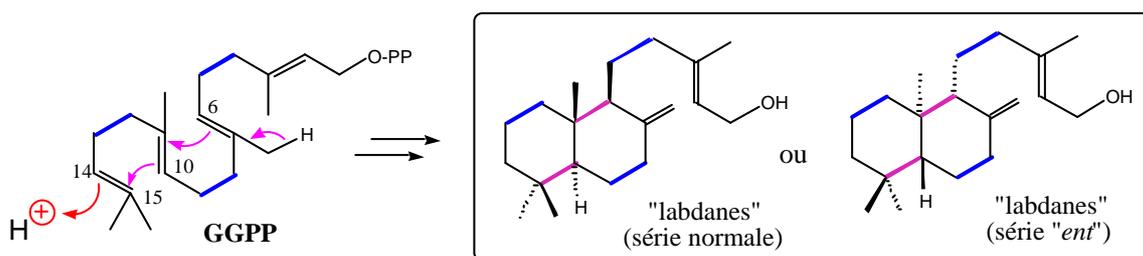
(voir début, page 134).

3-2. Cyclisation par hétérolyse du résidu pyrophosphate :

Les squelettes "cembreane" et "taxane".

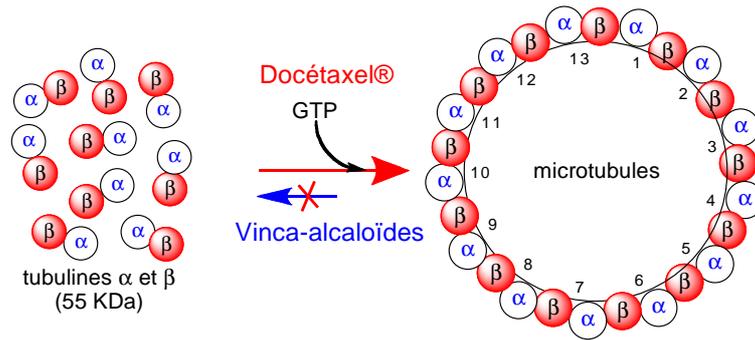


3-3. Cyclisation par protonation : Les squelettes "labdane" et "ent-labdane".



4. Propriétés pharmacologiques des taxanes d'intérêt

Les "taxanes" : diterpènes à **propriétés anticancéreuses**. Leur mécanisme d'action est différent de celui des alcaloïdes de la pervenche : ils entraînent un « rassemblement » (polymérisation) et une **stabilisation des microtubules cellulaires** (association de 13 dimères), en équilibre normalement avec la tubuline « dimère », soluble :



modes d'action différents entre alc. de la Pervenche et les "taxanes".

(voir aussi : http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct13.html)

Un certain nombre de fonctions cellulaires vitales sont ainsi perturbées :

- mitose,
- maintenance de la morphologie cellulaire,
- changement de forme,
- formation des neurones.

Les cellules sont arrêtées dans leur division en G2 + M : effet antimitotique.

Drogues à diterpènes - Monographies.

Ifs, *Taxus sp.*, Taxacées.

Arbres tous de l'hémisphère Nord.

Fruits = ovule (partie rouge = un arille). Feuilles en aiguilles aplaties et molles portant face inf. 2 bandelettes de stomates vert-jaunes.

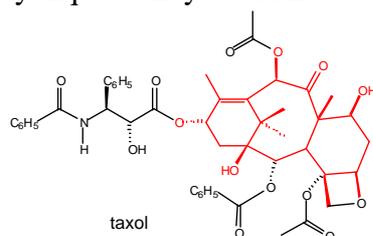
If du Canada, *Taxus brevifolia* Nutt.,



Droque : écorces de tronc

Principes actifs :

Diterpènes tricycliques à noyau taxane :



Taxol = 0,01g/kg (10 ppm) :

Un arbre centenaire peut fournir 3 kilos d'écorces → 300 mg taxol !!!

Pour 1 kg de taxol il faut environ 7 tonnes d'écorces !

Mode d'action :

Les médicaments exerçant leur activité sur le fuseau (fuseau mitotique) sont des **antimitotiques** : bloquent la mitose et empêchent les cellules de se diviser.

Cible privilégiée de cette chimiothérapie : les **microtubules** (tubuline dimère → polymérise (13 microtubules).

À la différence des vinca-alcaloïdes, le paclitaxel **stabilise** ce fuseau.

Taxol® (Paclitaxel®, Bristol M.S.)

Médicament contenant la substance : Taxol®

TAXOL 6mg/ml sol diluer p perf

Paclitaxel®

Identifié en 1971, le paclitaxel est extrait de l'écorce d'if, *Taxus brevifolia* répandu dans l'ouest américain. Cependant sa production est très limitée : **10 kg d'écorce fournissent seulement 1 g de médicament**, permettant trois cycles de chimiothérapie et il faut abattre plusieurs arbres centenaires pour traiter un malade, ce qui a entraîné la protestation des écologistes (site écologique pour la « hulotte blanche ! »).

Des équipes françaises, avec l'aide des laboratoires Rhône-Poulenc ont pu, par hémisynthèse, et en utilisant simplement les feuilles de l'if européen, sans détruire l'arbre, fabriquer non

seulement du paclitaxel, mais d'autres dérivés plus efficaces, dont le docétaxel® (taxotère®) est le chef de file. Du paclitaxel a été également isolé en 1992 du feuillage de l'if de l'Himalaya. **Depuis 1994, on sait le produire par synthèse (académique !)**

Développé aux États-Unis et en Europe depuis les années 1980, le paclitaxel® s'est montré efficace dans le traitement des cancers de l'**ovaire**, du **sein** et des **bronches** (liés au tabagisme). Comme la plupart des chimiothérapies, il entraîne une diminution des globules blancs et des plaquettes. Il est aussi responsable de phénomènes d'hypersensibilité (allergie) liés au solvant indispensable à sa préparation injectable.

Largement utilisé dans les cancers du sein, du poumon et de l'ovaire, ce médicament est proposé sous forme de générique.

Emplois : (voir cours coordonné sur les « médicaments anticancéreux ».)

Carcinome de l'ovaire :

- en traitement de **première intention du cancer de l'ovaire** chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, **en association avec le cisplatine** ;
- en traitement de deuxième intention du **cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire** après échec du traitement classique à base de sels de platine.

Carcinome du sein :

Taxol est aussi indiqué pour le traitement des **carcinomes métastatiques du sein** pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

Schéma d'association : **Taxol à une posologie de 135 mg/m²**, administré sur une période de 24 heures, **suivi par cisplatine à une posologie de 75 mg/m²**, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure, est recommandé (autres schémas posologiques en cours d'évaluation).

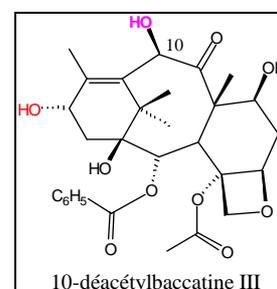
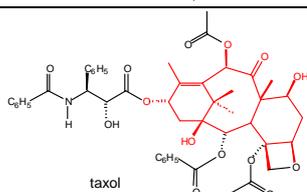
If à baies, Taxus baccata L., (if européen)



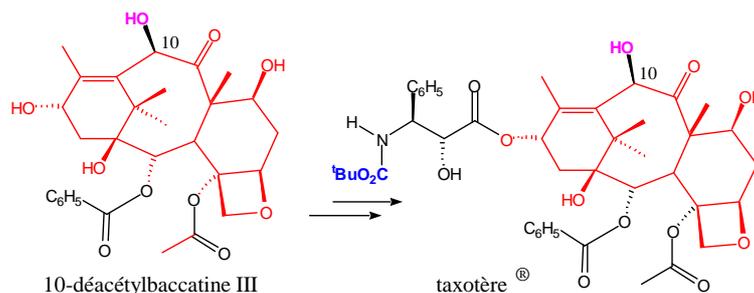
Droge : **feuilles**

Composition chimique :

P.A. : **10-décétyl baccatine III** (0,2 à 1g/kg)
→ Taxotère® (Docétaxel® DCI, Sanofi-Aventis)



pour mémoire ...



Médicament contenant la substance : **Taxotère®**

Taxotère® (Docétaxel® DCI, Sanofi-Aventis)

Docétaxel® favorise le **maintien des microtubules en inhibant leur dépolymérisation** par liaison stable à la tubuline et entraîne un blocage de la mitose.

Indications :

Il est efficace dans de nombreuses tumeurs :

mais principalement dans les **cancers du sein métastatiques**, résistant aux anthracyclines ou en **rechute**, dans le **cancer du poumon** et de la **prostate**.

Emplois :

Taxotère (**Docétaxel®**) en **monothérapie** : à **100 mg/m²** administrés en perfusion d'une **heure toutes les trois semaines**.

. traitement du **cancer du sein** localement avancé ou **métastatique** :

- résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique aux anthracyclines,
- en rechute en cours de traitement adjuvant.

TAXOTERE est déjà indiqué dans le traitement :

- du cancer du sein métastasé,
- le cancer du poumon (forme « non à petites cellules »),
- le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant,

Il est aujourd'hui étudié de façon approfondie, tant sur le plan de l'efficacité que sur celui de la tolérance,

- dans les cancers du sein au stade précoce,
- dans les cancers ORL et les cancers de l'estomac .
- Le 18 Août 2004, la FDA a approuvé l'utilisation de TAXOTERE® associé à la **doxorubicine** et au **cyclophosphamide (protocole TAC)** dans le traitement adjuvant (après chirurgie) des patientes atteintes de cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire.

Utilisation réservée aux unités spécialisées dans l'administration des cytostatiques et doit être administré sous contrôle d'un spécialiste qualifié en oncologie.

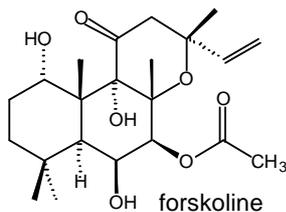
Effets secondaires :

Il est toxique pour la moelle (baisse des leucocytes et des plaquettes) et entraîne des réactions d'hypersensibilité, une rétention d'eau avec œdèmes et épanchements et des troubles neurologiques.

Autres plantes à composés diterpéniques :

- **Grindelia robusta** Nutt., Asteracées,
Sommité fleurie séchée (Ph. X).

- Coléus, *Coleus forskohlii* (Willd.) Briq., Lamiacées, sommité fleurie.



Forskoline : diterpène de la série du labdane. **Inotrope positif** par activation de l'adénylate cyclase → augmentation de l'AMPc. Aide à « brûler » les graisses. Réduit la pression intraoculaire (traitement du glaucome ?).

- Ballote fétide, *Ballota nigra* L., Lamiacées, sommité fleurie.

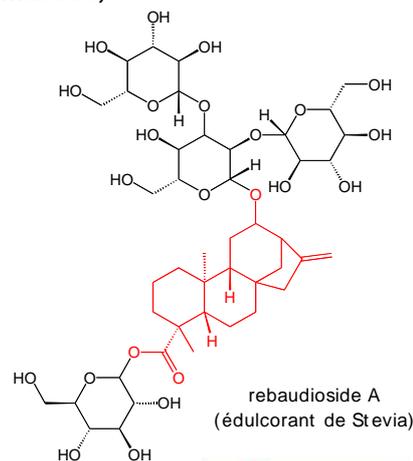
- Stévia, *Stevia rebaudiana* Bertoni, Astéracées, « Chanvre d'eau », originaire d'Amérique centrale.

Feuilles renferment 53% de glucides, dont :

Stevioside, rebaudioside A (15%) : hétérosides diterpéniques de la série du labdane.

Édulcorants. Plus de 300 fois plus sucrants que le saccharose, sans calorie.

Rébaudioside A : autorisé par AFSSA, comme édulcorant en F, depuis septembre 2009 (pour 2 ans !). Arrière-goût amer.



Plantes à diterpènes toxiques :

Lamiacées :

- Germandrée petit-chêne, *Teucrium chamaedrys* L., tige fleurie. (Cas d'**hépatites aigües** → liste I depuis arrêté du 23/05/92 et **interdiction de délivrer ou exécuter ses préparations**).

Thymélacées :

Daphne divers (graines et écorces) :

D. laureola L., Laurier des bois

D. mezereum L., "bois gentil"

D. gnidium L., "garou"

rougeurs des vagabonds !

Euphorbiacées :

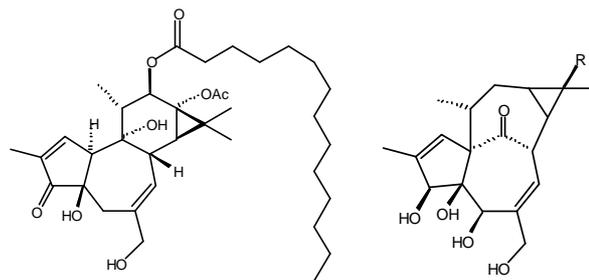
(esters du phorbol, de l'ingénol):

Croton flavens L.,
cancérisation (activation du virus d'Epstein-Barr).

Euphorbia lathyris L., "épurge"



Euphorbia lathyris L



Euphorbia verrucosa L., "herbe aux verrues"



Euphorbia verrucosa L.

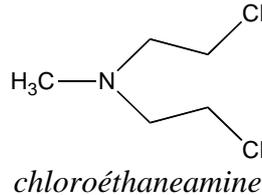


Catégories d'agents chimiques « cancérigènes »

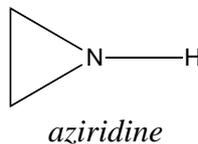
1- Cancérigènes primaires :

Directement actifs (par leur structure chimique) :

-Moutardes azotées :



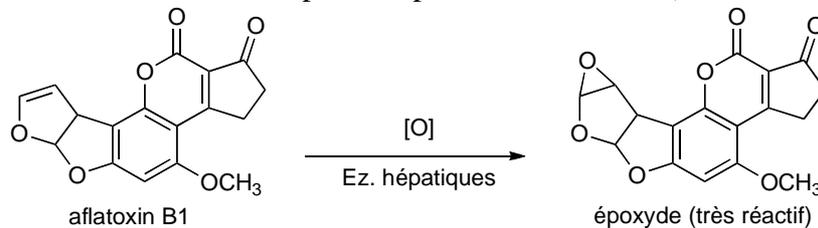
-éthylènimines :



2- Secondaires ou « procancérigènes » :

Pas directement actifs :

leur structure chimique est transformée en composés cancérigènes « primaires » par des enzymes (ceci est variable selon les espèces et parfois les individus)



Aflatoxine B1

Depuis les accidents observés en 1960 en Angleterre, dans des **élevages de dindons (100 000 animaux morts)**, de nombreux travaux de recherche ont été menés sur un groupe de molécules ayant des propriétés hautement toxiques : les **aflatoxines**. Ces toxines sont produites par un **champignon microscopique** qui avait contaminé les aliments utilisés dans ces élevages. Chez l'homme, en 1963, REYE rapporte en Australie des cas d'affections infantiles caractérisées par de la fièvre, des convulsions, des troubles des réflexes. La mort survient dans les 72 heures. L'autopsie montre une **hypertrophie du foie** et une dégénérescence lipidique. Le foie est l'organe préférentiel, mais d'autres organes peuvent être touchés : **reins, estomac**. Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches dont 4 constituent les formes les plus couramment rencontrées dans les aliments : **B1** et **B2** (pour blue : **fluorescence bleue** sous U.V.), **G1** et **G2** (**fluorescence verte**). Structurellement, c'est un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes. Elles sont produites par *Aspergillus flavus*.

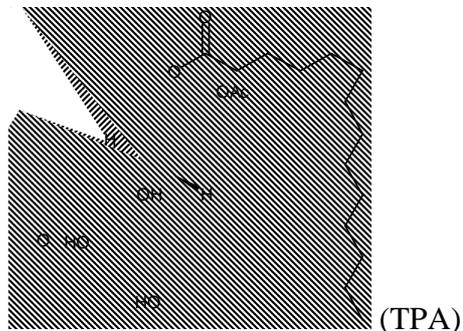
3- « Cocancérigènes » :

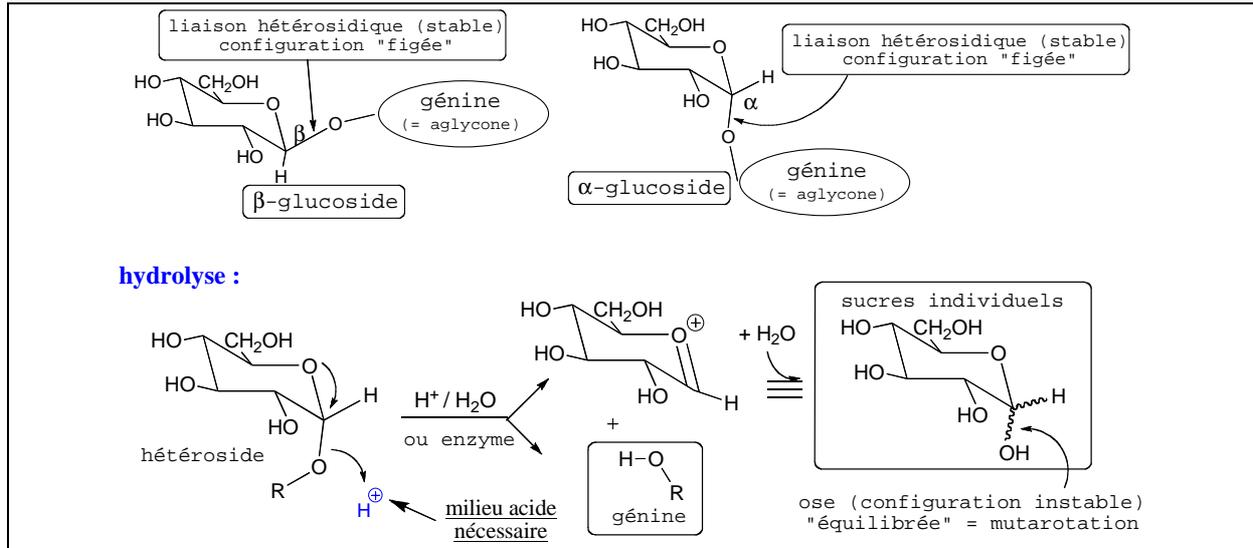
Ni primaires, ni secondaires mais ils favorisent leur action :

Les structures chimiques sont transformées en « primaire » par des enzymes (ceci est variable d'une espèce à l'autre).

- Huile de croton
- Esters de phorbol :

- Hormones sexuelles :
 - Testostérone
 - Estrogènes





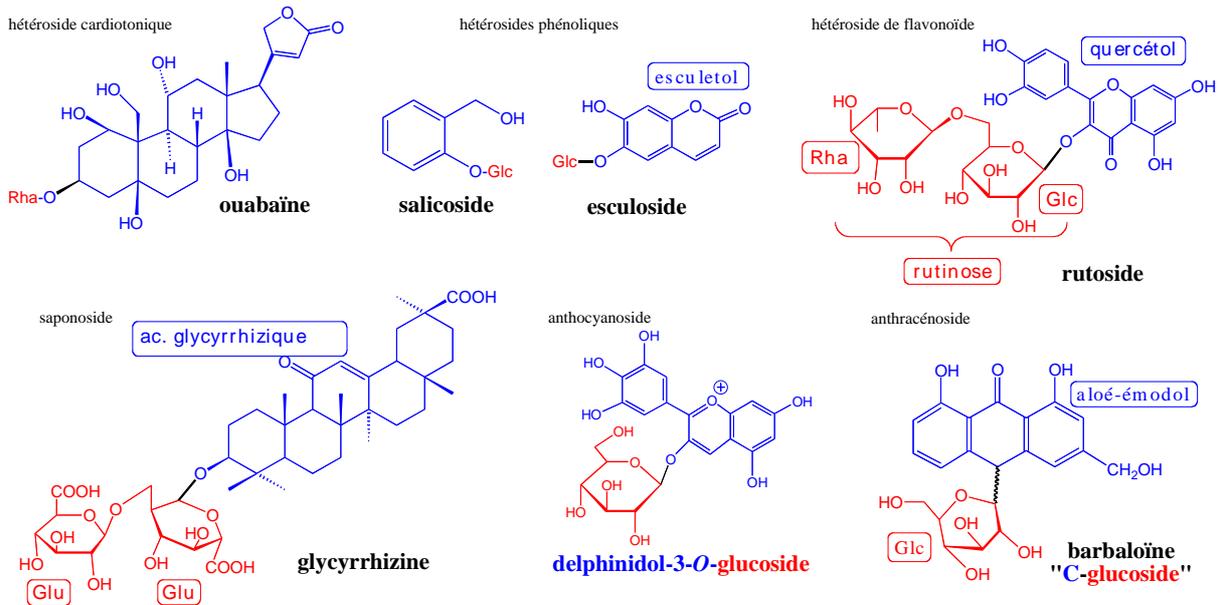
C- Propriétés physicochimiques

D- Détermination de leur structure

- par hydrolyse acide
- par hydrolyse enzymatique
- autres techniques

E- Importance des hétérosides en thérapeutique.

Exemples d'hétérosides



Drogues à Hétérosides Cardiotoniques

1- Généralités

Définition : Les H.C. forment un groupe de substances homogène du point de vue structural autant que pharmacologique. Ce sont des médicaments majeurs de l'insuffisance cardiaque, d'origine végétale.

Historique : Les propriétés de la digitale sont reconnues à la fin du 18^{ème} siècle, et les strophanthus ne deviennent officinaux qu'au début du 20^{ème}. La digitaline est le premier PA isolé de la digitale, par un pharmacien Claude Nativelle, et elle a été utilisée jusqu'en 2005.

2- Localisation - Répartition dans le règne végétal.

Les H.C. sont répartis de façon sporadique dans une douzaine de familles, dont 4 principales : Liliacées (scille, muguet), Renonculacées (hellébore noire = rose de Noël), Apocynacées (strophanthus, laurier-rose) et Scrofulariacées (digitales).

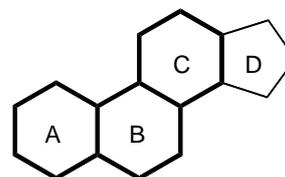
Toutes les parties de plantes peuvent en contenir, mais les teneurs sont toujours faibles.

3- Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.)

Très homogènes : génine « stéroïdique » reliée à 1 partie osidique (ose ou oligoside).

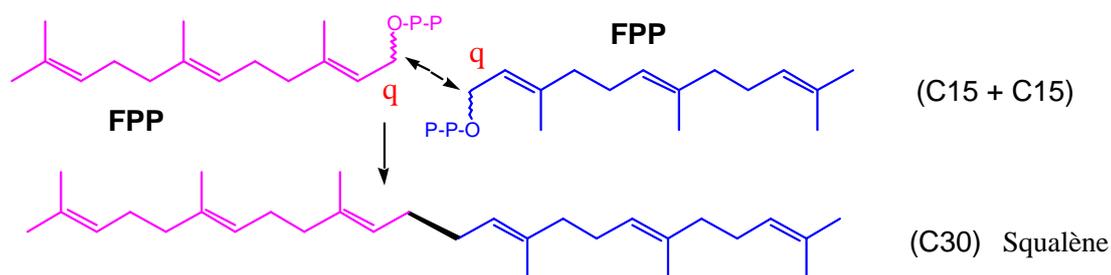
3-A- Les génines :

Squelette « cyclopentanoperhydrophénanthrénique ».

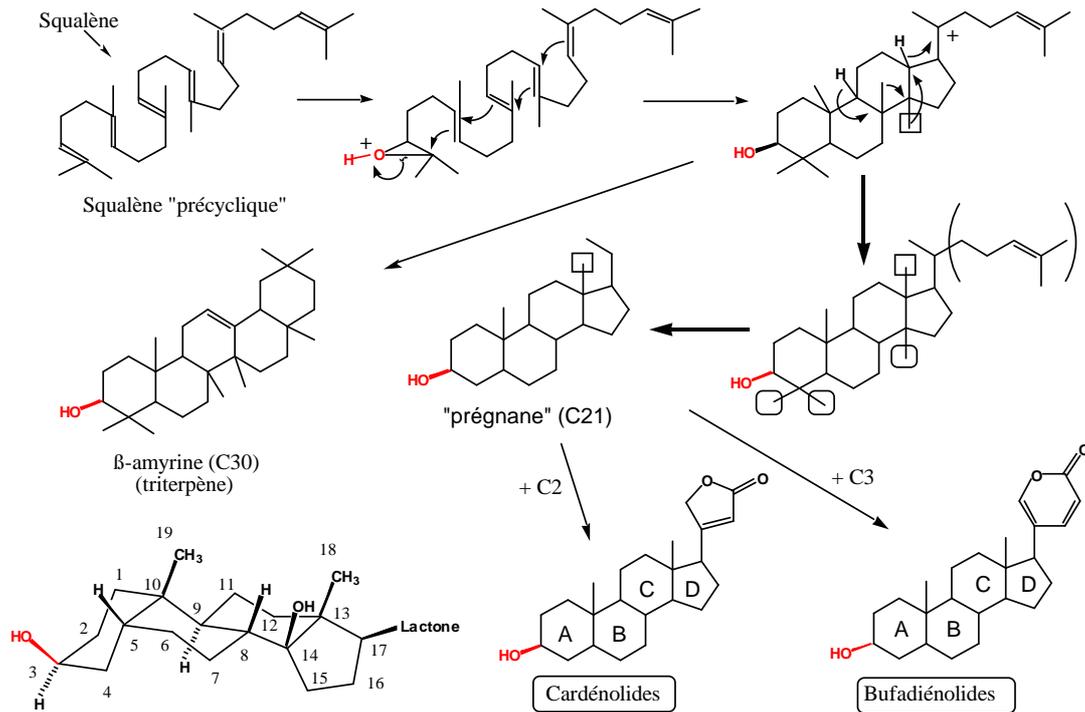


3-A-1- Biogenèse du squelette :

- 1) Formation de l'isoprène "actif" : voir détails page 133
- 2) Couplage "tête-queue" : formation du FPP, voir détails page 134
- 3) Couplage "queue-queue" : formation du précurseur en C30 (le squalène)



4) Cyclisation en cyclopentanoperhydrophénanthrène et réarrangements :



3-A-2- Caractéristiques structurales

Toutes ont :

- Des jonctions A/B = cis B/C = trans C/D = **cis** (spécifiques cardiotoniques)
- Présence de 2 hydroxyles : 3 βOH et 14 βOH
- Un carbone 17 porteur d'une lactone α-β-insaturée, en β
 - soit à 5 chaînons : cardénolides (C₂₃)
 - soit à 6 chaînons : bufadiénolides (C₂₄) comme scille, hellébore noire

3-A-3 Variations structurales

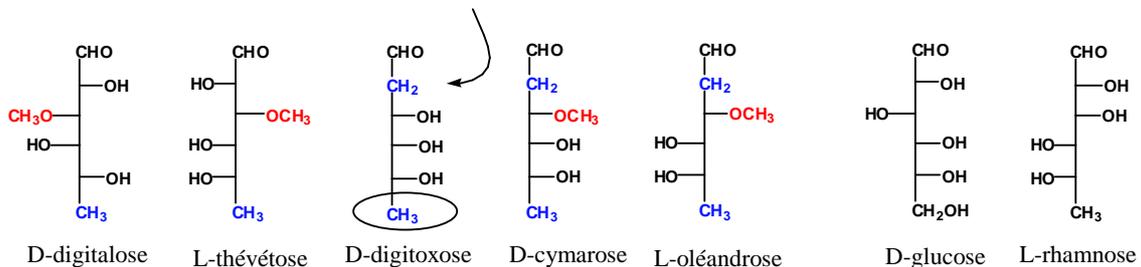
Assez restreintes. Présence d'hydroxyle(s) supplémentaire(s) :

- en 12 (digitales)
- en 16 (digitales, adonis)
- en 5 (muguet, strophanthus)

Parfois le méthyle 19 est oxydé en alcool ou en aldéhyde.

Très rarement, l'un des OH est estérifié (gitaloxigénine)

3-B- Les oses :



3-B-1- Communs (Glc → hétéroside « primaire »).

3-B-2- Spécifiques

3-B-3- Hydrolyse → bi ou trioses (scillatriose)

4- Relations Structure-Activité.

La configuration 17 β -OH est fondamentale (l' α est inactif).

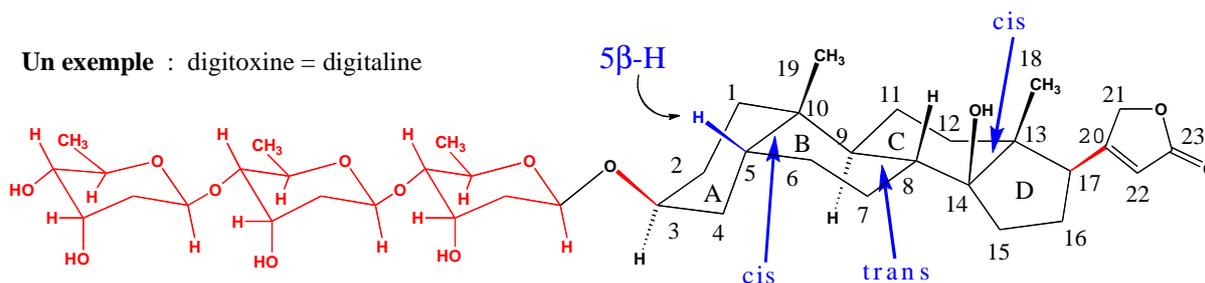
La configuration des cycles :

- A/B cis : maximale (les isomères trans sont 10 fois moins actifs, mais il peut y avoir une D en 5 !).
- C/D impérativement cis (spécifique des cardé et bufadiénolides)

Les substituants :

- En 3 α : diminue l'activité
- En 14, l'OH doit être b
- Les sucres ne sont pas déterminants mais modulent la solubilité et donc la résorption.

Un exemple : digitoxine = digitaline



5- Propriétés physico-chimiques - Extraction.

Plus ou moins solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool. Cycle lactonique = point de fragilité (ouverture et/ou épimérisation si traitement thermique ou alcalin).

Extraction par alcools de titres divers. Selon recherche d'hétérosides I ou II^{aires}, on part de la plante fraîche ou au contraire après action des enzymes (glucosidases). Purifications par chromatographies et cristallisations (difficile : brevets).

6- Propriétés pharmaco-physiologiques :

règle des "3 R" de Pottain : **r**enforce, **r**égularise, **r**alentit **le cœur malade**.

6-A- Sur la contractilité.

"**Inotrope +**" (inos en grec = fibre) : renforce l'inotropie. Action sur le **myocarde**.

Contraction est augmentée en force et en vitesse.

6-B- Sur la conductibilité

"**Dromotrope -**" (dromos en grec = course). Action sur le **tissu nodal**.

Tous les HC diminuent la vitesse de conduction de l'influx au niveau du faisceau de His (auriculo-ventriculaire). S'observe à l'ECG (allongement de la période réfractaire → bénéfique contre les troubles du rythme supraventriculaires).

6-C- Sur l'automatisme.

• "**Chronotrope -**" (chronos en grec = temps, **rythme**) : abaissent la fréquence sinusale (20 à 40%). Synergie avec AcCholine : action vagotonique directe (parasympathomimétique) + effet antiadrénergique indirect (amélioration débit cardiaque).

• "**Bathmotrope -**" (**excitabilité** anormale du myocarde est diminuée). **Attention**, cet effet peut **s'inverser facilement** (hypokaliémie, calcithérapie IV, ...) → favorise les **foyers ectopiques** « automatiques » → **troubles du rythme** en cas de surdosage (extrasystoles ventriculaires).

Une **fibrillation auriculaire** est une contraction anarchique des oreillettes, qui entraîne une contraction rapide et

irrégulière des ventricules situés juste en dessous.

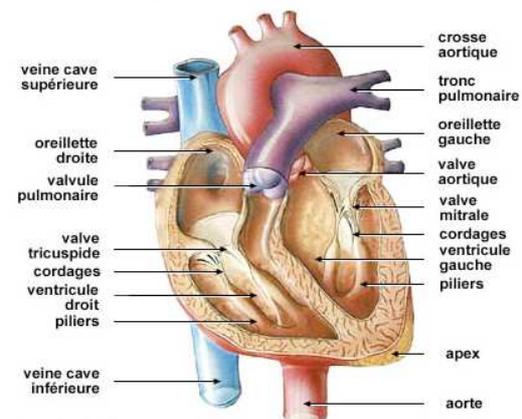
La fibrillation auriculaire est un trouble du rythme du cœur très fréquent, en particulier chez le sujet de plus de 60 ans.

La fibrillation auriculaire apparaît en l'absence ou en présence d'une maladie cardiaque.

Cette fibrillation peut être définie comme:

- Paroxystique (se terminant spontanément), d'une durée inférieure à 7 jours et récurrente,
- Persistante, d'une durée de plus de 7 jours, ne cédant pas spontanément,
- Permanente, si cette arythmie à plus d'un an et n'a pas été réduite.

L'apparition d'une fibrillation auriculaire pose le problème de ses complications et de sa cause.



6-D- Actions secondaires

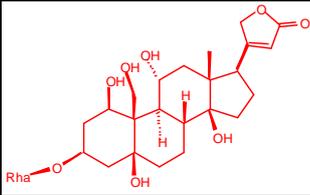
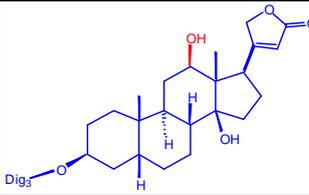
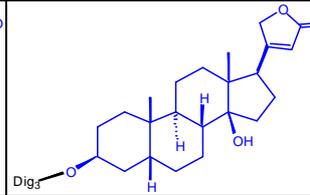
- Diurétiques (augmentation du débit rénal, donc de la filtration glomérulaire).

6-E- Conséquences

Chez l'insuffisant cardiaque : un HC ↑ le débit cardiaque → améliore le retour veineux et ↓ les résistances à l'éjection (↓ la vasoconstriction) → le débit rénal ↑ → la diurèse ↑ → la volémie ↓ (→ disparition de l'œdème et ↓ de consommation en oxygène : la fréquence cardiaque est ralentie).

6-F- Pharmacocinétique.

Importance des propriétés physicochimiques (rapport hydro-lipophilie) :

			
HC	Ouabaïne	Digoxine	Digitoxine
Liposolubilité	nulle	+	+++
Voie adm.	Parentérale	<i>per os</i>	<i>per os</i>
Absorption digestive	très faible	60-80%	90-100%
Fixation protéique	nulle	25%	90%
Élimination	rénale (très rapide)	rénale (rapide)	50% rénale (lente)
Délai d'action (I.V.)	5 mn	20 mn	2h00
Persistence	1-2 j	1 sem.	2 à 3 semaines

6-G-Métabolisme

- liposolubles : hépatique (réduction C-20), hydrolyse des sucres, ...

6-H- Effets indésirables :

de 2 ordres quand ils apparaissent :

6-G-1- digestifs : anorexie, nausées, vomissements (centres du vomissement) : **premiers signes** d'une intoxication iatrogène.

6-G-2- neurologiques : troubles visuels, céphalées, confusions, délires.

NOTE : **marge thérapeutique** très étroite (= 2) → **POSOLOGIE** !!!

Intoxications pas rares :

- **surdosages** (iatrogènes +++)
- **hypokaliémie** (diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B)
- **hypercalcémie** (\neq Ca^{++} par I.V. → troubles rythme = mortels).

Se manifestent par troubles du rythme : extrasystoles, tachycardie ventriculaire, fibrillation → mort par arrêt cardiaque (collapsus cardiovasculaire = « tétanisé »).

PRONOSTIC : dépend de la **concentration plasmatique** (dosages de la **digitalisation**).

En résumé, les HC sont utilisés, après IEC + diurétiques, :

- dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à bas débit (associés aux diurétiques), surtout s'il y a fibrillation auriculaire
- les troubles du rythme supra-ventriculaires (flutter auriculaire, fibrillation auriculaire)

Mais, il y a de nombreuses **contre-indications** :

- hyperexcitabilité ventriculaire (extrasystoles)
- B.A.V. (non appareillé)
- Calcithérapie en IV,

Synonymes de précautions d'emploi :

- Sels de Ca^{++} IV (troubles graves (mortels) du rythme)
- Hypokaliémisants (diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B) qui inversent l'effet bathmotrope <0 à >0 .

7- Caractérisation

7-A- - Réactions colorées :

7-A-1- des sucres

- R. de Keller-Killiani : spécifique du didésoxy-glc, sur sol. acétique des H.C. + H_2SO_4 conc. → phase acétique bleue + anneau interface brun.

7-A-2- des génines

Toujours HYDROLYSER + extraire par solvant orga. (CHCl_3 , Et_2O).

Spécifiques du squelette stéroïdique

- R. de Liebermann : Anh. acétique + H_2SO_4 conc. → phase CHCl_3 bleu-vert (peu spécifique)

Spécifiques du noyau lactonique (cardénolides): ttes basées sur dérivés arom. Nitrés / OH^- :

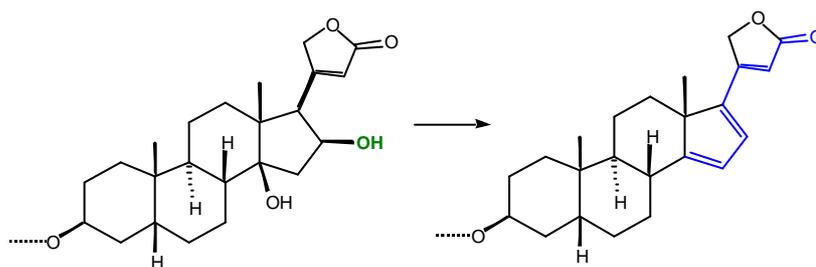
- R. de Baljet : Ac. picrique + NaOH → col. **orange** (stable, peu sensible)
- R. de Kedde : Ac. 3,5-dinitrobenzoïque + NaOH → col. **rouge** (sensible)
- R. de Raymond-Marthoud : *méta*-dinitrobenzène + NaOH → col. **violet** (fugace, très sensible).

7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B) :

- R. de Pesez : H_3PO_4
- R. de Swendsen-Jensen : CCl_3-COOH .

7-C- C.C.M.

R. de Kedde ou en UV après pulvérisation de CCl_3-COOH .



8- Dosages

8-A- Méthodes Physicochimiques :

8-A-1- Colorimétrique

8-A-2- Densitométrique

8-A-3- Pondérale.

8-B- Méthodes biologiques

méthode qui évalue la cardiotoxicité (DL50 sur le grenouille et DMM chez le cobaye), plutôt que l'activité.

9- Emplois

9-A- Formes d'utilisation

9-B- Indications thérapeutiques

9-C- Principe de la prescription

Pour éviter le temps de latence, et stabiliser les taux plasmatiques, on débute par une « dose d'attaque », de l'ordre de 0,5 mg (per os ou en IV) = "digitalisation initiale".

Suit le traitement d'entretien : dose « journalière » d'environ 0,25 mg/j (pour la digoxine).

Ajustement pour chaque malade, en fonction des données cliniques (digoxinémie, kaliémie, ...), et de l'ECG (voir précautions d'emploi).

9-D- Précautions d'emploi.

Médicaments toxiques (liste 1).

Nombreuses précautions d'emploi :

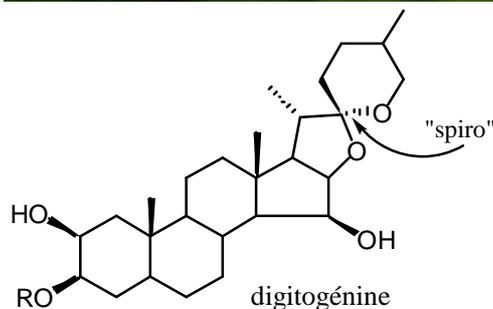
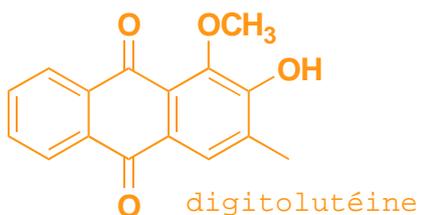
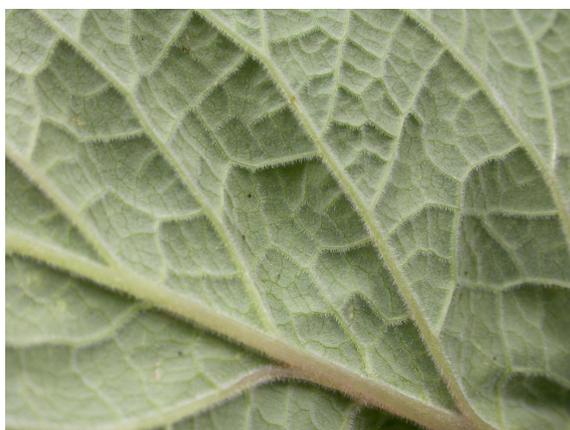
- État du malade : âge, insuffisance rénale (avec la **digoxine** → diminuer les doses)
- Contre-indications formelles : B.A.V.
- Interactions médicamenteuses antiarythmiques, bêta bloquants → diminuent l'action
- Adrénaline : l'augmente
- Les sels de Ca^{++} par voie parentérale
- Les déséquilibres ioniques (K, Na, Mg, ...) : diurétiques.

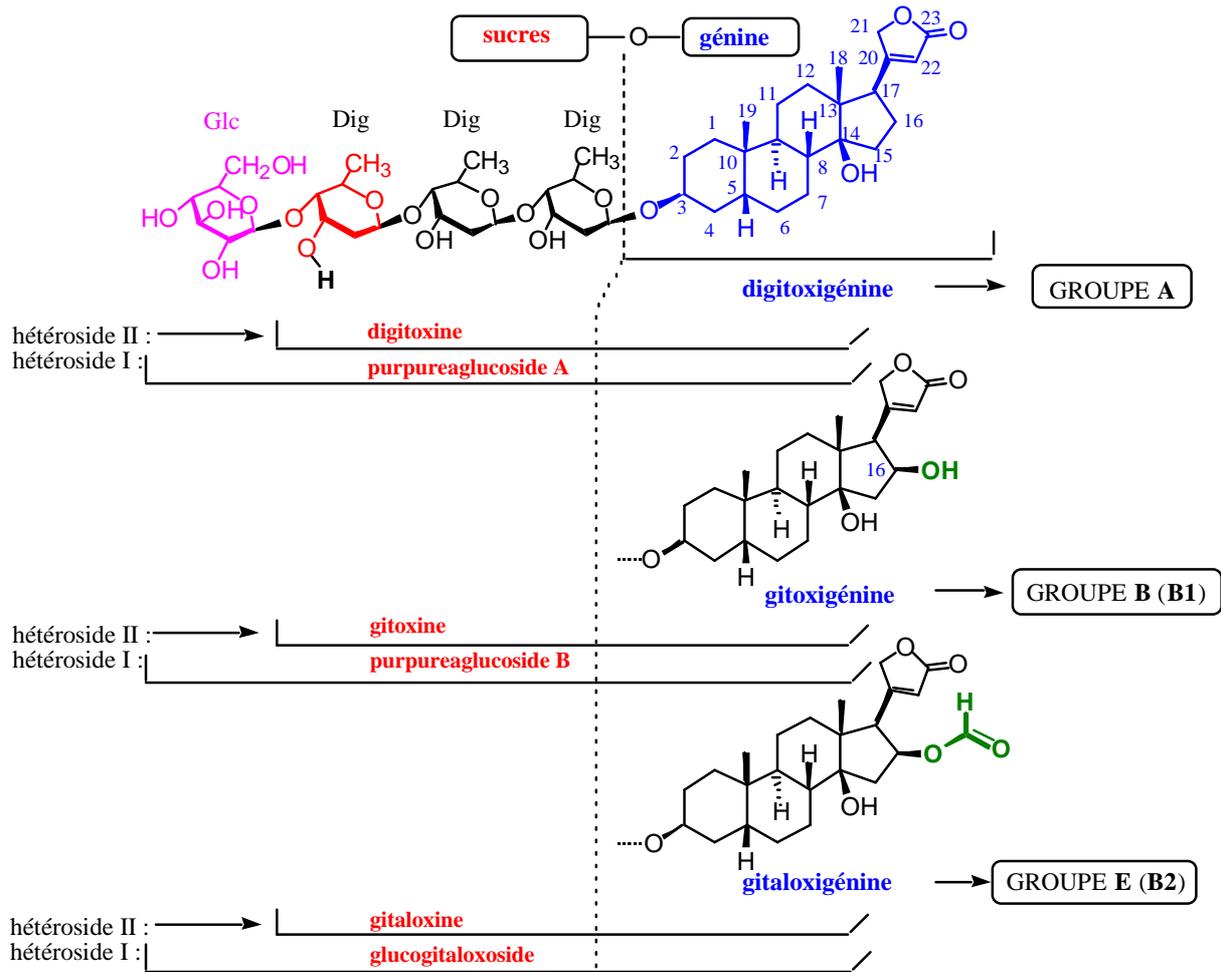
Retenir :

- ce qui distingue les deux digitales du point de vue botanique, les similitudes et différences structurales de leurs P.A..
- Les **doses thérapeutiques** !!!

Drogues à Hétérosides Cardiotoniques - Monographies

- *Digitale pourpre* : *Digitalis purpurea* L., *Plantaginacées* (ex *Scrophulariacées*)





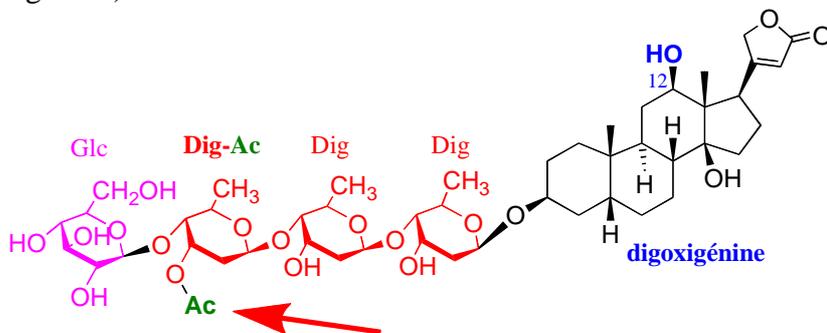
Médicament contenant la substance : **Digitoxine®**

***DIGITALINE NATIVELLE®** (digitoxine, digitoxoside) liste I (abandonné en Fr en 2005).

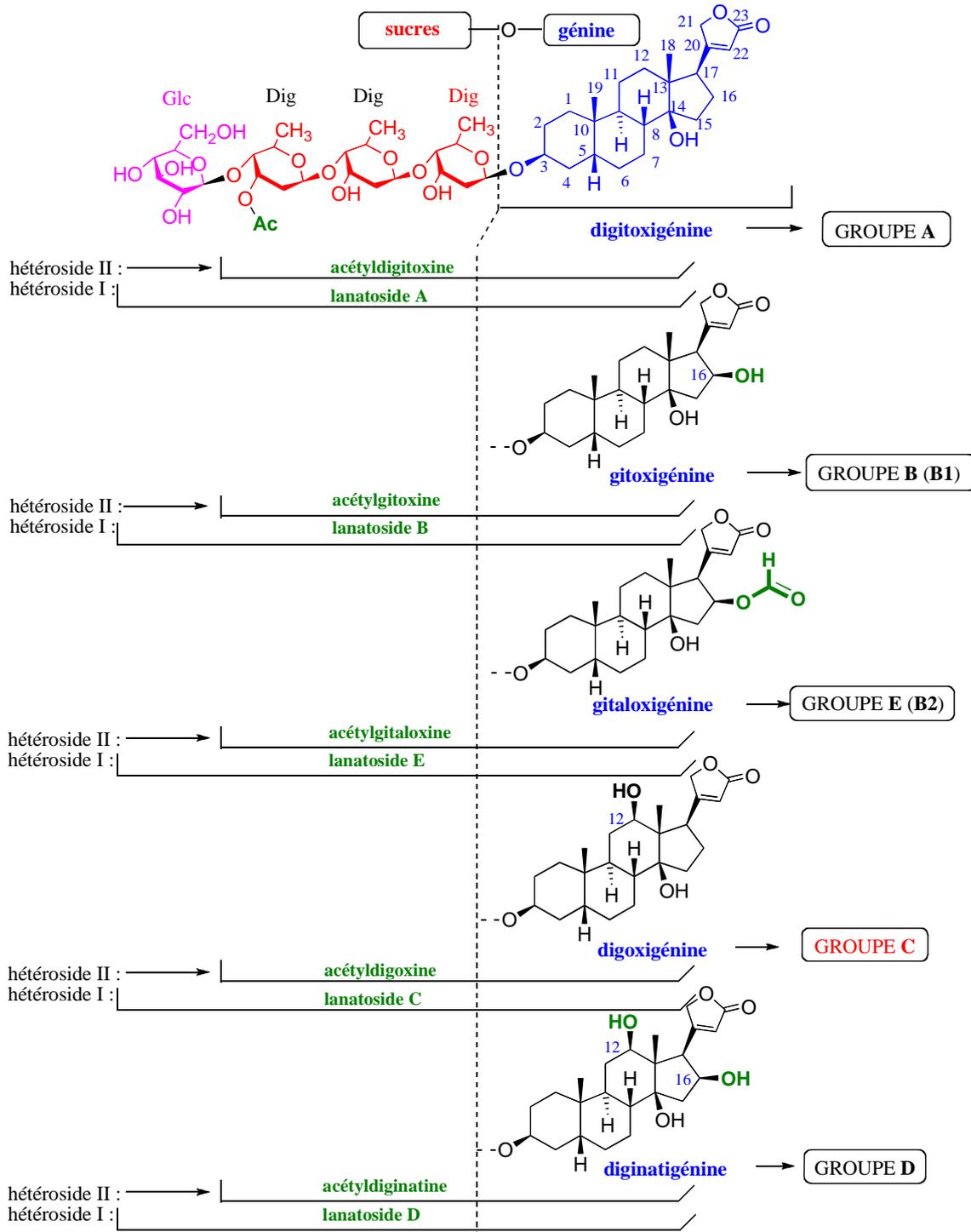
• **Digitale laineuse** : *Digitalis lanata* Ehrh., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)

Plante calcicole (préfère les terrains calcaires). Hampe florale très florifère et velue (→ laineuse).

Les Principes Actifs sont de la série des cardénolides. Un seul est aujourd'hui utilisé en thérapeutique : celui du Groupe C (12-OH) et sa chaîne sucrée est **acétylée** sur la position 3-OH du dernier digitoxose (= digoxine).



Digitalis lanata



EMPLOIS :

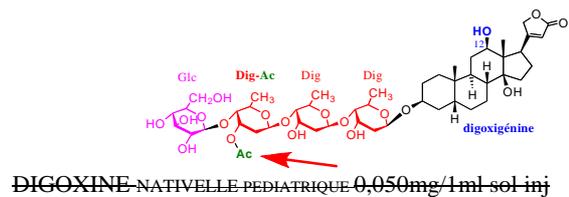
Médicament contenant la substance : **Digoxine®**

***DIGOXINE NATIVELLE**

FORMES et PRÉSENTATIONS

- DIGOXINE NATIVELLE 0,25 mg cp séc
- DIGOXINE NATIVELLE 0,5mg/2ml sol inj IV adulte
- DIGOXINE NATIVELLE 5µg/0,1ml sol buv

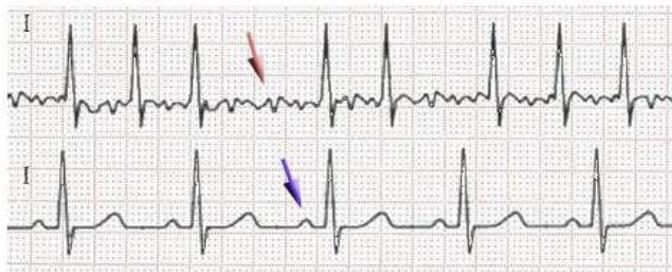
***HEMIGOXINE NATIVELLE**



Comprimé sécable à **0,125 mg** (blanc) : Boîte de 30.

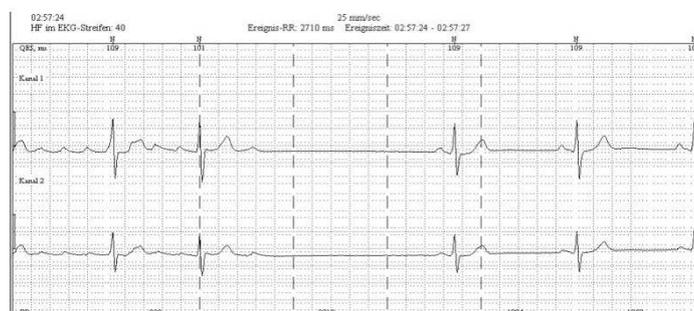
INDICATIONS de la digoxine

Insuffisance cardiaque à bas débit (généralement en association aux diurétiques), en particulier lorsqu'il existe une fibrillation auriculaire.



fibrillation auriculaire : **Flèche rouge** : trémulations de la ligne iso-électrique (Fibrillation auriculaire) -
Flèche bleue : onde P (ECG normal (rythme sinusal))

Troubles du rythme supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du **flutter auriculaire**.



Enregistrement de holter montrant un flutter auriculaire

C'est le **digitalique de choix chez l'enfant** : administrable par toutes les voies, possède une bonne marge de sécurité et une brève demie-vie.

Remarque : l'insuffisance cardiaque à débit élevé et celle liée à un obstacle mécanique ou à l'insuffisance cardiaque du cœur pulmonaire chronique ne constituent pas des indications pour les digitaliques.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

Voie orale (comprimé) :

- dose d'attaque : 2 à 4 comprimés par jour en plusieurs prises (**0,5 à 1 mg/j**) ;
- dose d'entretien moyenne : 1 comprimé par jour en une ou deux prises (**0,25 mg/j**).
- **Sujet âgé** : □ En raison d'une baisse physiologique de la fonction rénale et d'une sensibilité augmentée à la digoxine, la posologie doit généralement être réduite à **0,125 mg par jour**, soit 1 comprimé d'Hemigoxine Nativelle à 0,125 mg par jour.
- **Insuffisant rénal** : □ En raison de l'élimination rénale de la digoxine, la posologie doit être réduite en fonction du degré de l'insuffisance rénale appréciée par la clairance de la créatinine mesurée selon la formule de Cockcroft. A titre indicatif, la posologie d'entretien recommandée chez l'insuffisant rénal sévère (Clcr inférieure à 30 ml/min) est de **0,125 mg tous les 2 jours**, soit 1 comprimé d'Hemigoxine Nativelle à **0,125 mg tous les 2 jours**.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, un **dosage de la digoxine plasmatique** est nécessaire pour adapter la posologie, notamment vers la fin de la première semaine, et si des signes évoquant un surdosage (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), un sous-dosage (non-contrôle de l'insuffisance cardiaque) ou des anomalies électriques l'exigent. Le prélèvement (par microméthode) doit être fait à l'équilibre, c'est-à-dire à la fin de la 1^{re} semaine, et au moins 8 heures après la dernière prise.

Les valeurs préconisées se situent entre 0,80 et 1,5 ng/ml (soit entre 1,02 et 1,91 nmol/l). La digoxinémie moyenne des patients de l'étude DIG était de 0,80 ng/ml (soit 1,02 nmol/l) après 12 mois.

Coût du traitement journalier : 0,09 €.

Voie veineuse :

- dose d'attaque : 1 à 2 ampoules par jour ;
- dose d'entretien : 1/2 à 1 ampoule soit chaque jour, soit 3 jours par semaine.

Le contenu des ampoules doit être injecté très lentement.

Le **dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire** pour adapter la posologie, notamment vers la fin de

la première semaine, dans les formes sévères ou de traitement difficile. La digoxinémie doit être mesurée lorsqu'un surdosage est à redouter (en cas d'insuffisance rénale en particulier) ou lorsqu'une majoration des doses paraît nécessaire (action insuffisante des doses usuelles).

Le prélèvement (par microméthode) doit être fait à l'équilibre, c'est-à-dire à la fin de la 1^{re} semaine, et au moins 8 heures après la dernière prise.

Les valeurs préconisées se situent entre 0,80 et 1,5 ng/ml (soit entre 1,02 et 1,91 nmol/l).

Enfant :

- Voie orale (solution buvable à usage pédiatrique) :

Le flacon de solution est accompagné d'une pipette doseuse graduée en vingtièmes de millilitre (0,05 ml) : 1 ml contient 0,05 mg, soit 50 µg, de digoxine.

dose initiale en une prise,

traitement d'entretien : il est commencé huit heures plus tard ; le tiers de la dose initiale est administré, puis une dose identique est répétée toutes les huit heures. Les doses varient, non pas en fonction de la gravité apparente de l'affection à traiter, mais avec le poids de l'enfant.

Posologie de la digoxine (voie orale) chez l'enfant à fonction rénale normale :

Poids de l'enfant(en kg)	Dose initiale (en µg/kg et en ml/kg)	Dose d'entretien en 3 prises / jour (en µg/kg/jour)
< 12	15 µg (0,3 ml)	15
12 à 24	10 µg (0,2 ml)	10
> 24	7 µg (egal environ 0,1 ml)	7

En cas d'insuffisance rénale, ce qui s'observe souvent dans les cardiopathies gauches par réduction du débit artériel rénal et qu'on peut grossièrement apprécier par la détermination du taux de créatininémie ou d'azotémie, on doit réduire la dose d'entretien en lui appliquant un coefficient d'autant plus sévère que l'insuffisance rénale est plus grave.

Créatininémie (en µmol/l)	Azotémie (en mmol/l)	Multiplier la dose d'entretien par
70 à 100	8 à 17	0,6
101 à 200	17,1 à 25	0,3
201 à 400	25,1 à 33	0,15

Le dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire pour adapter la posologie, notamment vers la fin de la première semaine, dans les formes sévères ou de traitement difficile et chez le nouveau-né (surtout de moins de 72 h, chez lequel la fonction rénale n'est pas facile à apprécier). La digoxinémie doit être mesurée lorsqu'un surdosage est à redouter (en cas d'insuffisance rénale en particulier) ou lorsqu'une majoration des doses paraît nécessaire (action insuffisante des doses usuelles).

Le prélèvement (par microméthode) doit être fait à l'équilibre, c'est-à-dire à la fin de la 1^{re} semaine, et au moins 8 heures après la dernière prise.

Les concentrations préconisées se situent entre 2 et 3 ng/ml (soit entre 2,55 et 3,8 nmol/l) pour les nourrissons de moins de 2 ans et entre 1 et 2 ng/ml (soit entre 1,3 et 2,55 nmol/l) pour les enfants au-dessus de 2 ans. Il est prudent de ne pas dépasser ces valeurs.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés, non appareillés.

Hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digitalique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Tachycardies atriales (flutter, tachysystolie) et fibrillation auriculaire associée à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie restrictive, sauf en cas de fibrillation auriculaire associée.

Tachycardie et fibrillation ventriculaire.

Sultopride, calcium (sels de) par voie IV : cf Interactions.

Relative :

Midodrine : cf Interactions.

NB : les extrasystoles ventriculaires chez un insuffisant cardiaque non digitalisé ne sont pas une contre-indication.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

L'arrêt des digitaliques est impératif en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) liée à une hypersensibilité ou à un surdosage.

L'arrêt est conseillé avant un choc électrique ; celui-ci ne sera effectué qu'après un délai, par exemple, de 1 à 2 demi-vies (un jour et demi à 3 jours).

Comprimé : en raison de la présence de lactose, le comprimé ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi :

L'hypokaliémie pouvant augmenter la toxicité des digitaliques, on recherchera l'existence de facteurs favorisants : diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B (voie IV) ; au besoin, avant traitement, une kaliémie sera effectuée et l'hypokaliémie corrigée, et, **en cours de traitement, la kaliémie sera périodiquement**

contrôlée.

Réduire la posologie :

dans les cas où la sensibilité aux digitaliques est accrue : sujets âgés, hypoxie par insuffisance respiratoire, hypothyroïdie, insuffisance cardiaque évoluée, hypercalcémie, dans l'insuffisance rénale et dans l'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie et Mode d'administration), en début de traitement si un autre digitalique a été prescrit les jours précédents.

Surveillance stricte (ECG) en début de traitement dans les insuffisances cardiaques avec BAV du 1er degré.

La forme comprimé contient du lactose monohydraté.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Médicaments bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des anticholinestérasiques, de la pilocarpine, etc.

Contre-indiquées :

- Calcium (sels de), voie IV : risque de troubles du rythme graves, voire mortels.
- **Millepertuis** : **diminution de la digoxinémie**, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant, puis après l'arrêt du millepertuis.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Déconseillées :

Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

- Midodrine (sympathomimétique alpha) : troubles de l'automatisme (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculoventriculaire et/ou intraventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, renforcer la surveillance clinique et ECG.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, adapter la posologie des digitaliques.
- Calcium (sels de), voie orale, en particulier en cas d'association avec la vitamine D : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et diminution de la digoxinémie. Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.
- Colestyramine : diminution de l'absorption digestive des digitaliques. Prendre ces médicaments à distance des digitaliques (plus de 2 heures, si possible).
- Clarithromycine, érythromycine : augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine ou l'érythromycine et après son arrêt.
- Hydroquinidine, **quinidine** (et, par extrapolation, deslanoside) : trouble de l'automatisme (arythmie), dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. De plus, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG. En cas de réponse inattendue, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie.
- **Hypokaliémiants** : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison (voie générale), diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), tétracosactide, **laxatifs stimulants** : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance clinique, contrôle de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.
- Itraconazole : **augmentation de la digoxinémie** avec nausées, vomissements, troubles du rythme, due à une diminution de l'élimination. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.

SURDOSAGE

Symptômes :

Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision ; surtout, **troubles cardiaques**, avec perturbation de l'ECG potentiellement graves, voire mortels : tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité peuvent être observés.

PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité des comprimés de Digoxine Nativelle est constante, ce qui se traduit, en pratique, par l'obtention de taux sanguins efficaces, stables, sans « pics » inutiles. L'équivalence thérapeutique de lot à lot est **garantie par la fiabilité du procédé de fabrication** et par la sévérité des normes analytiques.

Demi-vie plasmatique : 1 jour 1/2. En l'absence de doses de charge, l'équilibre n'est obtenu qu'après 6 jours.

Des dosages sanguins sont possibles pour le suivi du traitement. Les concentrations thérapeutiques sont dans une zone comprise entre 0,65 et 2,6 nmol/l. Cependant, il existe un chevauchement entre les zones thérapeutiques et toxiques, ce qui rend parfois délicate l'interprétation des résultats. **LISTE I**

* **DIGIDOT**® immunoglobuline antidigitalique ovine

25 février 2008 : **Arrêt définitif de commercialisation DIGIDOT : importation de DIGIBIND immunoglobulines antidigitaliques ovines (fragments Fab)**

Immunoglobuline antidigitalique ovine : anticorps antidigitaliques

Liste I, réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence

Suite à l'arrêt définitif de commercialisation de DIGIDOT 80 mg poudre pour solution pour perfusion par le laboratoire Roche, et en raison de l'épuisement des stocks de la spécialité équivalente importée **DIGITALIS-ANTIDOT**, le laboratoire Serb, en accord avec l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), et le laboratoire GlaxoSmithKline mettent à disposition, à titre exceptionnel et transitoire, DIGIBIND

En février 2011, DIGIBIND n'est plus au Vidal.

Communiqué, Afssaps (8 avril 2011) : rupture de stock de DIGIBIND : mise à disposition de DIGIFAB, fragments d'anticorps spécifiques à la digoxine (Fab) d'origine ovine :

Suite à l'épuisement des stocks en DIGIBIND 38 mg poudre pour solution injectable, importé depuis février 2008 pour pallier l'arrêt de commercialisation de DIGIDOT 80 mg poudre pour solution pour perfusion (Cf. Afssaps du 25 février 2008 et VIDALnews du 11 mars 2011), le laboratoire SERB, en accord avec l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), met à disposition, à titre exceptionnel et transitoire, un autre médicament contenant la même substance active : **DIGIFAB 40 mg poudre pour perfusion, fragments Fab d'anticorps antidigoxine (ovins), en boîte de 1 flacon**. Fabriqué au Royaume-Uni, ce médicament est autorisé et commercialisé aux Etats-Unis.

En pratique :

DIGIFAB contient 40 mg de substance active (fragments Fab antidigoxine) par flacon de poudre.

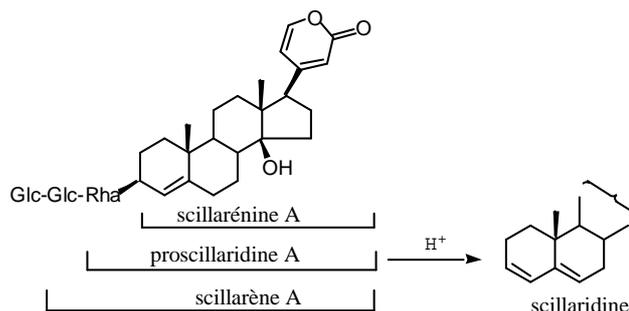
Chaque flacon doit être reconstitué avec 4 ml d'eau pour préparation injectable et mélangé doucement. Il est possible d'ajouter au produit reconstitué du chlorure de sodium 0,9 % jusqu'à un volume approprié pour l'injection. Le produit doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. Il ne doit pas être congelé. Il doit être utilisé dans les 4 heures suivant sa reconstitution.

Chaque flacon de DIGIFAB contient 40 mg de fragments Fab antidigoxine pouvant fixer environ 0,5 mg de digoxine. La dose de DIGIFAB varie selon la quantité de digoxine ou de digitoxine à neutraliser : il est impératif de se reporter au RCP (résumé des caractéristiques du produit) pour déterminer la posologie adaptée au cas par cas.

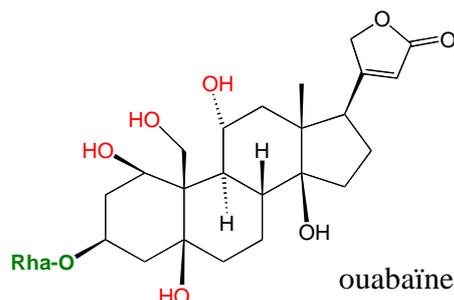
Il convient d'administrer DIGIFAB lentement par voie intraveineuse sur une période d'au moins 30 minutes.

• **La scille : *Drimia maritima* (L.) Stearn, (syn : *Urginea maritima* (L.) Baker, *Urginea pancration*, *Urginea scilla*, *Scilla maritima*), Asparagacées (ex Liliacees).**

bufadiénolides : voir ci-contre.



• **Les strophanthus : *S. gratus* (Wall. et Hook.) Franchet (*S. kombe*), Apocynacées**



Ouabaine : n'est plus utilisée en thérapeutique, depuis des décennies !

• Les plantes toxiques à Hétérosides Cardiotoniques

• *Convallaria majalis* L., *Asparagacées* (ex *Liliacées*), Muguet
hétér. cardénolides.

• *Helleborus niger* L., *Renonculacées* (*Hellébore*)
Rose de Noël, herbe aux fous.

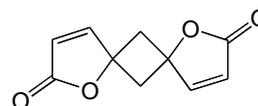
Hétér. bufadiénolides + protoanémone (méthylène-lactone), responsable des dermatites de contact (allergiques) des renoncules (boutons d'or) mais qui disparaît dans la plante sèche (dimérisation en anémone).



Helleborus niger



protoanémone



anémone

• *Nerium oleander* L., *Apocynacées* (*Laurier-rose*)
feuilles = 1,5 % hétér. cardénolides.

Retenir que toutes ces plantes sont toxiques par des hétérosides (et non pas des alcaloïdes) ayant des propriétés « **cardiotoniques** ».



Nerium oleander

Drogues à Saponosides

1- Généralités - Définition.

Hétérosides à génine stéroïdique ou triterpénique

Propriétés caractéristiques :

- Pouvoir aphrogène
- ↑ perméabilité membranaire des cellules
- détruisent les hématies (hémolytiques)
- ichtyotoxiques

2- Structure des saponosides (ou saponines)

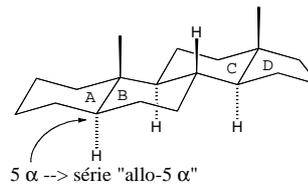
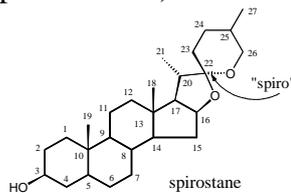
O-hétérosides.

2-A- Structure des génines :

2-A-1- Saponosides stéroïdiques :

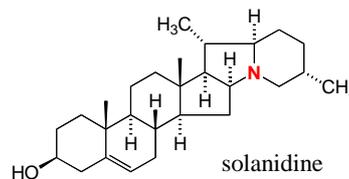
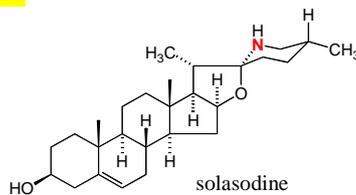
2-A-1-a- hexacycliques à 27 carbones : « spirotaniques »

Chez les **monocotylédones** : Liliacées, Amaryllidacées, Dioscoracées (+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).

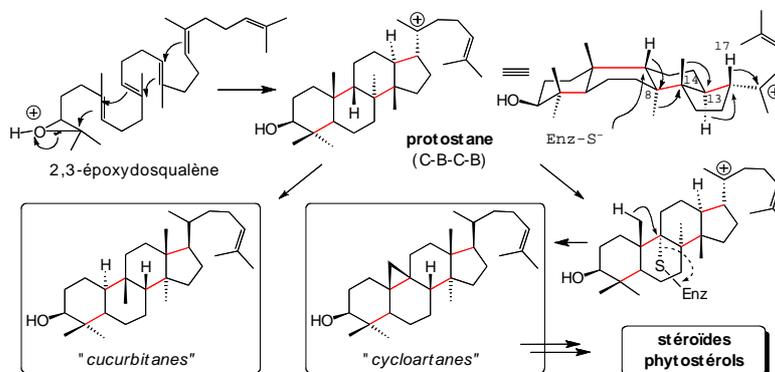


(comme **hormones stéroïdiennes**)
 (5 bêta = hétérosides cardiotoniques)

Chez les **Solanacées** :



2-A-1-b- Biogenèse des Saponosides stéroïdiques :



Biogenèse des saponosides stéroïdiques

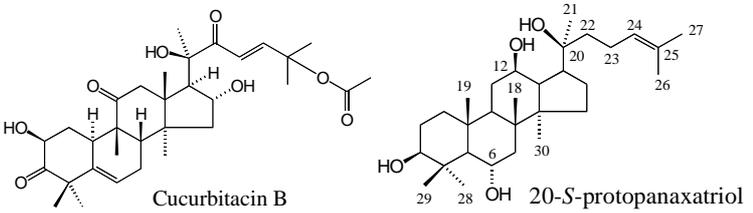
2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones) :

Chez les dicotylédones : Caryophyllacées, Polygalacées, Hippocastanacées, Rosacées, Primulacées (+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).

2-A-2-a- Saponosides triterpéniques **tétracycliques** :

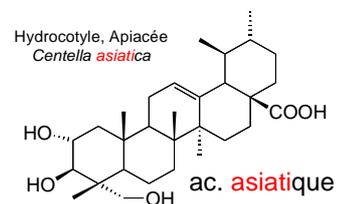
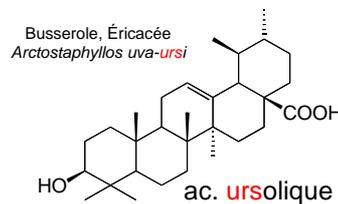
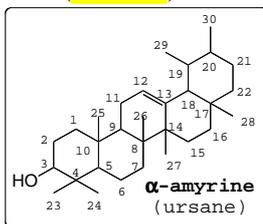
Cucurbitacines, **ginsénosides**
 (panaxosides).

Cucurbitacin B, $C_{32}H_{46}O_8$,
 (2 β ,9 β ,10 α ,16 α ,23 E)-25-
 (acetyloxy)-2,16,20-trihydroxy-9-
 methyl-19-norlanosta-5,23-diene-3,11,22-trione = 1,2-dihydro- α -elaterin.

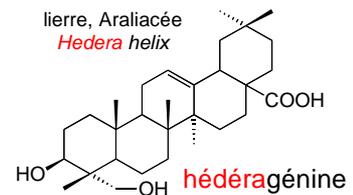
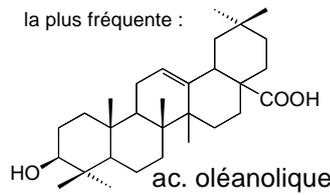
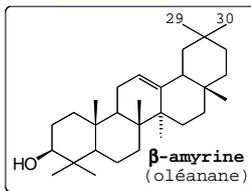


2-A-2-b- Saponosides triterpéniques **pentacycliques** :

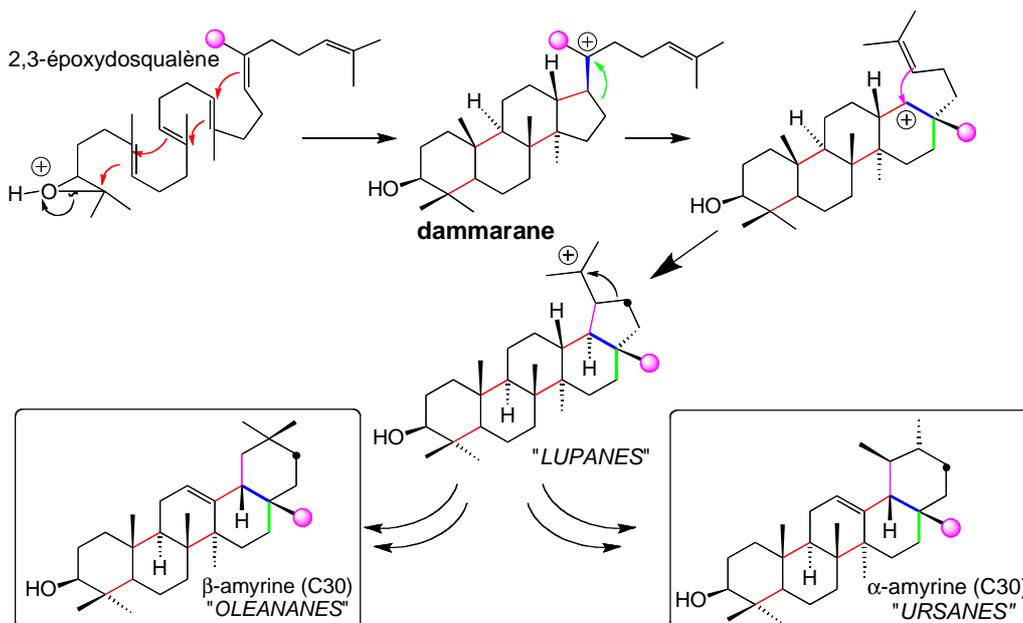
α -amyrine (**ursanes**) :



β -amyrine (**oléanane**) :



2-A-2-c- Biogenèse des saponosides triterpéniques :



Biogenèse des saponosides triterpéniques

2-B- Structure des sucres.

D-Glc, D-Gal, L-Ara, L-Rha, Ac. D-Glu. Reliés en 3

2-C- Variations :

substituants : OH, COOH, OR, oxirane, lactone

hétérosides (**O- hétérosides en 3** : monodesmosides), + esters (en C-28 : bidesmosides).

3- Propriétés physico-chimiques des saponosides

hétérosides : pratiquement pas cristallisables.

- solubles dans l'eau et alcool dilué
- insolubles dans solvants organiques apolaires.

Sapogénines :

- insolubles dans l'eau
- solubles dans solvants organiques.

4- Extraction, purification

solutions hydro-alcooliques. Concentration : ... tendance à mousser !

- HPLC, DCCC, RLCC, **CPC**, ...

- Caractérisation

- Mise en évidence très facile dans les végétaux : pouvoirs moussant et hémolytique
- Liebermann : $\text{Ac}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4 =$
triterpéniques : rose → pourpre
stéroïdiques : bleu-vert

- Carr et Price (SbCl_3)

- Dosage

- Indice de mousse : degré de dilution d'un décocté aqueux de la drogue, qui donne encore une mousse persistante de 1 cm, après un délai de 15'.



gamme de dilutions décroissantes du décocté (de marron d'Inde) pour la mesure de l'INDICE DE MOUSSE

5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques

- **Anti-microbiens**, anti-fongiques, parasitocides : formes « inactives », liées à de nombreux sucres (bidesmosides), suite à une agression, une enzyme les hydrolyse → formes « actives ». Par ex., hédéra-saponine du lierre (bidesmoside, inactive) → alpha-hédérine

(monodesmoside, très antibiotique),

- Irritants cellulaires (sternutatoires, expectorants)
- Hémolytiques (extirpent le cholestérol ?) : surtout les monodesmosides à osides courts,
- Toxiques pour animaux sang froid (**ichtyotoxiques**, les saponines monodesmosides de *Phytolacca dodecandra* à 1 mg/l molluscicides (bulins) → schistosomiasis)
- Anti-inflammatoires (réglisse, marron d'Inde),
- Anti-hémorroïdaires, cicatrisants (voir monographies)
- Anti-appétants (luzerne, ...)
- Sucrants : réglisse, abrusoside E (méthyl ester) du Jéquirity, *Abrus precatorius*, Fabacées ; « liane-réglisse ». Sa graine est très toxique par la présence de glycoprotéines (abrine). Colorée, elle sert à faire des chapelets = "haricot paternoster".



6- Emplois des saponosides

6-A- en pharmacie

- **Extraction des saponosides, comme P.A.** : escine, glycyrrhizine, ... (pour leurs propriétés pharmacologiques) :
 - Anti-inflammatoires (**réglisse** : ac. glycyrrhétique, **marron d'Inde** : escine),
 - Anti-spasmodiques : réglisse, lierre
 - Cicatrisant : hydrocotyle
 - Expectorant : polygala
 - Dépuratifs, diurétiques : saponaire, salsepareille.
- **Matières premières** pour la synthèse des PA stéroïdiques (hormones, anti-conceptionnels, anti-inflammatoires, ... : l'intérêt majeur des saponosides stéroïdiques.

6-B- Extrapharmaceutiques

en cosméto : propr. détergentes, émulsionnantes.

Drogues à saponosides - Monographies

1- Drogues à saponosides triterpéniques à 5 cycles

La Réglisse, *Glycyrrhiza glabra* L., Fabacées.

Liquorice des anglo-saxons

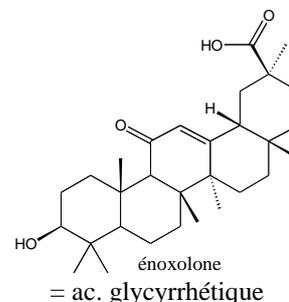
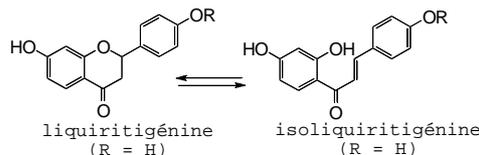
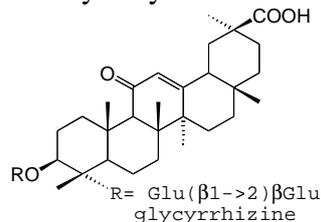
Ph. Eur. 7^{ème} Ed. (01/2010:0277 - corrigé 7.0) : **Réglisse (racine de)** : *Liquiritiae radix*. Définition : Racine et stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non, de *Glycyrrhiza glabra* L. et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Teneur : au minimum 4,0 pour cent d'acide glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823) (drogue desséchée).



Droque = Racines + stolons : batonnets (jaune vif, sucrés)

P.A. : flavonoïdes (jaunes) ; stérols (bêta-sitostérol et stigmastérol) ; **glycyrrhizine** (sucré : 60 x plus que saccharose) = 6 à 13%. Sa fonction acide permet de préparer des sels hydrosolubles (antésite®, Coco®).

Son hydrolyse → 2 Glu + ac. glycyrrhétique (énoxolone®)



Essais : ajouter de l'H₂SO₄ à la poudre → orange-jaune. Aucun fragment ne doit se colorer immédiatement en carmin (traduirait une falsification par curcuma). Indice de mousse + réaction à la cyanidine → rouge cerise.

Propriétés : anti-ulcéreuse, antispasmodique (flavonoïdes) ; expectorante et béchique (glycyrrhizine) ; anti-inflammatoire (ac. glycyrrhétique) : inhibe la dégradation hépatique de l'hydrocortisone.

Risques : la consommation abusive de réglisse (coco, boissons, chewing gum) entraîne œdèmes et hypertension (glycyrrhizine a une activité de type minéralocorticoïde = hyperaldostéronisme → rétention d'eau, Na⁺, Cl⁻ et **excrétion accrue de K⁺**).

Usages : en nature (infusion = aromatisant ; extrait brut « suc de réglisse » : anti-acides, gastrologie)

Ac. glycyrrhétique : anti-inflammatoire local.

Ph. Eur. 7^{ème} Ed :

Extrait fluide éthanolique titré de Réglisse (01/2011:1536) = *Liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum*. DÉFINITION : Extrait fluide éthanolique titré produit à partir de *Racine de réglisse (0277)*. Teneur : 3,0 pour cent à 5,0 pour cent d'acide glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823).

Extrait sec de Réglisse pour aromatisation (04/2008:2378) = *Liquiritiae extractum siccum ad saporandum*. DÉFINITION : Extrait sec produit à partir de *Racine de réglisse (0277)*. Teneur : 5,0 pour cent à 7,0 pour cent d'acide 18β-glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823) (extrait desséché).

Médicament contenant la substance : ac. glycyrrhétique = énoxolone®

ARTHRODONT 1% pâte gingiv

HEXALYSE cp à sucer : Plag/24 → Traitement local d'appoint des états congestifs de l'oropharynx

SÉDORRHÔÏDE® CRISE HÉMORROÏDAIRE cr. rectale → Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

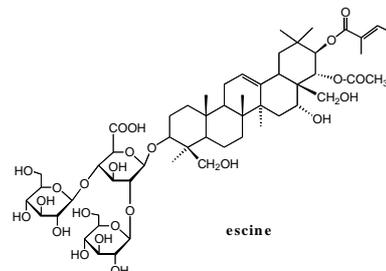
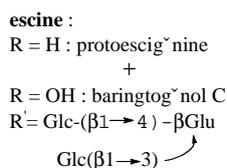
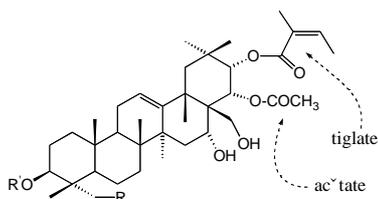
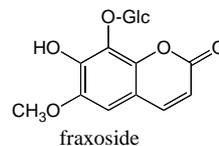
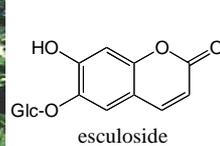
Le Marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanacées (Graines)



Graine



Inflorescences

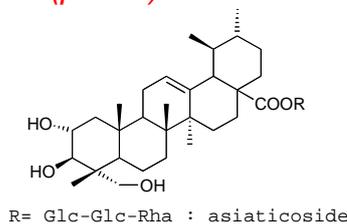
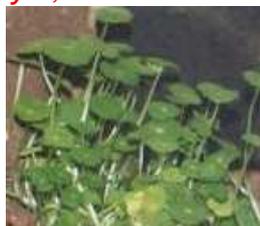


traditionnellement utilisé dans : les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes, dans la symptomatologie hémorroïdaire ; le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies, etc.

Ph. Eur. 7^{ème} Ed :

Aescine. 1001700. [6805-41-0]. Mélange de saponosides apparentés, obtenu à partir des graines d'*Aesculus hippocastanum* L. Poudre amorphe, fine, pratiquement blanche ou légèrement jaunâtre ou rougeâtre.

Hydrocotyle, *Centella asiatica* (L.) Urban, Umbellifères (plante) :



Asiaticoside : Augmente la trophicité du tissu conjonctif. Extrait titré → Phlébologie + dermatologie (brûlures, cicatrisation des plaies)

Médicament contenant la substance : asiaticoside®

MADECASSOL 1% Cr : T/10g
MADECASSOL 1% Cr : T/25g
MADECASSOL 10mg Cpr : E/25

MADECASSOL 2% Pdr appl loc : Fl pdeur/10g
MADECASSOL NEOMYCINE HYDROCORTISONE Cr : T/10g

***Polygala de Virginie, *Polygala senega* L., Polygalacées**

(racine + souche dessechée)

***Lierre, *Hedera helix*, Araliacées :**

bois : à hédéragénine = antispasmodique et antitussive ;

feuilles : amincissants (Hédéril®) ;

fruits (très toxiques, frais)

***Saponaire, *Saponaria officinalis* L., Caryophyllacées**

(racine + tige feuillée)

***Ficaire, *Ficaria ranunculoides* Roth., Renonculacées**

(tubercules charnus, antihémorroïdaire)

2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles :

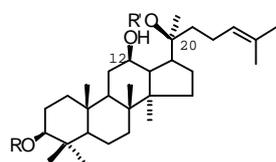
Le Ginseng, *Panax ginseng* C.A. Meyer, (sp.), Araliacées.



Ginseng (racines)

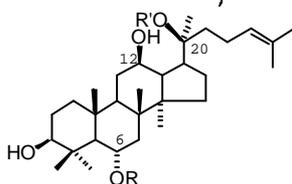
Ginseng (feuilles et fruits)

Drogue = racines séchées (anthropomorphes !).



R=R'= H : 20-S-protopanaxadiol
Ginsénoside R_{b-1} :
R= D-Glc(β1->2)-β-D-Glc
R'= D-Glc(β1->6)-β-D-Glc

R = R' = H : 20-S-protopanaxatriol
R = L-Rha(α1->2)-β-D-Glc
R' = β-D-Glc } : Ginsénoside R_e



Ph. Eur. 7^{ème} Ed :

Ginseng, *Ginseng radix* 01/2008:1523

Définition : Racine séchée entière ou coupée, désignée sous le nom de ginseng blanc ou soumise à la vapeur d'eau et séchée, désignée sous le nom de ginseng rouge de *Panax ginseng* C. A. Meyer. Teneur : au minimum 0,40 pour cent de la somme des ginsénosides Rg1 (C₄₂H₇₂O₁₄, 2H₂O ; M_r 837) et Rb1 (C₅₄H₉₂O₂₃, 3H₂O ; M_r 1163) (drogue desséchée).

Ginsénoside Rg1

Ginsénoside Rb1

Eleuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus* Maxim., Araliacées



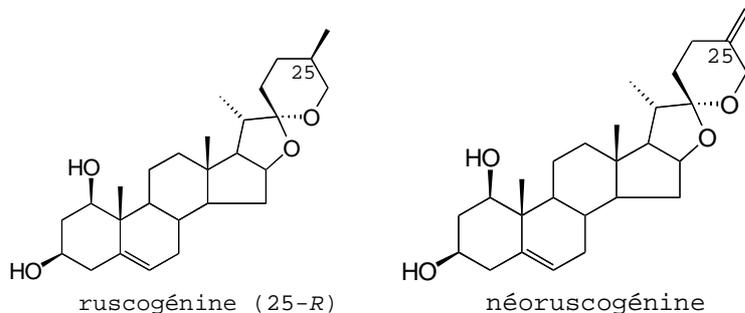
Eleuthérocoque (feuille)

Éleuthérocoque, *Eleutherococci radix*, 01/2008:1419 (corrigé 7.0)

Définition : Organes souterrains séchés, entiers ou coupés, d'*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim. Teneur : au minimum 0,08 pour cent pour la somme de l'éleuthéroside B (M_r 372,4) et de l'éleuthéroside E (M_r 742,7).

3- Drogues à saponosides stéroïdiques :

- *Le petit houx, Ruscus aculeatus L., Liliacées (rhizome)*
ruscogénines (antihémorroïdaires)



petit houx (feuille et fruit)

4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes

4-A- La diosgénine comme matière première :

Diosgénine : (3 β ,25R)-spirost-5-én-3-ol.

Utilisation : matière première. Peut être convertie en **prégnénolone** et **progestérone** : Marker et al., *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2167 (1947).

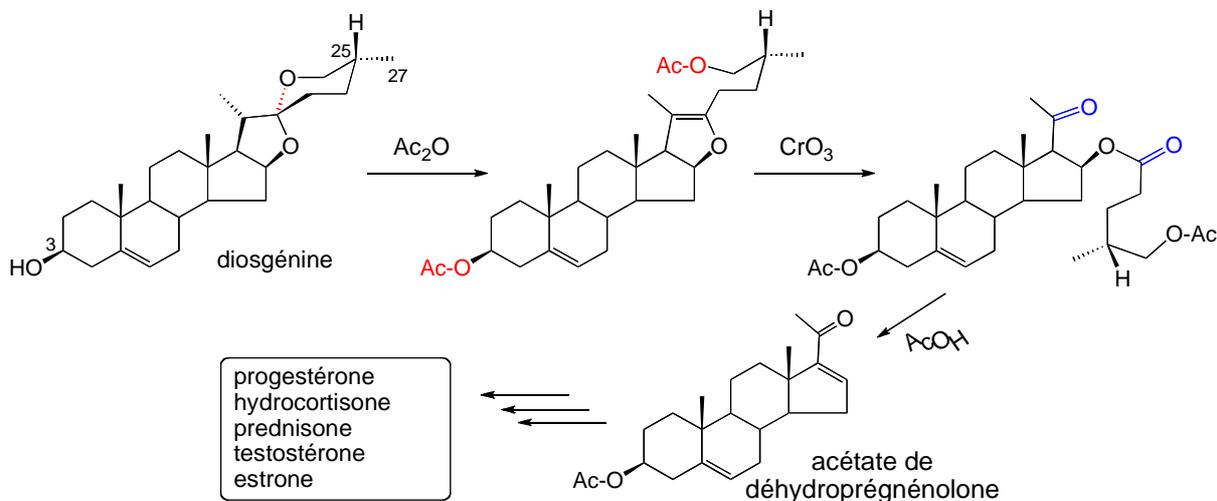


Schéma de préparation par hémisynthèse des hormones stéroïdiennes et stéroïdes

- Les Dioscorées, *Dioscorea* sp., Dioscoracées.

(tubercules : 16 à 18 T/ha → 500 Kg diosgénine)

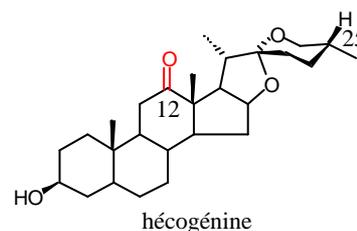
Dioscoracées mexicaines : (les douces sont des « **ignames** »)

D. composita
D. floribunda
D. spiculiflora
D. mexicana

4-B- Hecogénine comme matière première :

hecogénine : (3 β ,5 α ,25R)-3-hydroxyspirostan-12-one.

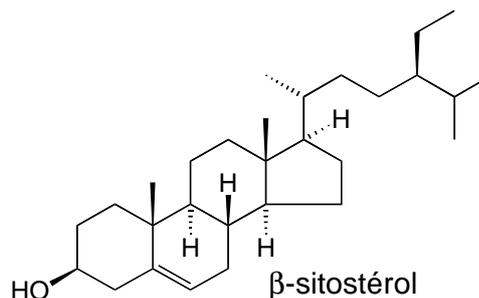
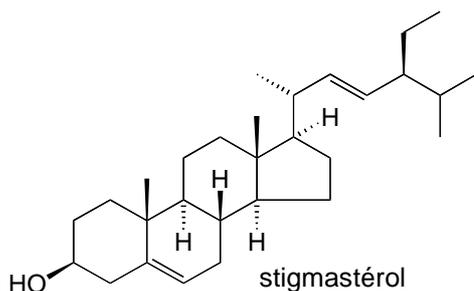
Utilisation : peut être convertie en hormones stéroïdiques substituées en 11 (du fait de la présence du céto-12).



Les Agaves, *Agave sisalana* Perr., Amaryllidacées (Sisal)

4-C- Stigmastérol + sitostérols comme matières premières :

5,22-cholestadiène

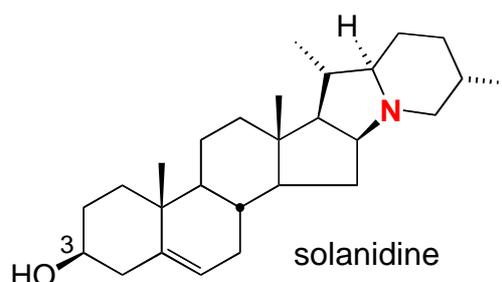
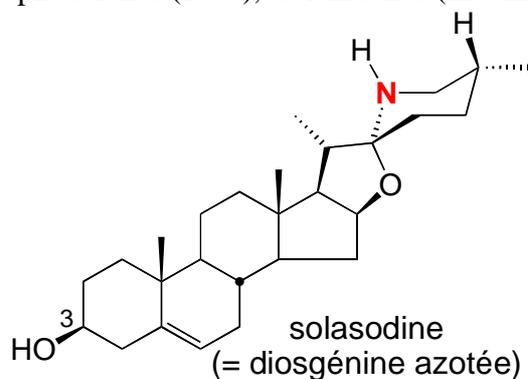


Le Soja, *Glycine soja* Siebold et Zucc. = *Soja hispida*, Fabacées, Papilionacées.
(insaponifiable de l'huile)

Le Pin maritime, *Pinus pinaster* Aiton, Abiétacées.
(gemme, Tall-oil)

4-D- Alcaloïdes stéroïdiques comme matières premières :

spirosalanes (27 C), solanidanes (indolizidine)



Solanum aviculare Forst., Solanacées (feuilles);

Solanum laciniatum Ait., Solanacées (fruit);

Solanum khasianum Clarke, Solanacées (fruit).

4-E- Acides biliaires comme matières premières :

cholique (24 C) : animaux de boucherie

4-F- graisses : cholestérol (27 C) comme matières premières :

animaux de boucherie

5- Plantes à saponosides toxiques :

Les baies du **Lierre**, *Hedera helix*, *Araliacées*

Fruits du **Tamier**, *Tamus communis*, *Dioscoréacées*

Fruits du **Phytolaque**, *Phytolacca decandra*, *Phytolaccacées*



Tamier, *Tamus communis*



Phytolaque, *Phytolacca decandra*

Fruits du **Sceau de Salomon**, *Polygonatum vulgare*, *Liliacées*

Fruits du **Camérisier** (Chèvrefeuille), *Lonicera xylosteum*, *Caprifoliacées*



Sceau de Salomon, *Polygonatum vulgare*



Camérisier, *Lonicera xylosteum*

Rappel : les *Solanacées* à alcaloïdes stéroïdiques
(voir p. 157)

Morelle douce-amère : *Solanum dulcamara* L., *Solanacées*
(« vigne de Judée », morelle grimpante)

Morelle noire : *Solanum nigrum* L., *Solanacées*,
liste II (→ huile de Jusquiame composée, liste I)



Morelle douce-amère : *Solanum dulcamara*



Morelle noire : *Solanum nigrum*

Pommier d'amour : *Solanum pseudocapsicum* L., *Solanacées*.



Pommier d'amour : *Solanum pseudocapsicum*

Drogues à Alcaloïdes – Généralités

Vous devez bien maîtriser ce chapitre de généralités sur les alcaloïdes, sur pratiquement presque tous les points. Tout particulièrement, les notions de propriétés physicochimiques propres à cette catégorie de molécules « **basiques** » ! En effet, ceci est déterminant pour les **procédés extractifs** et de **purification** autant que pour les possibilités de former des sels (neutres, acides, etc...) **solubles** en milieu aqueux et les rend « **administrables** », etc.

1- Définition

Substance d'origine naturelle (végétale), azotée et basique. « Al Kaly » (Meisner, 1818) : la soude (basique). Donne des réactions de précipitation avec les "réactifs généraux" des alcaloïdes. La plupart, douées de propriétés pharmacologiques marquées, à faible dose.

Groupe de substances naturelles le plus vaste : plus de 10000 décrites.

D'une manière générale, les **amino-acides** et **peptides**, les **amino-sucres**, les **vitamines azotées**, les **bases nucléiques** (dérivés **puriques**, incluant les **xanthines**), les **porphyrines** ne sont pas considérées comme étant des alcaloïdes.

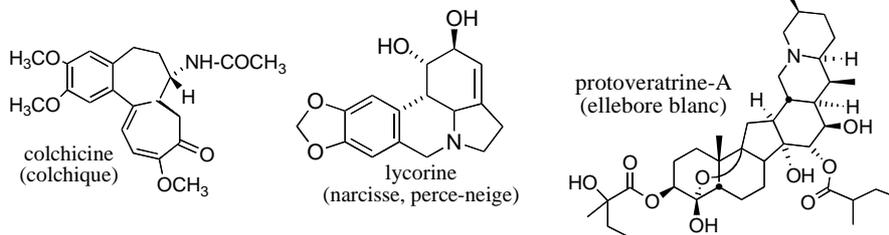
2- Etat naturel

Pratiquement absents chez les gymnospermes !

Très répandus chez les dicotylédones.

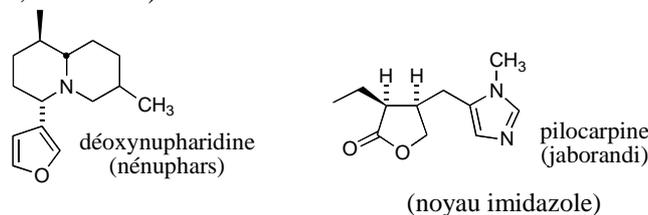
2-A- Monocotylédones

Liliacées = Colchique, Vêrâtre ; **Amaryllidacées** = *Galanthus* sp..



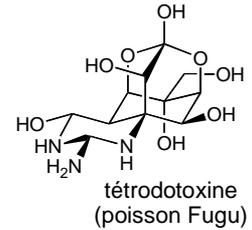
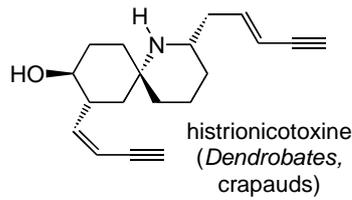
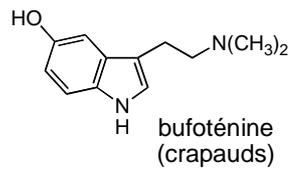
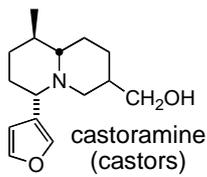
2-B- Dicotylédones

Papavéracées (*Papaver*) ; **Rutacées** (*Pilocarpus*, para Σ^+) ; **Fabacées** (*Sarothamnus* = genêt) ; **Loganiacées** (*Strychnos*) ; **Apocynacées** (*Vinca*, *Rauwolfia*) ; **Solanacées** (*Atropa*, *Datura*) ; **Rubiacées** (*Quinquina*, *Yohimbe*).



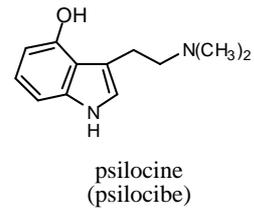
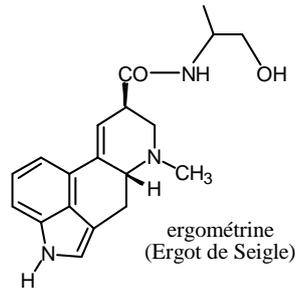
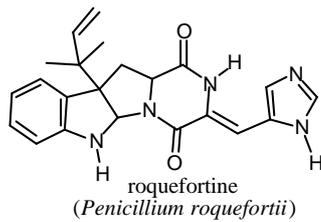
2-C- Animaux

Salamandre : samandaridine ; Crapaud : **bufoténine** ; Castor : castoramine ; coquillages (Butler clams) : **saxitoxine** (DL₅₀ = 5 µg/kg !); poissons ("fugu") : **tetrodotoxine** (bloque « ouverts » les canaux à Na⁺ rapides).

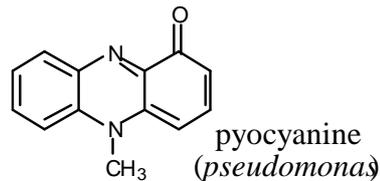


2-D- Champignons

Penicillium : roquefortine ; Ergot de seigle : ac. lysergique ; Psilocybe: psilocine ;
Pseudomonas : pyocyanine



2-E- Bactéries



Pseudomonas : pyocyanine

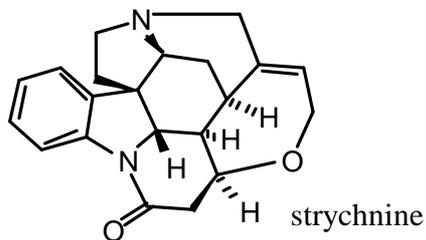
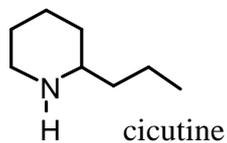
3- répartition - Rôle

3-A- Répartition géographique.

3-B- Localisation dans les structures végétales.

3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante.

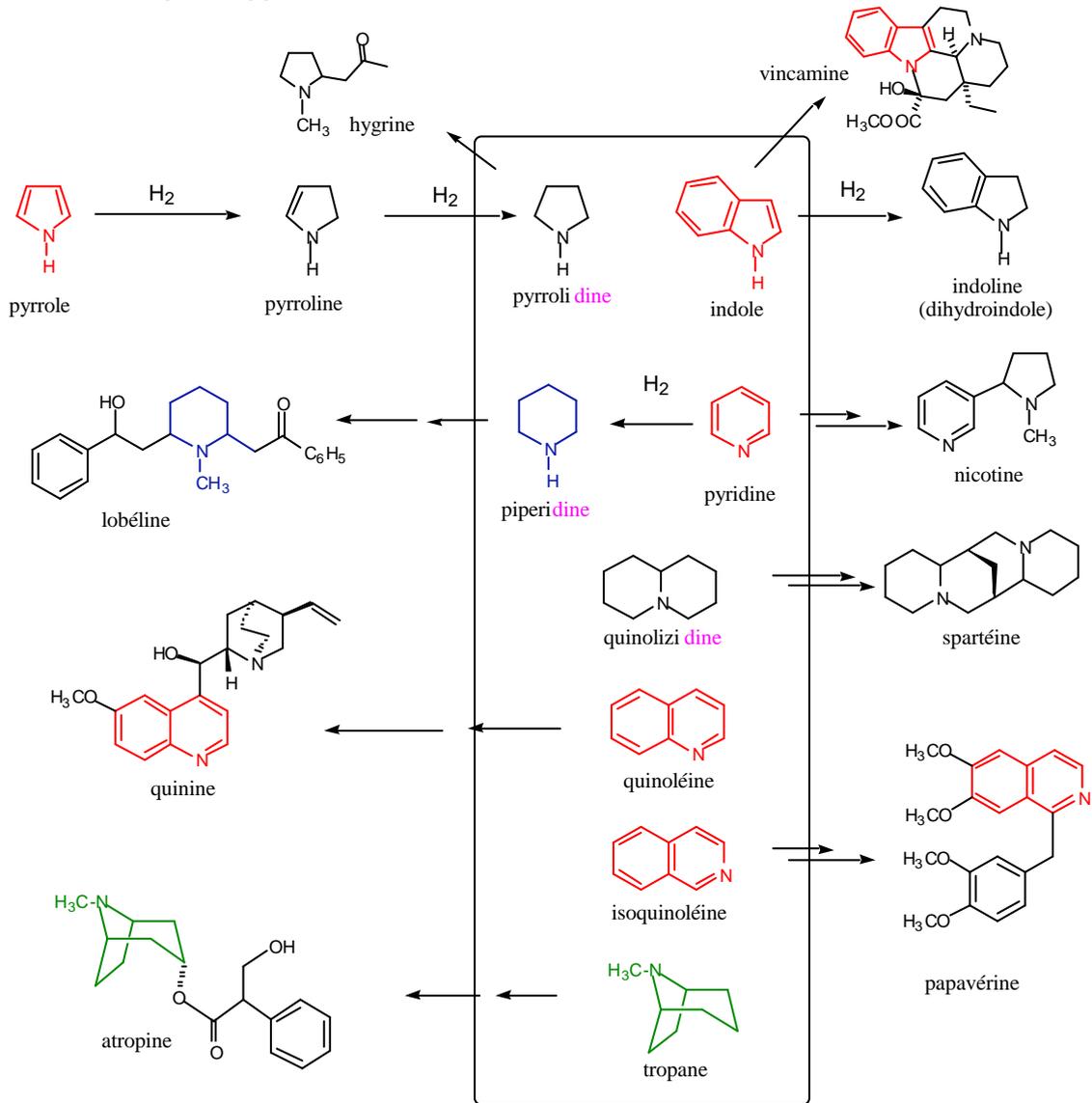
4- Structure des Alcaloïdes :



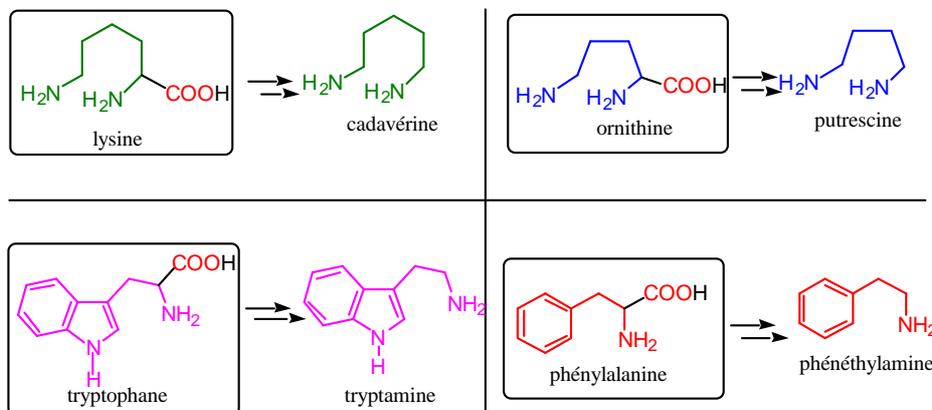
4-A- Remarques générales

4-B- Noyaux de base (classification)

4-B-1- Quelques rappels.



4-B-2 - Biogenèse des alcaloïdes – Généralités



5- Propriétés Physico-chimiques

5-1 - Caractères physiques

5-2 – Solubilité

Solubilité des alcaloïdes : dépend du pH

	solvants organiques peu polaires (benzène, éther, dichlorométhane)	solvants organiques polaires (alcools)	Eau
milieu basique (alc. BASES)	+++	+	---
milieu acide (alc. SELS)	---	+/-	+++

5-3 - Réactions de précipitation

Réactifs **généraux** des Alcaloïdes :

- R. de Boucharlat (iodo-iodurée)
- R. de Mayer (mercuri-iodure de K⁺)
- R. de Dragendorff (tétraiodo-bismuthate de K⁺)
- R. silico-tungstique : réactif de Bertrand
- Acide picrique
- Tanins.

Réactifs **spécifiques** de catégories d'alcaloïdes :

- R. de Vitali-Morin (HNO₃ fumant + KOH, alc. tropaniques),
- R. de Van Urk (*p*-DMAB, alc. de l'ergot : indoloisopréniques),
- R. au sulfate cérique et ammoniacal (alc. indolomonoterpéniques),
- R. à l'iodoplatinate alcalin (alc. quinoléiques).

6- Extraction

6-A- Par solvants organiques non polaires :

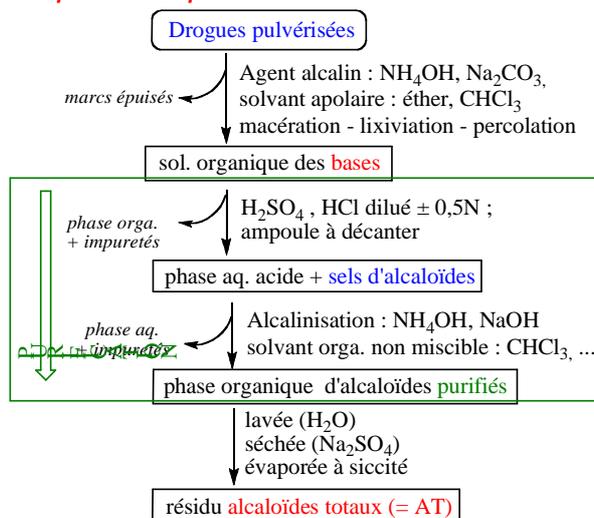


Schéma d'extraction par des solvants organiques non polaires

6-B- Par solvants organiques polaires :

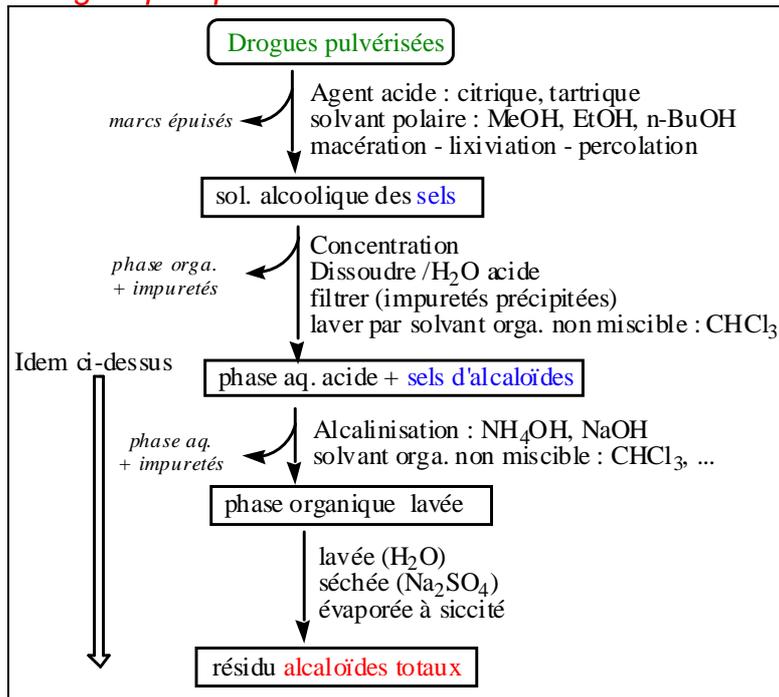


Schéma d'extraction par des solvants organiques polaires

6-C- Par eau acide :

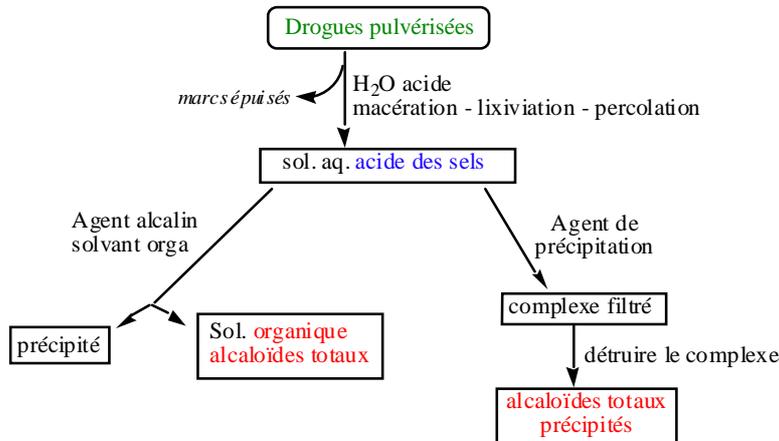


Schéma d'extraction par eau acide

Remarque : le **dégraissage** préalable (*délipidation*).

7- Caractérisation

7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes.

7-B- Caractérisation spécifique.

7-C- Identification.

8- Dosages

8-A- Gravimétriques.

8-B- Volumétriques :

8-B-1- indirect

8-B-2- Protométrie en milieu non aqueux (acOH glacial/HClO₄)

8-C - Colorimétriques.

8-D - Particuliers.

8-E - Physiologiques.

9-Emplois-Intérêts

SNC,
Syst. cardio-vasculaire,
Anticancéreux,
Agro-alimentaire, ...

Les drogues à alcaloïdes abordées

Drogues à alcaloïdes issus de la lysine :

- alcaloïdes **quinolizidiniques** : Fabacées : le genêt à balai.
- alcaloïdes **pipéridiniques** : Lobéliacées : la lobélie enflée, le grenadier.
- amides **pipéridiniques** : Pipéracées : les poivriers
- alcaloïdes **dérivés de l'ac. nicotinique** :
Solanacées : les tabacs, Palmiers : l'aréquier.

Drogues à alcaloïdes issus de l'ornithine : les alcaloïdes à noyau tropane

- Solanacées : hyosciamine (alcaloïdes parasympholytiques).
- Linacées : cocaïne (alcaloïdes anesthésiques locaux).

Drogues à alcaloïdes issus de la phénylalanine : les alcaloïdes isoquinoléiques

1) les drogues à alcaloïdes à noyau isoquinoléique et tétrahydroiso-quinoléique :

- *Papaver*, Opium
- Alcaloïdes curarisants :
 - *bisbenzylisoquinoléiques (Menispermacées).
 - *Indoliques (*issus du tryptophane*, Loganiacées).
- *Ipéca* (Rubiacees) : émetine.

2) les drogues à alcaloïdes à noyau tropolone :

- Liliacées : Colchique (Colchicine).

3) Autres drogues à principes issus de la phénylalanine : les phénéthylamines

- *Éphédra spp.*, Éphédras (Éphédracées)
- *Catha edulis* (Célestracées).

Drogues à alcaloïdes issus du tryptophane :

Les drogues à alcaloïdes à noyau indolique

1) Indoloisopréniques : Ergot de seigle.

2) Indolomonoterpéniques :

- *Apocynacées = *Rauwolfia* (ajmalicine, réserpine).
Vinca (les pervenches).
Catharanthus (dimères antileucémiques)
Ochrosia (ellipticine).
Voacanga (tabersonine).
- *Loganiacées = *Strychnos* (Asie : “à strychnine”).
(Amérique : “à curares”).
(Afrique : indoles divers).
- *Rubiacees = *Corynanthe* (yohimbine).

Les drogues à alcaloïdes à noyau quinoléique

3) quinoléiques (dérivés du tryptophane) :

- *Rubiacees : les *Quinquina* (quinine).
- *Nyssacées : le *Camptotheca* (camptothécine).

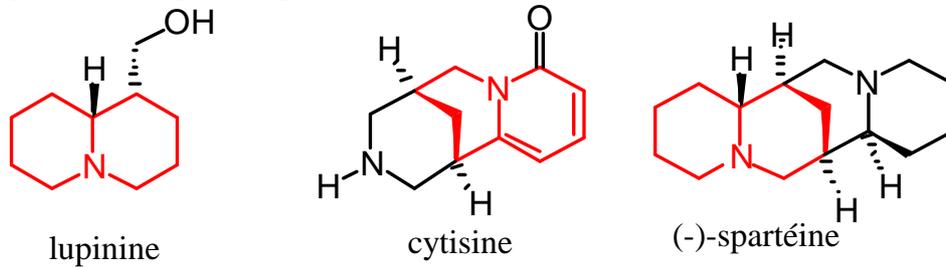
Drogues à bases puriques :

- * Drogues à dérivés xanthiques :
Rubiacees = les caféiers ; Théacées = les Théiers ; Sterculiacées = les cacaoyers.

Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques

1- Généralités - définitions :

Le noyau quinolizidinique (simple) :

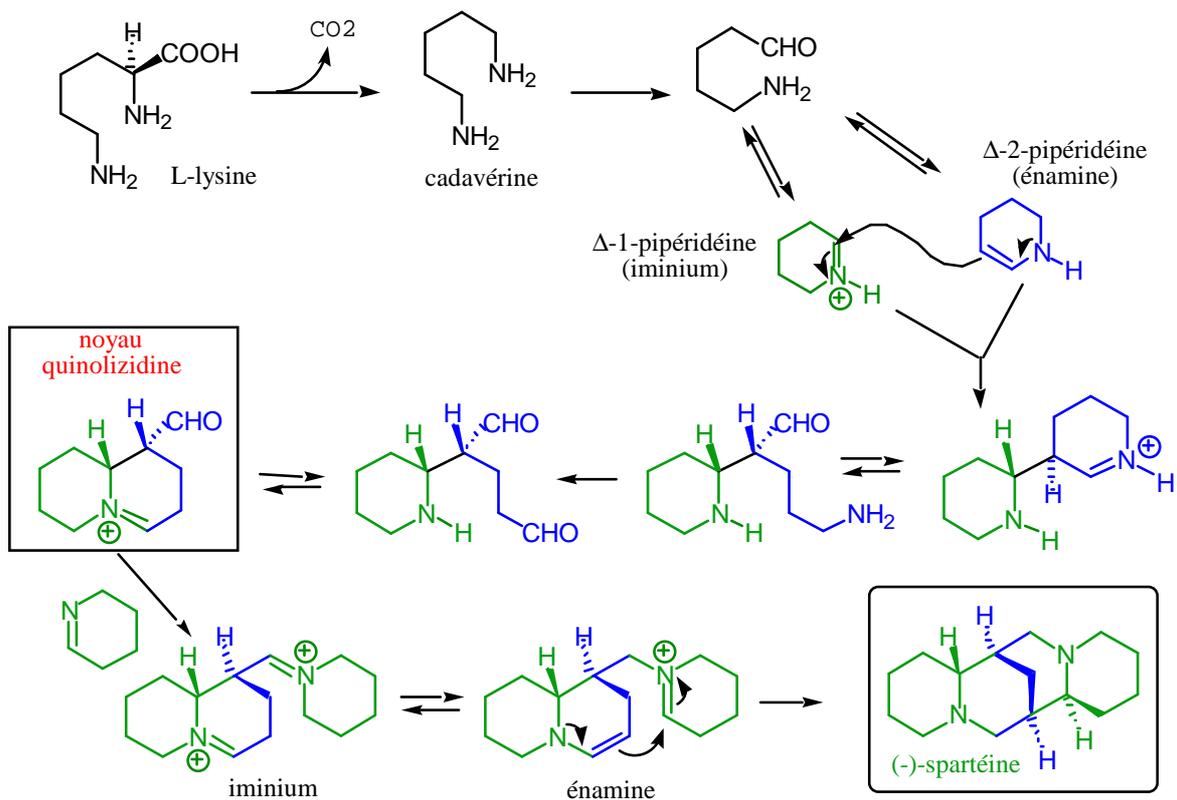


2- Répartition dans la nature :

Fabacées :

Lupins, cytise, genêt.

3- Biogenèse à partir de la lysine



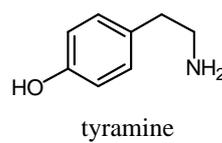
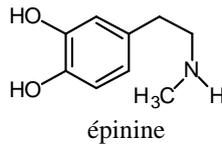
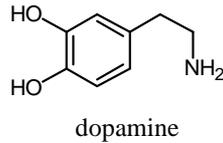
Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques - Monographie

Le Genêt à balais, *Cytisus scoparius* (L.) Link. = *Sarothamnus scoparius* (L.) Wimmer ex Koch, Fabacées

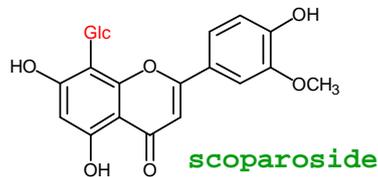
Drogue : Rameaux + sommités fleuries.

Composition chimique :

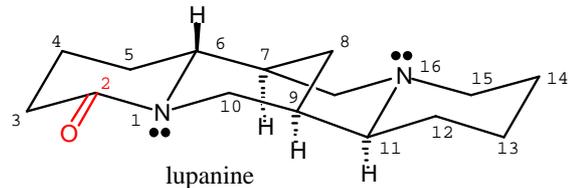
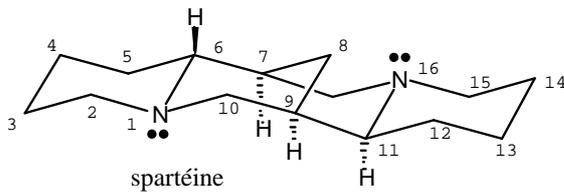
- Amines aromatiques :



- C-hétérosides de flavones :



- Alcaloïdes : (-)-spartéine (liste II) = 6R, 7S, 9S et 11S



+ dérivés oxydés = lupanine (concentrés surtout dans les graines et les gousses).

Falsifications :

Par d'autres genêts =

G. d'Espagne (*Spartium junceum*)

Cytise, *Cytisus laburnum* L., *Laburnum anagyroides* Med., Fabacées

fleurs jaunes !!! (différent du Robinier faux-acacia : fleurs blanches) contenant de la **cytisine** (alc. cardio et neurotoxique, pouvant théoriquement être à l'origine d'une symptomatologie voisine de l'intoxication nicotinique → troubles digestifs (vomissements, nausées), tachycardie, convulsions).

Toxicité hépatique importante.



cytise (toxique)

Drogues à alcaloïdes et amides pipéridiniques - Monographies

Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques

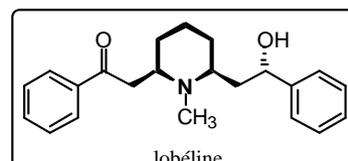
La Lobélie enflée, *Lobelia inflata* L., Lobéliacées



Drogue : Tiges fleuries (Ph. Fse, X^{ème} Éd.).

Composition chimique : 0,5% AT : (-)-lobéline. Analeptique respiratoire (excite la réactivité des centres bulboprotubérantiels au CO₂).

Bonchodilatateur, excito-ganglionnaire (effet β-adrénergique).



Préparations galéniques :

Extrait et teinture (spécialités pour affections broncho-pulmonaires). Homéopathie : troubles neurovégétatifs entraînant des spasmes. Traitement de l'apnée du nouveau-né (**abandonné** ; marge thérapeutique faible). Désintoxication tabagique (voie orale). chlorhydrate de Lobéline (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. **01/2008:1988, corrigé 7.0**)

Le Grenadier, *Punica granatum* L., Punicacées

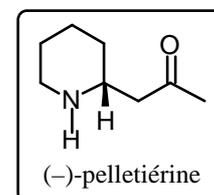
Drogue : Écorces de racines (Ph. Fse, 10^{ème} Éd.).

Composition chimique : 0,6% AT :

(-)-pelletière

Anthelminthique (tœnicide) ; grande toxicité, **abandonné**.

Fruits : donnent le sirop de « grenadine ».



Les drogues à amides pipéridiniques

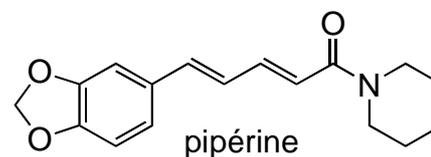
Le Poivrier commun, *Piper nigrum* L., Pipéracées

Drogue : graines (Ph. Fse, 10^{ème} Éd.).

Composition chimique : 3% huile essentielle = terpènes + 10% d'amides (principes brûlants) : pipérine

Pipérine = **dépresseur SNC, anticonvulsivant**.

Épice très consommée : p. vert, blanc et noir.



Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques toxiques

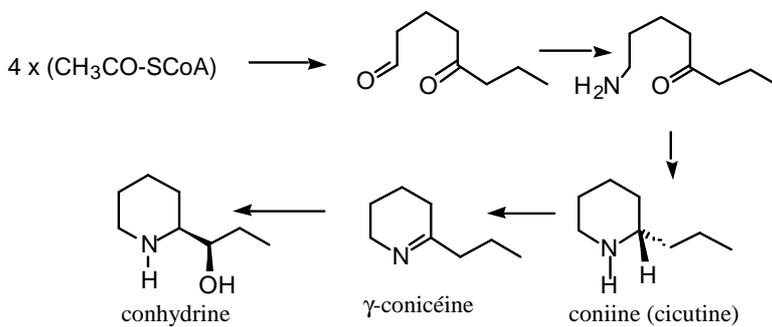
(non issus de la lysine)

La grande ciguë, *Conium maculatum* L., Apiacées

(Hemlock ou Poison Hemlock des anglo-saxons)

Toxicité due à la **coniine** et surtout à la **conicéine** (6 fois plus) ; La coniine et la γ -conicéine bloquent la transmission nerveuse au niveau des ganglions et de la jonction neuro-musculaire (inhibiteurs réversibles de canaux potassiques).

Provoquent une **ganglioplégie** ascendante (Socrate, 399 av. JC) : \rightarrow léthargie + perte de sensibilité.



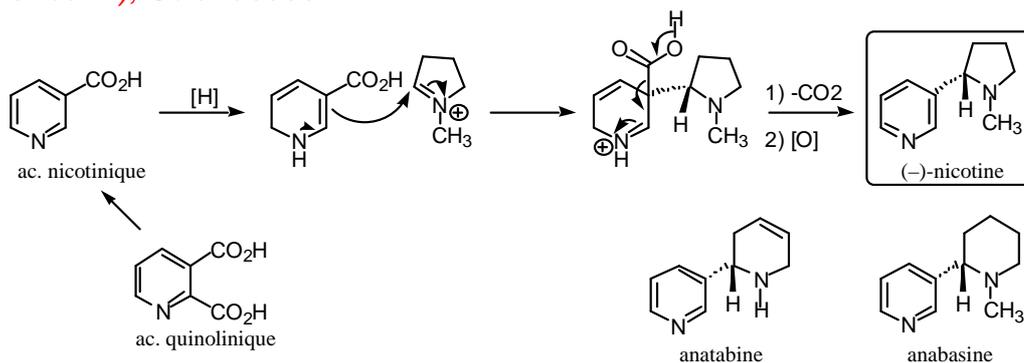
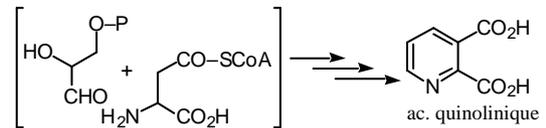
Conium maculatum

Drogues à alcaloïdes pyridiniques – Monographies

Drogues à alcaloïdes dérivés de l'ac. nicotinique

(issu de l'aspartate + glycéraldéhyde), via l'acide quinolinique :

Les *tabacs*, *Nicotiana* spp. (*N. tabacum* L., *N. rustica* L.), *Solanacées*



Propriétés **cancérogènes** de la fumée de tabac dues aux dérivés d'oxydation (**nitrosamines**). Toxicité aiguë de la **nicotine** (DL *per os* = 60 mg/adulte → liste I) ; tachycardie, nausées. Résorbée par les muqueuses et l'épithélium pulmonaire.

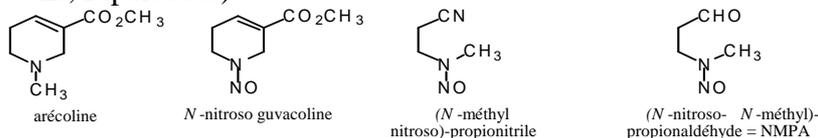
Propriétés pharmacologiques de la **nicotine** :

- Sur SNC : **excitant** → tremblements, convulsions. Centres respiratoires et du vomissement (paralyse respiratoire).
 - Sur la musculature lisse intestinale : **augmente le tonus** et le péristaltisme.
 - Sur plaque neuro-musculaire : excitation ganglionnaire brève → **ganglioplégique**.
- Elle est inducteur enzymatique (augmente le catabolisme des xénobiotiques).

Emplois : **traitement de la dépendance tabagique** ... (gomme, patch) ; sulfate = **insecticide** (puçerons). Syndrome de Tourette (tics moteurs compulsifs) : blocage des récepteurs dopaminergiques ???

L'aréquier, *Areca catechu*, *L. Palmiers*

La graine (noix d'Arec) compose la « **chique de Betel** » (*Piper betle* L., Pipéracées).



Arécoline : **parasympathomimétique** (agoniste des récepteurs muscariniques puis nicotiniques). Vasodilatation, tachycardie réflexe, hypersécrétions (salive, sueur), myosis.

Taenicide vétérinaire.

Testée comme protecteur des neurodégénérescences type Alzheimer.

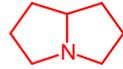
NMPA : cytotoxique, cancérigène → cancers de la bouche chez ceux qui mastiquent le bétel.



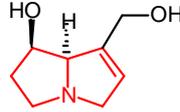
peper betle

Drogues à Alcaloïdes Tropaniques

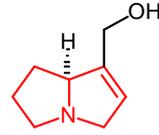
1 - Introduction :



pyrrolizidine



rétronécine



supinidine

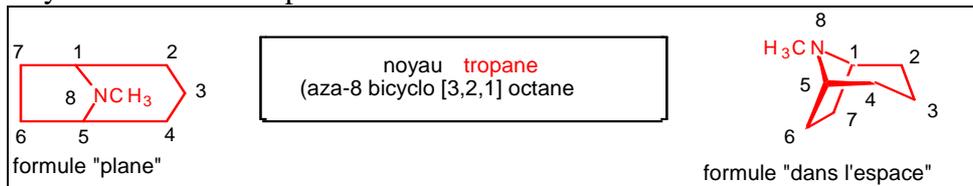
alcaloïdes des séneçons (composées)



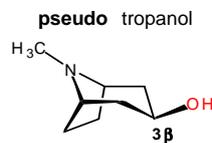
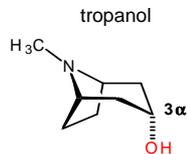
Tussilage : *Tussilago farfara* (voir espèces pectorales)

2 – Structure des alcaloïdes :

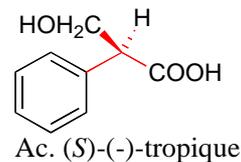
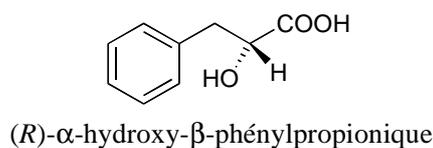
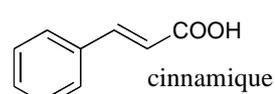
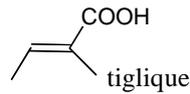
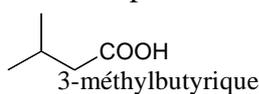
Le noyau de base = « tropane »



Le carbone 3 porte une fonction alcool :



Cet alcool est estérifié par divers acides dont :

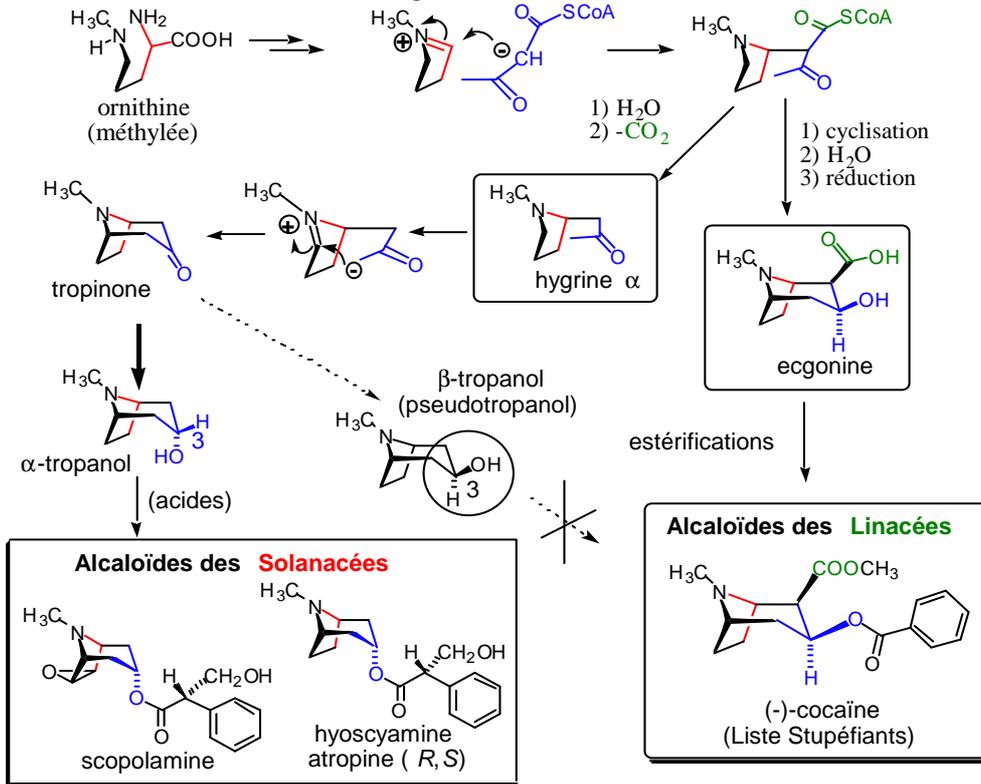


3 - Répartition botanique :

- Convolvulacées, Euphorbiacées
- Solanacées (alc. para Σ^-), Linacées (alc. anesthésiques).

4 - Biogenèse du noyau tropane :

Chez les Solanacées et les Linacées : origine mixte (acétates + ornithine) =

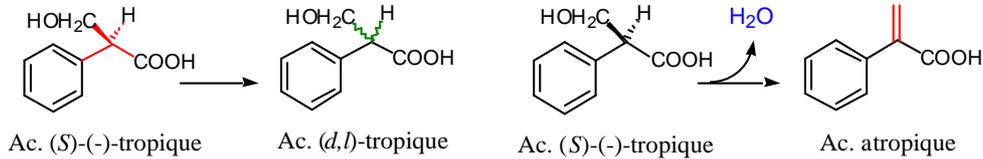


Biogenèse des alcaloïdes tropaniques des *Solanacées* et des *Linacées*

5- Propriétés physico-chimiques :

racémisation → acide *d,l*-tropique.

déshydratation → acide atropique.



6- Caractérisation des alcaloïdes. à noyau tropane

Réaction de Vitali-Morin (HNO₃ fumant + KOH, acétone).

7- Propriétés Pharmacologiques :

- parasympholytique (3- α -OH)
- anesthésique local (3- β -OH).

Drogues à Alcaloïdes Tropaniques - Monographies

A- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol

(alcaloïdes parasympholytiques → anticholinergiques)

A1- La Belladone, *Atropa belladonna* L., (liste I).

Droge = **FEUILLE DE BELLADONE** (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 04/2010 :0221) : Feuilles seules ou mêlées de sommités florifères et, parfois, fructifères, séchées d'*Atropa belladonna* L. **Teneur** : au minimum 0,30 pour cent d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine (C₁₇H₂₃NO₃ ; M_r 289,4) (drogue desséchée). Les alcaloïdes sont principalement constitués d'hyoscyamine associée à de faibles quantités de scopolamine (hyoscine).

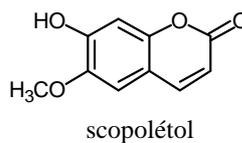
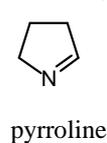
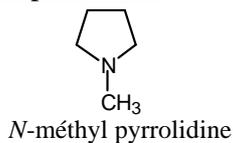


EXTRAIT SEC TITRE DE FEUILLE DE BELLADONE (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 01/2009:1294) : Extrait sec titré obtenu à partir de *Feuille de belladone* (0221). **Teneur** : 0,95 pour cent à 1,05 pour cent d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine (C₁₇H₂₃NO₃ ; M_r 289,4) (extrait desséché).

Falsification : B. de Hongrie, *Scopolia carniolica* Jacq. (raphides oxalate Ca)
Fleurs violettes, calice accressant persistant. Fruits = baies noires.

Composition chimique :

Principes banals : Minéraux (12-15%). Amines volatiles :



Les P. A. : 0,3 à 0,6% d'AT tropaniques :

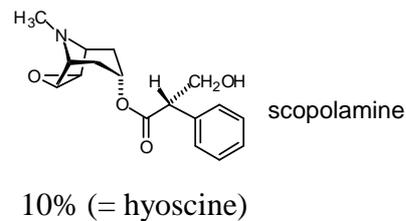
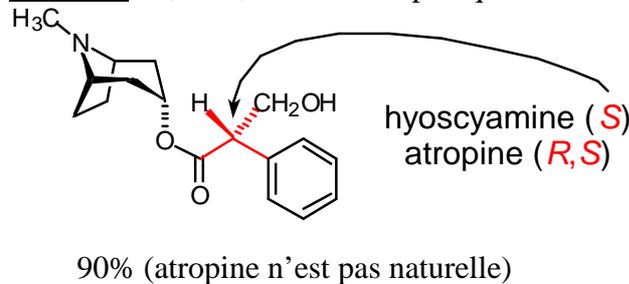
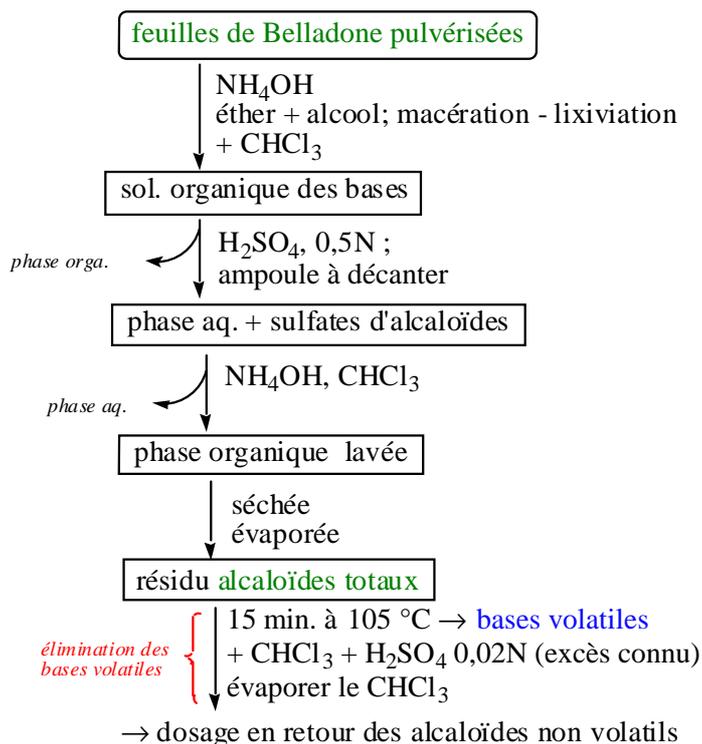


Schéma d'extraction : dosage =



Propriétés de l'hyoscyamine (et atropine – fortes) :

SNC : peu active aux doses usuelles. À plus fortes doses, **excitation** → délire « atropinique » : d'où le nom de "cerise enragée" ou de "morelle furieuse" qu'on donne à la belladone. Sensibilité des personnes variables (idiosyncrasie chez vieillards et enfants +++).

SNA : aux doses thérapeutiques : **para Σ⁻** (action opposée à l'acétylcholine = l'atropine en est le « chef de file ») :

- → accélération cardiaque (par suppression du tonus vagal).
- → bronchodilatateur (anti asthmatique)
- → vasoconstriction (PA augmente)
- → ralentissement péristaltisme
- → diminution (voire, suppression) des sécrétions salivaires (→ sécheresse buccale) et sudorales, pancréatiques) → **contre indications !**
- spasmolytiques neurotropes
- → dilatation de la pupille (mydriase passive = paralysie du sphincter irien)

Propriétés de la scopolamine :

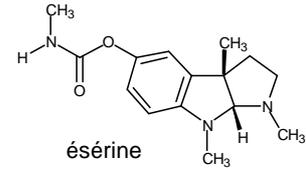
SNC : aux doses thérapeutiques : **sédative** (propriétés anti-Parkinson). **para Σ⁻** plus faible que hyoscyamine et/ou atropine. À fortes doses : intoxication → narcose + hallucinations → coma profond.

Propriétés de la drogue (feuille) :

± celles de l'atropine + Hyoscyamine. Toutes les parties de pl. sont toxiques : l'ingestion de belladone en un court instant induit : sécheresse buccale, pouls +++, nausées, hallucinations, délire puis perte de conscience. L'intoxiqué a face + cou rouges, mydriase + hyperthermie. Si dose trop forte : dépression respiratoire/cardiovasculaire, coma.

Antidote de l'intoxication par les parasympholytiques : ésérine (physostigmine, du *Physostigma venenosum*, Balf., Fabacées = Fève de Calabar, éséré).

Inhibiteur des cholinestérasés : 10000 fois plus affine que l'AcCh (essais dans la maladie d'Alzheimer ...).



Formes galéniques :

• **teinture au 1/10** (liste II). Médicaments en contenant :

ALOE COMPOSE BOIRON gle (Troubles intestinaux avec diarrhée)
 ALOE COMPOSE DOLISOS cp
 ALOE COMPOSE sol buv gte
 ANGIPAX cp orodispers (Médicament homéopathe traditionnellement utilisé dans le traitement des **angines non bactériennes** (inflammation, douleur, rougeur, fièvre)
 COMPLEXE LEHNING GELSEMIUM N° 70 sol buv (Médicament homéopathe traditionnellement utilisé dans les manifestations fonctionnelles des **états anxieux**, de l'**hyperémotivité** (nervosité, trac, stress)
 DROSEIRA COMPOSE BOIRON cp (**Toux spasmodiques**)
 DROSEIRA COMPOSE BOIRON gle
 DROSEIRA COMPOSE BOIRON sol buv
 FORMICA RUFA COMPOSE BOIRON cp (Traitement adjuvant de la **lithiase urinaire**)

FORMICA RUFA COMPOSE BOIRON gle
 FORMICA RUFA COMPOSE BOIRON sol buv
 HELONIAS COMPOSE BOIRON cp
 HELONIAS COMPOSE BOIRON gle
 HELONIAS COMPOSE BOIRON sol buv
 L.107 sol buv
 PARAGRIPPE cp
 SANTAHERBA sol buv
 SCROFULARIA COMPOSE BOIRON cp (**états lymphatiques**)
 SCROFULARIA COMPOSE BOIRON gle
 SCROFULARIA COMPOSE BOIRON sol buv
 TABACUM COMPOSE BOIRON cp (**Mal des transports. États nauséux**)
 TABACUM COMPOSE BOIRON gle
 TABACUM COMPOSE BOIRON sol buv

CEPHYL cp (acide acétylsalicylique 330 mg ; **caféine** 36,6 mg ; **belladone teinture** 0,004 µg ; **iris teinture** 0,004 µg ; **noix vomique teinture** 0,004 µg ; **spigélie anthelminthique, teinture** 0,004 µg ; **gelsémium teinture de racine** 0,004 µg) = traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

- extrait à 2,5% AT (liste I)
- poudre à 0,3% AT (liste I)

Indications essentielles : troubles digestifs, diarrhées (avec augmentation transit, anti-asthmatique. Antispasmodique et antisécrétoire (ulcères)

Atropine (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 07/2010:2056).

Sulfate d'atropine (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 04/2008:0068 corrigé 7.0).

Homatropine hydrobromide (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 01/2008:0500 corrigé 6.0).

Indications essentielles : Per os (0,25 à 1 mg/j), IV, IM, SC (0,25 mg/j).

Anesthésiologie, fibroscopie bronchique, gastro-entéro : contre hypersécrétions (ulcères à fort tonus vagal), coliques douleurs colopathies.

Atténue symptômes dus aux organo-phosphorés + amanite tue-mouches (muscarine), ou par les médicaments parasymphomimétiques ou cholinomimétiques.

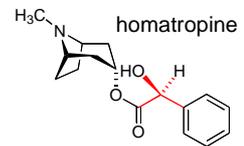
Effets IIaires : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardie, tendance à la constipation.

Contre-indications absolues :

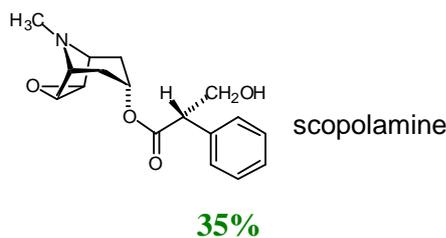
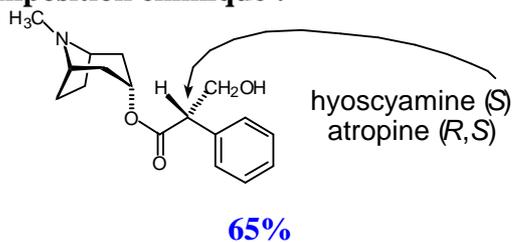
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Risque de **glaucome** par fermeture de l'angle.
- Risque de **rétenion urinaire** lié à des troubles **urétro-prostatiques**.
- Femme qui allaite : cf Grossesse/Allaitement.

A2- Le Datura officinal, (= la stramoine), Datura stramonium L. (liste I).

Droge = FEUILLES : (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 04/2010:0246).



Composition chimique :



(Cigarettes antiasthmatiques !).

Formes galéniques :

- teinture au 1/10 (liste II)
- poudre à 0,23 0,25% AT (liste I)

Médicament **homéopathique** traditionnellement utilisé chez l'enfant de plus de 1 an en cas de : Troubles légers du sommeil, Etats anxieux légers, Dystonies neurovégétatives, Irritabilité, nervosité. Médicaments en contenant :

ABBE CHAUPITRE N° 6 sol buv

COMPLEXE LEHNING LOBELIA N° 74 sol buv

COMPLEXE LEHNING OENANTHE CROCATA N° 78 sol buv

COMPLEXE LEHNING TARENTULA N° 71 sol buv

HOMEOGENE 46 cp

NOCTIUM sirop

QUIETUDE sirop

SANTAHERBA sol buv

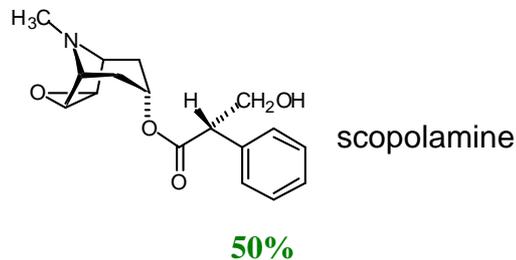
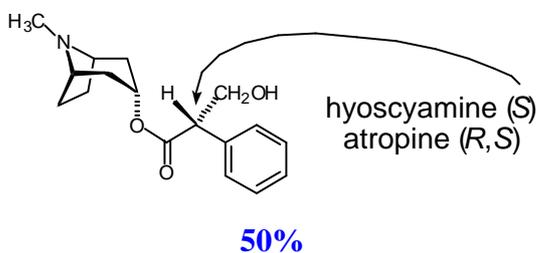
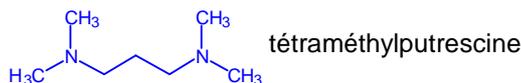
SOMNIDORON sol buv en gte

A3- La Jusquiame noire, *Hyoscyamus niger* L. (liste I).

Matières minérales (20%).

Bases volatiles en quantité :

Principes actifs : alcaloïdes =



Formes galéniques :

- teinture au 1/10 (liste II) et médicaments en contenant :

ABBE CHAUPITRE N° 7 sol buv

BORIPHARM N°3 gle

COMPLEXE LEHNING IPECA N° 65 sol buv

COMPLEXE LEHNING LOBELIA N° 74 sol buv

COMPLEXE LEHNING OENANTHE CROCATA N° 78 sol buv

COMPLEXE LEHNING TARENTULA N° 71 sol buv

HOMEOGENE 46 cp

L.72 sol buv

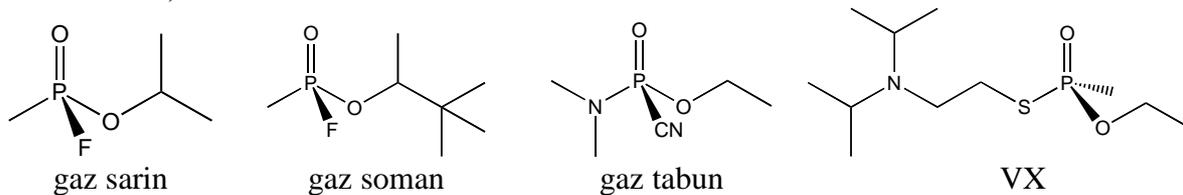
QUIETUDE sirop

- poudre à 0,05 0,07% AT (liste I)
- Huile de jusquiame composée (“**baume tranquille**”).

Emplois des alcaloïdes tropaniques

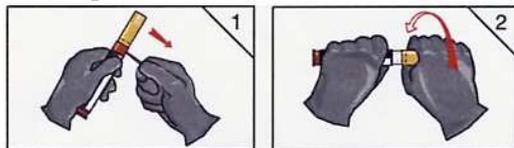
- Pré-anesthésie : protection des manifestations vagales (bradycardie à l'induction). □
- Bloc auriculoventriculaire ou atrioventriculaire. □
- Dans l'infarctus : prévention et traitement des blocs auriculoventriculaires et des bradycardies sinusales. □
- Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. □

- Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires. □
- L'atropine s'oppose de façon compétitive aux effets muscariniques de l'acétylcholine. □□ C'est l'**antidote** spécifique des **intoxications** par **anticholinestérasiques** ou par les médicaments **parasymphomimétiques** (cholinomimétiques) :
 - Traitement des bradycardies sinusales et des BAV (réflexe vagal, digitaliques, bêta-bloquants, etc).
 - Intoxication par les insecticides organophosphorés, les carbamates anticholinestérasiques, les médicaments parasymphomimétiques, les champignons (syndrome muscarinique) et les neurotoxiques organophosphorés (gaz sarin, soman, tabun...).

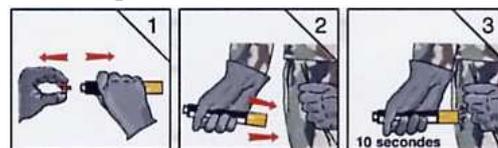


Indications de INEUROPE : Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés tels que Sarin, Soman, Tabun et VX.

1^{er} temps



2^{ème} temps



Médicaments à base d'atropine :

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Anesthésie Réanimation : atropine**

Antispasmodique anticholinergique : atropine sulfate

Intoxication par les anticholinestérasiques + **Prémédication anesthésique : parasymphomimétiques : atropine**

- | | |
|--|---|
| <p>ATROPINE ALCON 0,3 % collyre
 ATROPINE ALCON 0,5 % collyre
 ATROPINE ALCON 1 % collyre
 ATROPINE FAURE 1 % collyre
 ATROPINE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE RENAUDIN 0,5 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE RENAUDIN 0,5 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE RENAUDIN 0,5 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE RENAUDIN 1 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE RENAUDIN 1 mg/ml sol inj SC IV
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,25mg/ml sol inj
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,25mg/ml sol inj
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,25mg/ml sol inj
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5mg/1ml sol inj</p> | <p>ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,25mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,25mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,5mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,5mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,5mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE LAVOISIER 1mg/1ml sol inj
 ATROPINE SULFATE LAVOISIER 1mg/1ml sol inj
 INEUROPE pdre/solv p sol inj (atropine sulfate, avizafone chlorhydrate, pralidoxime méthylsulfate). Antidote : intoxication par les agents organophosphorés</p> |
|--|---|

chez l'adulte : 0,25 à 1 mg toutes les 6 heures, posologie maximale : **2 mg/24 h**

DIARSEB® □(diphénoxylate, atropine) : Traitement symptomatique des **diarrhées aiguës (abandonné le 26/08/2008)**.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Mydriatique**

BROMHYDRATE D'**HOMATROPINE** FAURE 1% COLLYRE EN SOL

SULFATE D'ATROPINE 0,3 % COLLYRE

ISOPTO-HOMATROPINE 1 % COLLYRE

Uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et postérieures, **réactions uvéales** secondaires à une agression ou un traitement chirurgical. □

Cycloplégie pour réfraction (indispensable chez l'enfant strabique : en présence d'un strabisme accommodatif).

SULFATE DE DUBOISINE 1 % collyre : FI/10ml (**hyoscyamine sulfate**)

Liste des médicaments contenant la substance : **Scopolamine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Soins palliatifs : rôle agonique**

Cancérologie - Liste I

SCOPOLAMINE BROMHYDRATE RENAUDIN 0,025% sol inj

SCOPOLAMINE COOPER 0,5mg/2ml sol inj

SCOBUREN (Scopolamine butylbromure) 20 mg/ml sol inj IM IV SC et p perf IV :

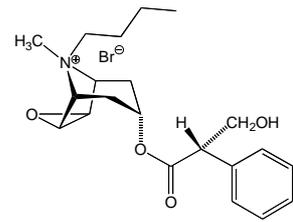
Traitement symptomatique des **manifestations douloureuses aiguës** liées aux troubles fonctionnels du **tube digestif** et des **voies biliaires**.

Traitement symptomatique des **manifestations douloureuses aiguës en gynécologie**.

Traitement en soins palliatifs de l'**occlusion intestinale**.

Utiliser avec **prudence** en cas de :

- **hypertrophie prostatique** ;
- insuffisance rénale et/ou hépatique ;
- insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie ;
- **bronchite chronique** en raison de l'**accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques** ;
- iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacolon toxique (**Recto-colite ulcéro-hémorragique**).



SCOPODERM TTS 1 mg/72 h dispositif transdermique : Traitement en soins palliatifs des **râles agoniques** liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires. Prévention des **symptômes du mal des transports**.

B- Autres Solanacées sources d'alcaloïdes parasympatholytiques :

B-1- Solanacées sources de **hyoscyamine - atropine**

Duboisia leichardtii

Feuilles : 3 à 4% AT

Jusquiamе d'Egypte, Hyoscyamus muticus

Feuilles : 1% AT

B-2- Solanacées sources de **scopolamine**

Datura metel L.

Feuilles : 0,5% AT

Duboisia myoporoides

0,6 à 3% AT.

C - Linacées à alcaloïdes dérivés du pseudotropanol :

Le Cocaier, (= la Coca), *Erythroxylum ssp*, Linacées

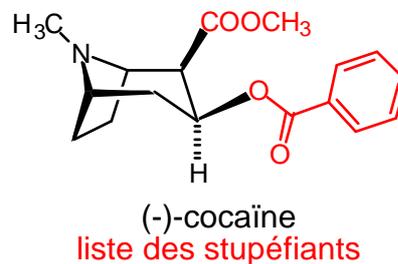
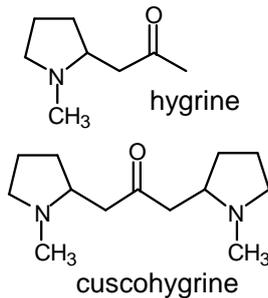
Liste des Stupéfiants.

Variétés :

- E. coca var. **coca**
- **E. coca** var. **coca** = (limbe elliptique large, vert foncé) : cultivé Pérou + Bolivie.
- **E. novogranatense** var. **novogranatense Bolivianum** = **Coca de Huanuco**
- **E. novogranatense** var. **Truxillense** = **Coca de Truxillo** (limbe très troit, vert pâle)

Bases volatiles :

P.A. : alcaloïdes issus de l'ecgonine



20 g de feuilles = 50 mg de cocaïne (2,5 g/kg)

Propriétés de la cocaïne :

Anesthésique local (« de surface ») puissant : bloque les échanges ioniques (Na⁺) de la membrane neuronale (stoppe le message sensitif).

Sert de modèle aux anesthésiques locaux de synthèse : amides isostères, esters ac. *p*-aminobenzoïque : lidocaïne, benzocaïne, tétracaïne, ...

Sur SNA : sympathomimétique : stimulation adrénérique en bloquant le recaptage des médiateurs synaptiques (dopamine, noradrénaline) → hyperthermie, mydriase, vasoconstriction (hypertension, accélération cardiaque).

Sur SNC : première phase transitoire de stimulation des fonctions psychiques, sensorielles et motrices : euphorie, stimulation intellectuelle, désinhibition, hyperactivité. Elle diminue la sensation de fatigue (mâchée par les indigènes, mêlée à des cendres alcalines → résiste à la fatigue et à la faim (toxicomanie = « cocaïsme »).

Suivie d'une phase dépressive (asthénie psychique et physique, dépression respiratoire et vasomotrice). Dépendance psychique très intense surtout en IV et fumées..



Exemple d'info internet® « pipées » : dangereuses (!)

Coca

Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre : que vous pourriez corriger !!!.

La **coca** (*Erythroxylum coca*) est une plante d'Amérique du Sud utilisée par les populations locales, comme plante médicinale. Elle fait partie de la famille des Érythroxylacées.

Propriétés

Maintenant (2011) : La feuille est la seule à contenir des alcaloïdes. Elle contient en tout 14 principes actifs aux propriétés pharmaceutiques intéressantes. Ces enzymes, polysaccharides et **alcaloïdes** (c'est mieux ... ! Mais on peut améliorer encore !) représentent de 0,2 % à 1,3 %^[1] de la composition de la feuille de coca. Parmi ses principes actifs on peut énumérer :

Anciennement : Elle contient en tout **14 alcaloïdes** aux propriétés pharmaceutiques intéressantes. Parmi ses principes actifs on peut énumérer :

- la **papaïne**, ferment qui aide à la digestion en l'accélération, propriétés cicatrisantes pour la peau,
- la **higrine** qui a des vertus sur la circulation sanguine, et protège du mal des montagnes,
- la **quinoléine** qui évite la formation de caries dentaires lorsqu'elle est mélangée avec du calcium et du phosphore,
- l'**atropine** qui possède un effet déshydratant au niveau des voies respiratoires,
- la **benzoïne** qui a un effet cicatrisant sur la peau, propriétés anti-fermentation,
- la **pectine** qui est un absorbant au niveau intestinal, est aussi efficace comme anti-diarrhée,
- la **globuline** qui est une protéine cardiotonique, qui optimise le travail du cœur, évitant la tachycardie et l'hypotension, qui constituent la réponse physiologique immédiate à une haute altitude supérieure à 3 000 M, c'est aussi un remède efficace et indispensable pour le traitement de la maladie des hautes altitudes (également appelé le mal aigu des montagnes),
- la **piridine** qui stimule la circulation sanguine, facilitant l'oxygénation - particulièrement du cerveau - réduit par l'écoulement plus lent du sang, à cause de la polyglobulie, qui est la réponse physiologique immédiate aux hautes altitudes,
- la **réserpine** qui réduit la haute-pression sanguine,
- la **cocamine** qui possède des effets anesthésiques,
- la **coniine** qui est un anesthésique local puissant,
- la **cocaïne** (métile - estère de benzoil-ecgonine) qui représente 80% des alcaloïdes de la feuille de coca, c'est un anesthésique local qui agit sur les tissus externes et internes qui sont blessés,
- l'**ecgonine** qui agit au niveau du métabolisme des glucides, générant de l'énergie, il est un complément aux diètes.
- l'**inuline** rafraichit et améliore le fonctionnement du foie, la sécrétion de la bile et son accumulation dans la vésicule ; diurétique, aide à l'élimination des substances novices et toxiques non physiologiques. c'est un polysaccharide qui produit une augmentation des cellules sanguines.

Le problème de la cocaïnomanie :

Pérou et Bolivie, principaux pays producteurs de cocaïne (50000 T de feuilles → 250 T cocaïne/an) : "coke, blanche, neige, divine, ...".

Utilisée par IV ou inhalation (prise nasale), sa concentration dans le plasma reste élevée 1h, et provoque une euphorie puis très vite un malaise, des angoisses.

À doses toxiques, céphalées, nausées, polypnée, pâleur allant jusqu'à la cyanose, convulsion → dyspnée, tachyarythmie puis mort par défaillance cardiorespiratoire (3% des décès par overdoses).

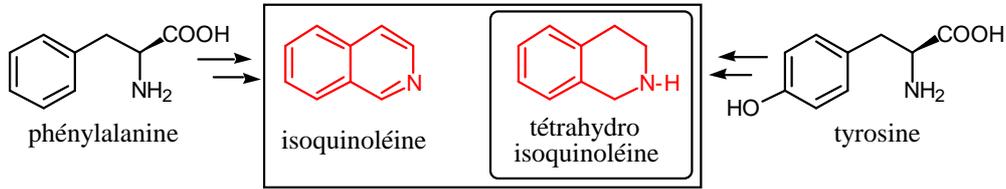
L'utilisation régulière provoque une destruction de la personnalité. Si prise nasale : érosion, nécrose → perforation cloison nasale (vasoconstriction très intense).

Rappels de culture générale : J. S. Pemberton (1880) met au point le « French wine of Coca, Ideal Tonic ». Coca-Cola Cie naît en 1892, sous l'impulsion d'un autre pharmacien (A.G. Candler) : cette boisson a contenu de la cocaïne jusqu'en 1903, date où elle fut remplacée par la caféine ...

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques

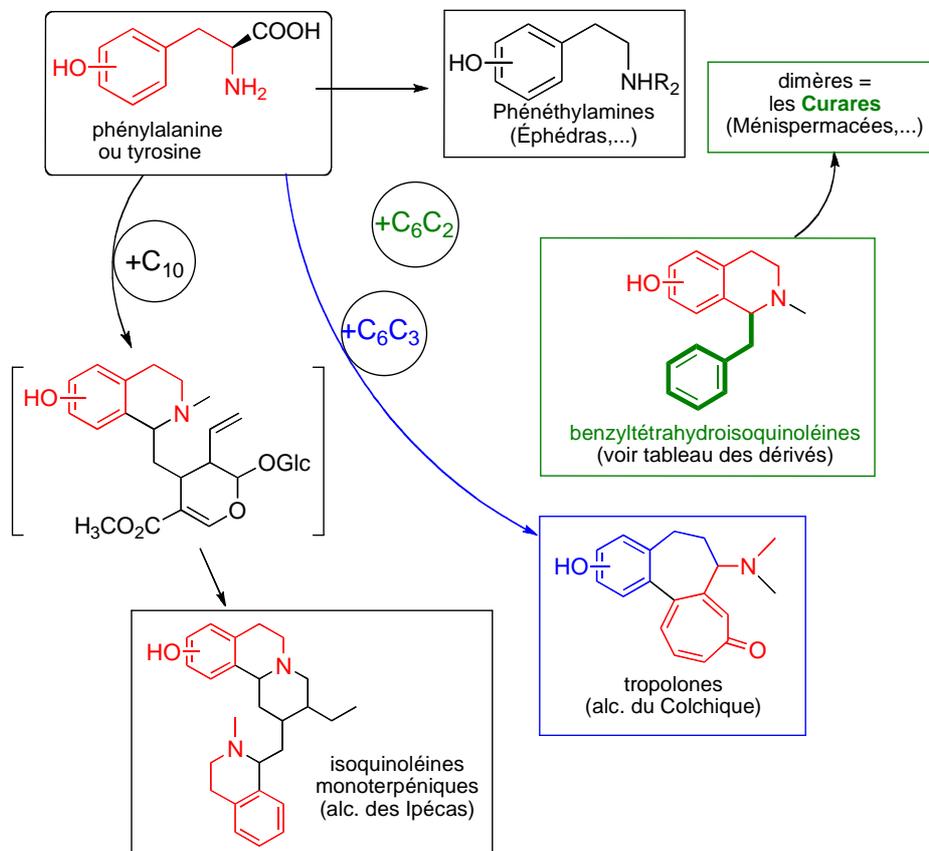
Généralités

Noyau isoquinoléique et tétrahydroisoquinoléique :

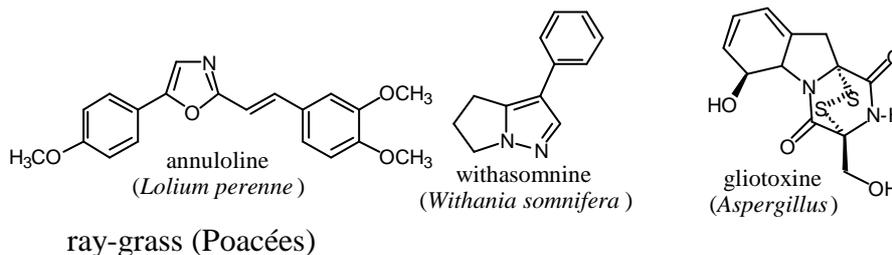


1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :

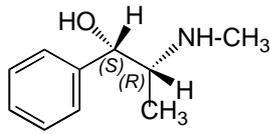
1-A- Types de noyaux et classification :



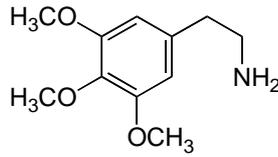
1-B- Exemples de structures rencontrées :



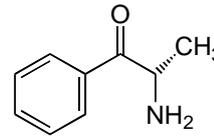
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phényléthylamine :



(-)-éphédrine
(*Ephedra* sp.)
Gnétacées



mescaline
(*Echinocactus williamsii*)
"mescal buttons"
Cactacées

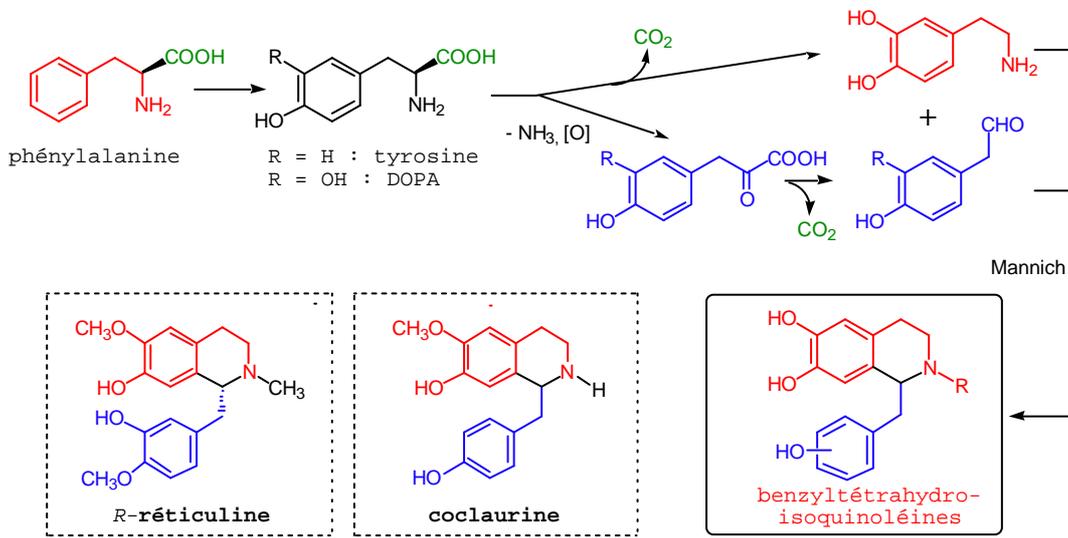


cathinone
(*Catha edulis*)
Celestracées

2 - Biogenèse du noyau iso (ou tétrahydro)-isoquinoléique :

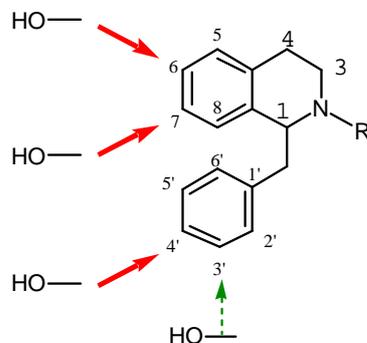
* à partir des aminoacides précurseurs par :

- **décarboxylation** → dopamine
- **désamination** → ac. dihydroxyphénylpyruvique



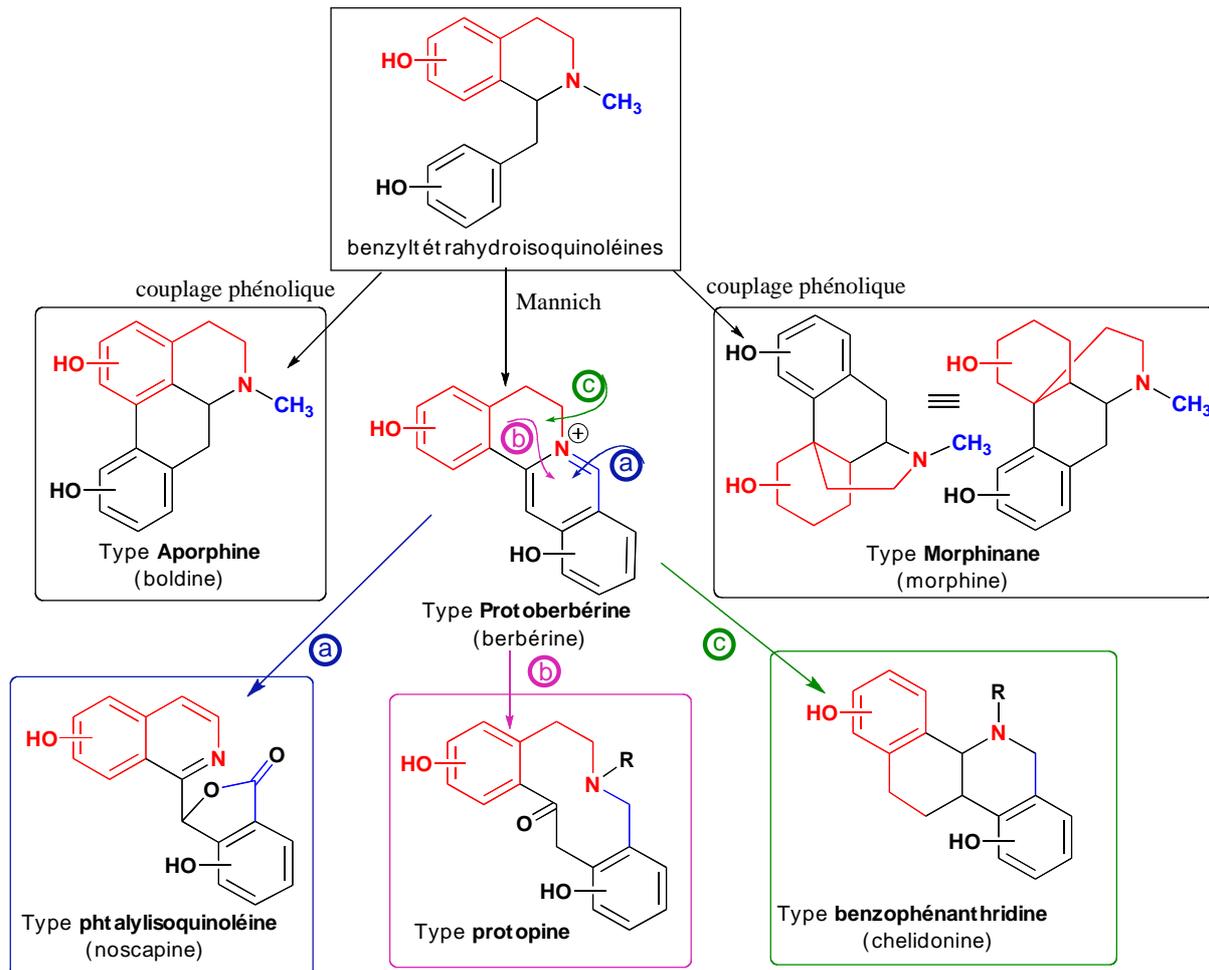
* Via les benzyltétrahydroisoquinoléines (Nor-laudanosoline) par :

-Couplage oxydatif des phénols, voir chap. "drogues à composés phénoliques" p. 66 : → conséquences sur les sites d'hydroxylation : → squelettes **aporphines** et **morphinanes**.



biogenèse via les benzyltétrahydro-isoquinoléines et conséquences sur les sites d'hydroxylation

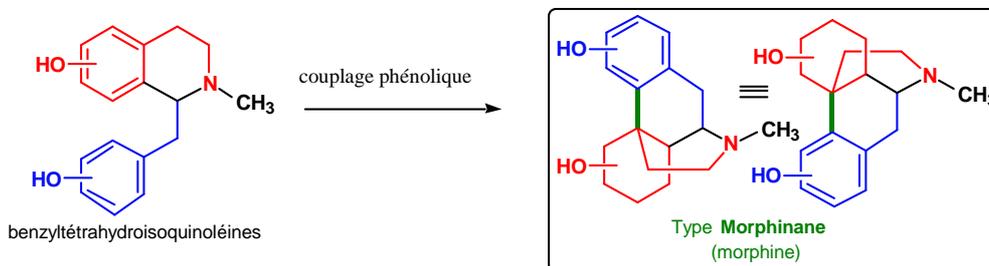
- Cyclisation de type Mannich : → squelette **protoberbérine** :



3 - Répartition botanique :

- Papavéracées: g. *Papaver** , g. *Chelidonium*
- Fumariacées: g. *Fumaria* (Fumeterre)
- Renonculacées: g. *Hydrastis*
- Monimiacées: g. *Peumus* (Boldo) :
- Rubiacées: g. *Ipéca** (2 isoquinoléines + 10 C)
- Ménispermacées: → Curares (type bisbenzyloisoquinoléine) = tubocurares.

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type morphinane - Monographies



1- Les Papavéracées

Généralités → g. *Papaver*.

A - Le Pavot somnifère, *Papaver somniferum* L..

A-1- Botanique :

“variétés” *album* (→ opium) et *nigrum*.

P. somniferum var. *glabrum* et *P. somniferum* var. *setigerum*.

A-2- Drogues fournies par *Papaver somniferum* :

- “var”. *album* : opium brut,
- “var”. *nigrum* : graines → huile d'oeillette, feuilles, capsules et tiges = paille.

Inscription sur les listes :

- **opium**, concentrés de **paille**, préparations à > 20% de morphine, la morphine et dérivés : liste des **stupéfiants, annexe I**.
- **Pholcodine**, **codéine** et **codéthyline** : liste des **stupéfiants, annexe II**.

A-2-1 - L'opium brut

A2-1-1- Définition de l'opium

A2-1-2- Culture et récolte des drogues : licite, illicite.

* Conduite de la culture : semis, incision, "raclage", pétrissage.

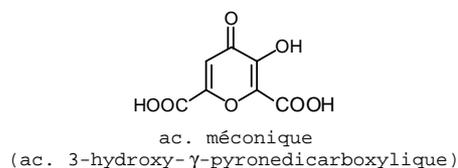
A-2-1-3- Caractères de l'Opium : rappels (voir E.D.)

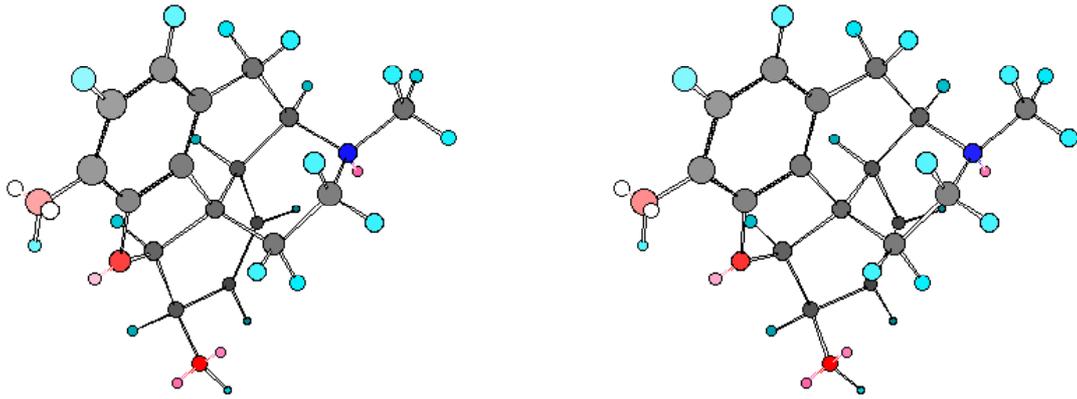
A-2-1-4- Composition chimique :

- Composés banals (ac. méconique)

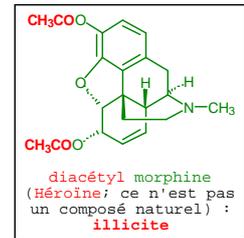
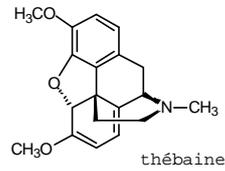
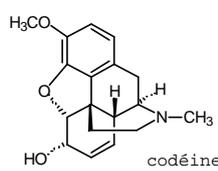
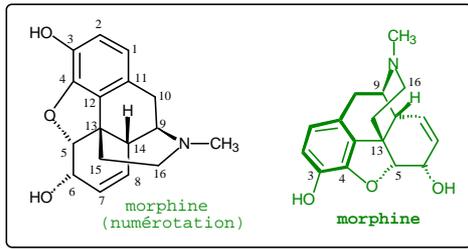
• **P.A. : alcaloïdes isoquinoléiques**
(10-20% de l'opium) → 4 groupes :

A-2-1-4-1- groupe des morphinanes (majoritaire) :





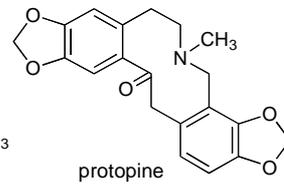
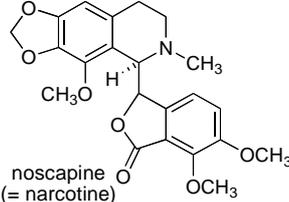
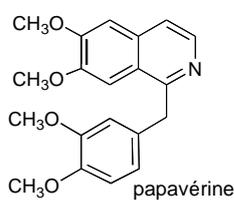
structure 3D de la morphine (vue stéréoscopique)



A-2-1-4-2- groupe de la papavérine

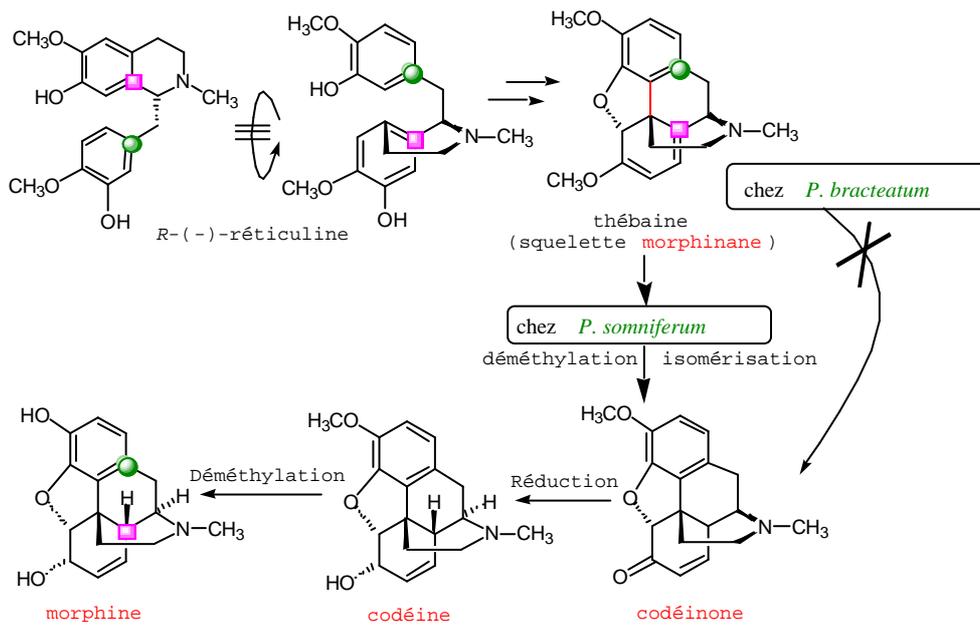
A-2-1-4-3- groupe de la noscapine

A-2-1-4-4) groupe de la protopine



(ne possèdent pas le squelette morphinane; voir plus loin).

A-2-1-5- Biogenèse de la morphine (et autres morphinanes) :



Biogenèse de la morphine (et autres morphinanes)

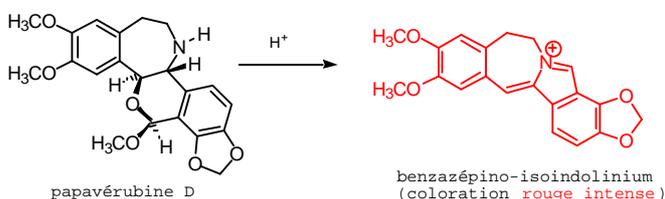
A-2-I-6- Essais de l'opium :

A-2-I-6-a- botanique

A-2-I-6-b- Physicochimiques :

a) Essais qualitatifs :

- réactions de caractérisation de l'acide méconique.
- de la porphyrine (papavérubine D) :
- opium de l'Inde.
- CCM.



b) Essais quantitatifs :

- Perte à la dessiccation.
- Cendres sulfuriques.
- Dosage de la morphine : HPLC.

A-2-I-7- Propriétés pharmacologiques :

A-2-I-7-a- Propriétés pharmacologiques de la **morphine** :

1) Sur SNC : analgésique de palier III, autres effets dépresseurs centraux, toxicomanie.

L'Afssaps publie des recommandations de bonne pratique relatives à **l'utilisation hors AMM (autorisation de mise sur le marché) de certains médicaments à visée antalgique, en cas de douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte.**

L'objectif de ces recommandations est d'apporter des informations aux prescripteurs qui utilisent ces médicaments, que ce soit à l'hôpital ou à domicile, précisant les situations acceptables hors AMM dans ce contexte.

Ces recommandations visent en particulier à encadrer l'utilisation hors établissement de santé de médicaments dont l'accès est normalement limité (réservés à l'usage hospitalier ou à prescription restreinte).

Plus précisément, les modalités d'utilisation de 8 classes de médicaments sont exposées dans ce document : anesthésiques locaux par voies périmédullaire, parentérale et topique, fentanyl et sufentanil, kétamine, MEOPA, méthadone, midazolam, morphine par voies périmédullaire et intracérébroventriculaire, et propofol.

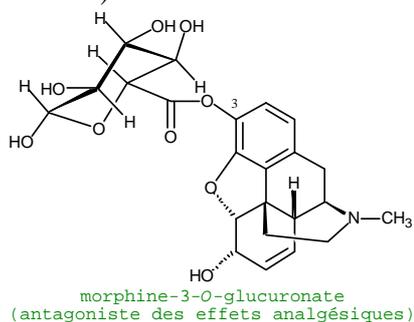
En savoir plus :

[Recommandations de bonne pratique - Douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte](#), Afssaps (juin 2010)

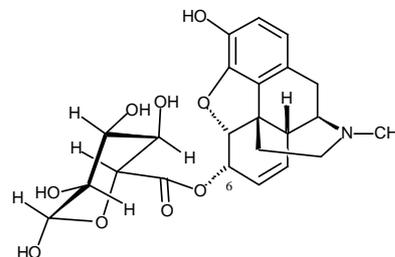
[Argumentaire - Douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte](#), Afssaps (juin 2010)

2) Sur fibres lisses.

3) Autres actions



morphine-6-O-glucuronate
(plus analgésique et LD que la Morphine)



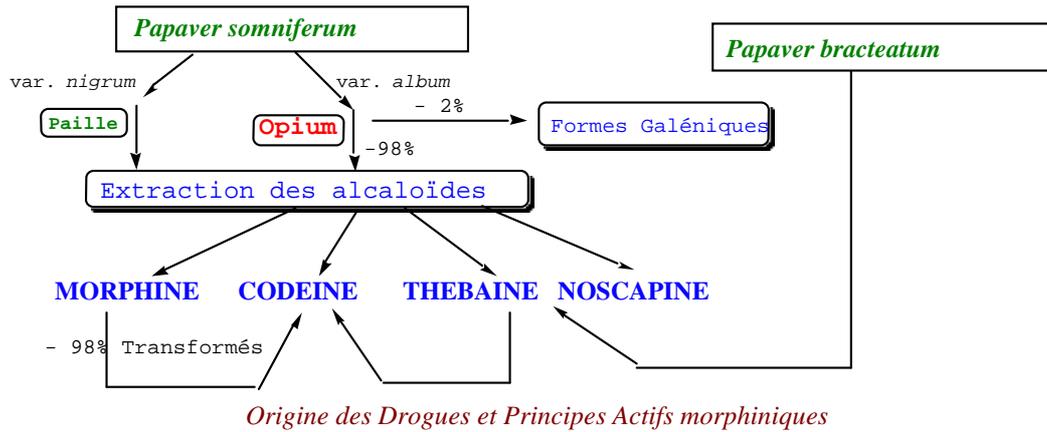
A-2-I-7-b- Propriétés pharmacologiques de la **codéïne**

A-2-I-7-c- Propriétés pharmacologiques de la **papavérine**

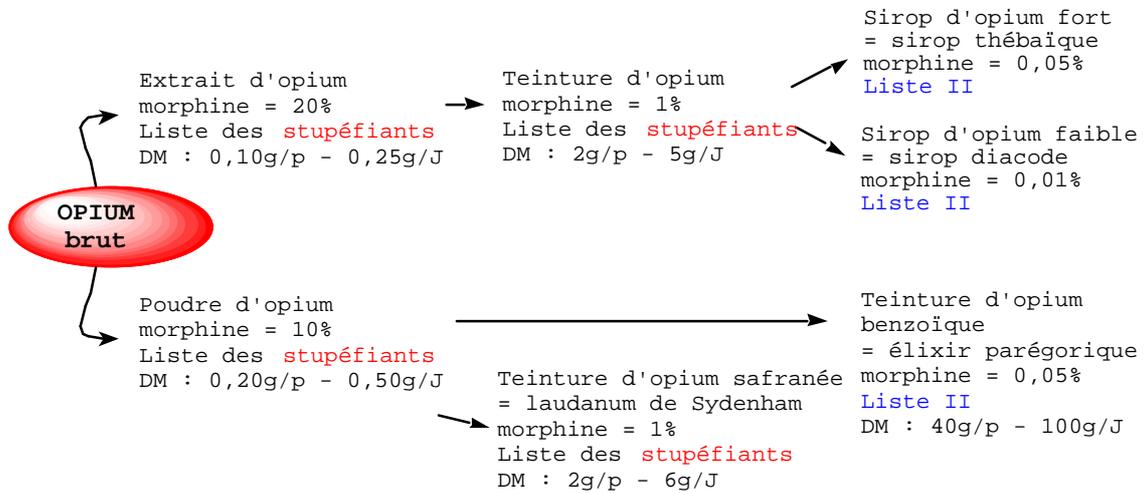
A-2-I-7-d- Propriétés pharmacologiques de la **noscapine**

A-2-I-7-e- Propriétés pharmacologiques de l'**opium total**.

A-2-I-8- Emplois de l'opium :



A-2-I-8-a- Préparations galéniques ; Doses Maximales.



A-2-I-8-b- Extraction des alcaloïdes :

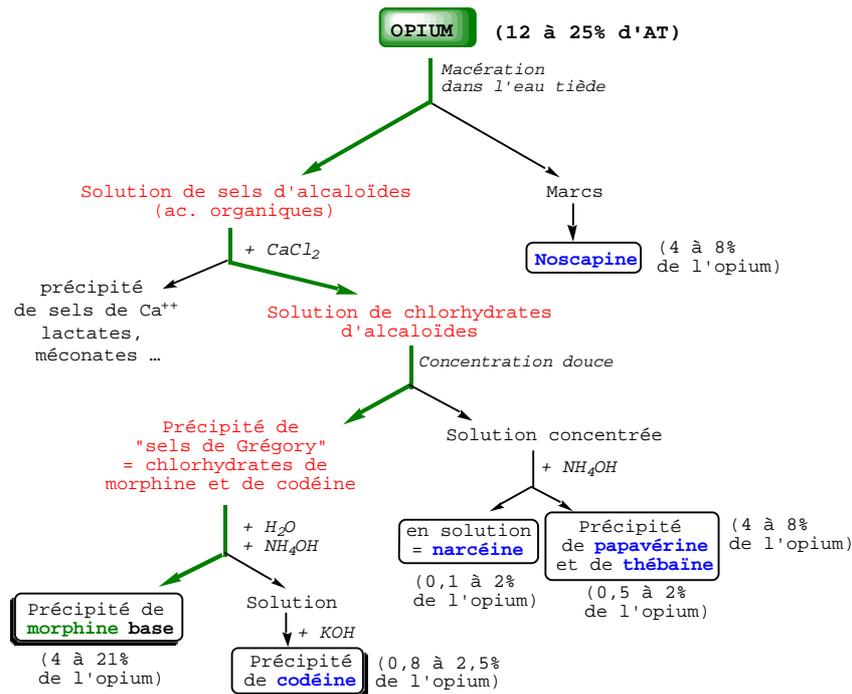


Schéma d'extraction des alcaloïdes de l'opium (« sels de Grégory »)

A-2-I-9- Emplois des alcaloïdes purifiés de l'opium :

A-2-I-9-a- Emplois de la **morphine** : **Antalgique majeur (chef de file des "morphiniques")**

Consommation annuelle de morphine *per capita* (en mg) :

	1984	1997
France	0,49	25,78
Danemark	10,35	77,08
UK	8,14	22,05

Législation sur la morphine (pharmacien) :

Actualités Pharmaceutiques – Avril 98 (n° 363)

Initialement utilisé sous forme d'élixirs :

- En mélange avec de la cocaïne = élixir de Brompton (Potion de Saint Christopher)
- Remplacés progressivement par « potions M,HCl + eau chloroformée.

Progressivement remplacés par solutions buvables sans arôme ni édulcorant (en ampoules).

Arrêté du 25/08/1997 : supprime la notion de posologie maximale quotidienne ou par dose.

- Les prescripteurs n'ont plus à indiquer « je dis telle dose ... » ou « dose codex dépassée ».

Formes actuellement utilisées :

- voie orale : **chlorhydrate**

- 10 à 20 mg de M,HCl
- Doses usuelles : toutes les 4 h (6 x 10 mg). À adapter pour chaque sujet.

sulfate (comprimés à lib. prolongée)

- 10, 30, 60 et 100 mg de M,H₂SO₄ *per os*.
- Doses usuelles : adulte = 10 mg / prise, 60 mg/J ; enfant : 1 mg/Kg à répartir sur le nyctémère. À adapter pour chaque sujet.
- gélules à 200 mg : administration biquotidienne.

- voie parentérale (chlorhydrate) : S.C., I.V. (amp. à 10, 50, 100 mg)
 - Doses usuelles : La moitié de la voie orale. À adapter pour chaque sujet.
- voie péridurale, sous arachnoïdienne, intrathécale.

Durée du traitement limitée, jusqu'à la fin de la période couverte par la prescription, à :

- 7 jours (voie injectable si amp. pour injection directe),
- 14 jours (préparations à base de chlorhydrate de morphine),
- 28 jours (voie injectable si amp. pour systèmes actifs de perfusion et spécialités à base de sulfate de morphine).

En milieu extra-hospitalier, la prescription doit émaner d'un médecin, d'un chirurgien-dentiste ou un docteur vétérinaire.

Le pharmacien doit tenir un registre spécial ("balance" reportée mensuellement).

Liste des médicaments contenant la substance : **Morphine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique : morphine (Voie orale : libération immédiate) - **Liste des Stupéfiants** : ordonnance sécurisée nécessaire.

ACTISKENAN 10 mg gél **sulfate** (Voie orale : libération immédiate)
ACTISKENAN 20 mg gél
ACTISKENAN 30 mg gél
ACTISKENAN 5 mg gél
KAPANOL LP 100 mg gél LP **sulfate**
KAPANOL LP 20 mg gél LP
KAPANOL LP 50 mg gél LP
MORPHINE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR 1 % sol inj **chlorhydrate**
MORPHINE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR 2 % sol inj
MORPHINE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR 4 % sol inj
MORPHINE AP-HP SANS CONSERVATEUR 50 mg/ml sol inj
MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERV 100 mg/5 ml sol inj
MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERV 50 mg/5 ml sol inj
MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERV 10 mg/ml sol inj
MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERVATEUR 20 mg/ml sol inj
MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER SANS CONSERVATEUR 1 % sol inj
MORPHINE COOPER 10 mg/10 ml sol buv **chlorhydrate**
MORPHINE COOPER 20 mg/10 ml sol buv
MORPHINE MERAM 10 mg/ml sol inj SC IV **chlorhydrate**
MORPHINE MERAM 20 mg/ml sol inj SC IV
MORPHINE RENAUDIN 0,1 % sol inj **chlorhydrate**

MORPHINE RENAUDIN 1 % (10 mg/1 ml) sol inj
MORPHINE RENAUDIN 1 % (50 mg/5 ml) sol inj
MORPHINE RENAUDIN 2 % (100 mg/5 ml) sol inj
MORPHINE RENAUDIN 2 % (20 mg/1 ml) sol inj
MORPHINE SULFATE LAVOISIER SANS CONSERV 1 mg/ml sol inj
MORPHINE SULFATE LAVOISIER SANS CONSERV 500 mg/10 ml sol inj
MORPHINE SULFATE RENAUDIN 1,5 % sol inj SC IV
MOSCONTIN 10 mg cp enrobé LP **sulfate**
MOSCONTIN 100 mg cp enrobé LP
MOSCONTIN 200 mg cp enrobé LP
MOSCONTIN 30 mg cp enrobé LP
MOSCONTIN 60 mg cp enrobé LP
SEVREDOL 10 mg cp pelliculé séc **sulfate**
SEVREDOL 20 mg cp pelliculé séc
SKENAN LP 10 mg gél (microgranules LP) **sulfate**
SKENAN LP 100 mg gél (microgranules LP)
SKENAN LP 200 mg gél (microgranules LP)
SKENAN LP 30 mg gél (microgranules LP)
SKENAN LP 60 mg gél (microgranules LP)

A-2-I-9-b- Emploi de la **codéine**

Liste des médicaments contenant la substance : **Codéine**

Classement pharmaco-th. VIDAL :

Antalgique/antipyrétique : codéine + paracétamol -
Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent
prescription non renouvelable)

ALGISEDAL cp
ASPEGIC CODEINE pdre p sol buv DL-lysine acétylsalicylate
900 mg ; **acide acétylsalicylique** 500 mg ; **codéine**
phosphate hémihydrate 25 mg
CODENFAN 1 mg/ml sirop
CODOLIPRANE cp séc Enf
DAFALGAN CODEINE cp pelliculé : **Paracétamol 500 mg ;**
codéine phosphate hémihydrate 30 mg
EFFERALGAN CODEINE cp efferv séc : **paracétamol ; 500**
mg ; codéine phosphate 30 mg
KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg cp
PARACETAMOL CODEINE TEVA 500 mg/30 mg cp efferv séc

Classement pharm.-thér. VIDAL : Antalgique :
noramidopyrine + autres substances - Liste I :
ordonnance nécessaire (le plus souvent
prescription non renouvelable).

SALGYDAL A LA NORAMIDOPYRINE cp
SALGYDAL A LA NORAMIDOPYRINE suppos Ad
VISCERALGINE FORTE A LA NORAMIDOPYRINE suppos

Classement pharm.-thér. VIDAL : Antitussif opiacé
: codéine - Liste I : ordonnance nécessaire (le
plus souvent prescription non renouvelable)

TUSSIPAX sol buv

Classement pharmaco-thér. VIDAL :

Antalgique/antipyrétique : association avec opiacé
faible - Médicaments non inscrits sur une liste :

délivrance possible sans ordonnance

CAMPHODIONYL sirop
CLARADOL CODEINE cp séc
CODATUX sirop Ad
CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 % sol buv
CODOLIPRANE cp séc Ad
COMPRALGYL cp
DINACODE AVEC CODEINE sirop Ad
DINACODE AVEC CODEINE sirop Enf
DINACODE AVEC CODEINE suppos Ad
EUCALYPTINE LE BRUN sirop
EUPHON gél
EUPHON sirop Ad : **codéine 15 mg ; Erysimum extrait sec**
aqueux 45 mg
GAOSEDAL CODEINE cp
GELUMALINE gél : **Paracétamol 300 mg ; codéine 10 mg ;**
caféine anhydre 30 mg ; belladone poudre 10 mg
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg cp
LINDILANE 400 mg/25 mg cp
MIGRALGINE gél
MIGRALGINE sol buv
NOVACETOL cp
PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg cp séc
PARACETAMOL CODEINE GNR cp séc

PRONTALGINE cp
SEDARENE gél
SEDASPIR cp
SUPADOL cp pelliculé
SUPPOMALINE suppos

NETUX gél
PADERYL 0,1 % sirop
PADERYL 19,5 mg cp enrobé
PNEUMOGENOL sirop
PNEUMOPAN sirop
POLERY sirop Ad
PULMOBAILLY sol buv
PULMOSERUM sol buv
RHINATUX gél
TERPINE GONNON cp enrobé
THIOPECTOL sirop Ad
TUSSIPAX cp pelliculé
TUSSIPAX sirop

Classement pharm.-thér. VIDAL : Antitussif opiacé : codéine - Médicaments non inscrits sur une liste : délivrance possible sans ordonnance

NEO-CODION cp enrobé
NEO-CODION sirop Ad
NEO-CODION sirop Enf
NEO-CODION suppos Ad
NEO-CODION suppos Enf

A-2-I-9-c- Emploi de la noscapine.

Antitussif opiacé : noscapine

TUSSISEDAL sirop noscapine résinate 15 mg ; prométhazine résinate 7,5 mg

A-2-I-9-d- Emploi de la papavérine.

Liste des médicaments contenant la substance : **Papavérine** - Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antispasmodique (non anticholinergique) à visée digestive** Les indications thérapeutiques sont limitées à celles d'un spasmolytique musculotrope - Troubles fonctionnels digestifs : charbon associé.

ACTICARBINE cp enrobé
PAPAVERINE RENAUDIN 40 mg/ml sol inj SC

PAPAVERINE SERB 40 mg/ml sol inj

Liste des médicaments contenant la substance : Apomorphine

Propriétés émétiques très élevées.

Stimulateur des récepteurs D1 et D2 (dopaminergiques) : **antiparkinsonien**.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiparkinsonien : dopaminergique (Apomorphine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable)

APOKINON 0,5 % sol inj SC

APOKINON 10 mg/ml sol inj SC

APOKINON 30 mg/3 ml sol inj SC

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Dysfonction érectile \ voie sublinguale - Liste I : ordonnance nécessaire

IXENSE 2 mg cp sublingual

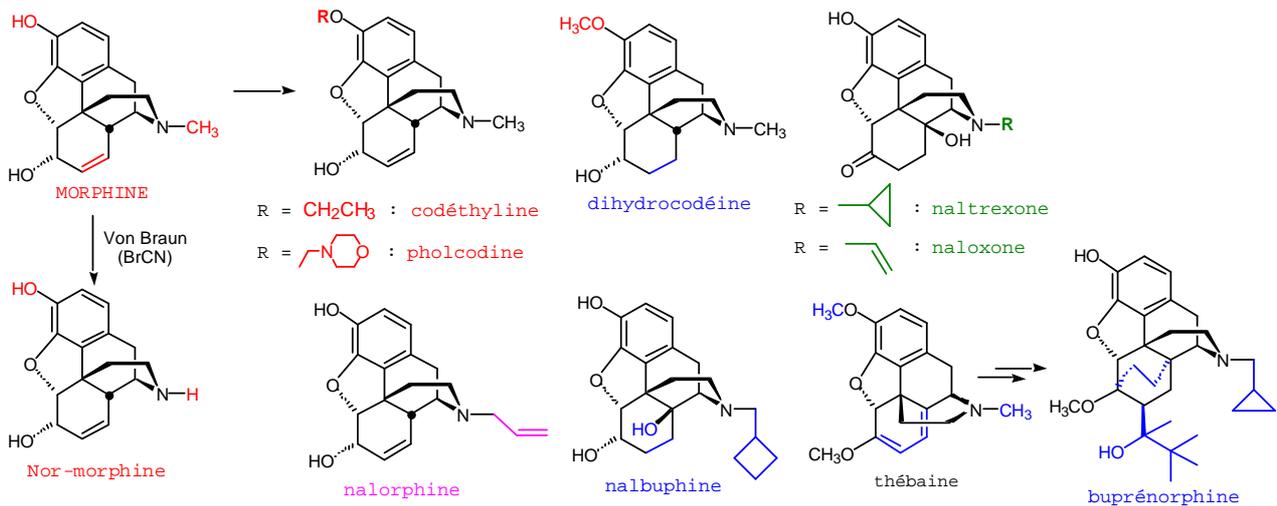
IXENSE 3 mg cp sublingual (supprimé en 2004)

UPRIMA 2 mg cp sublingual

UPRIMA 3 mg cp sublingual (supprimé en 2010)

A-2-I-9-e- Produits de transformation des alcaloïdes de l'opium :

Rappel sur la réaction de von Braun (BrCN) : préparation de Nor-morphine; formules p. 241.



Produits de transformation des alcaloïdes de l'opium

A-2-II- les capsules : (de *P. somniferum*)

Liste I. Entrent dans les « espèces calmantes », en gargarisme (avec rac. de guimauve) : analgésiques

A-2-III- les feuilles : (de *P. somniferum*)

Liste I. En usage externe (liniments, lotions). Faible quantité d'alcaloïdes → « huile de jusquiame composée (« baume tranquille »).

A-2-IV- la "paille" : (de *P. somniferum* "var." *nigrum* (→ "œillette").

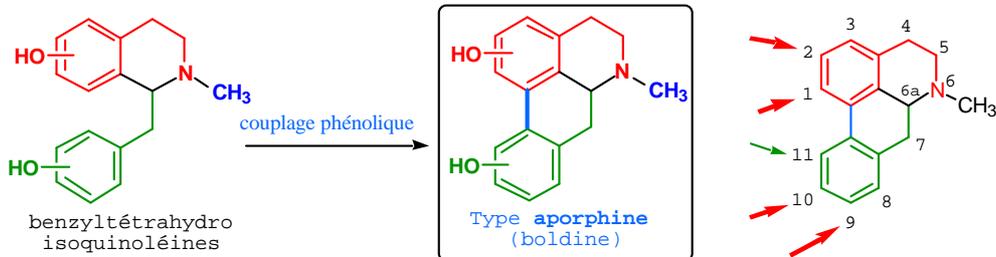
Huile d'œillette → lipiodol®.

À partir de la "paille de Pavot" → isolement des alcaloïdes « morphinanes ».

B - Le Pavot à bractées, *Papaver bracteatum* L..

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Aporphine - Monographie

1- Généralités



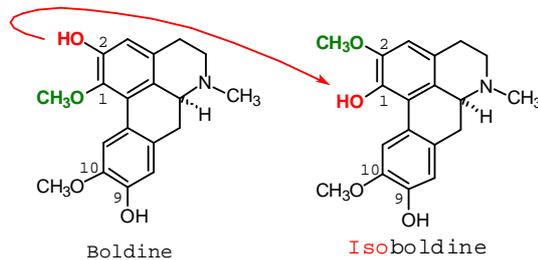
Les aporphinoïdes (+ de 450) sont présents chez les :

- Magnoliacées
- Lauracées
- Monimiacées
- Ménispermacées
- Papavéracées
- Renonculacées

Le Boldo, *Peumus boldus*, Monimiacées

1-A- Botanique (voir E.D. et ci-dessus).

1-B- Chimie



1-C- Action pharmacologique

Stimulant la digestion, cholagogue et cholérétique.

1-D- Emplois

Les feuilles (**Ph. Eur. 7^{ème} 01/2008:1396**) : en infusions à 10 g/l (nombreuses tisanes).
 Extrait sec de feuilles (**Ph. Eur. 7^{ème} 04/2008:1816**) : dans cas d'insuffisances digestives et hépatobiliaires.

Les écorces (plus riches) → extraction de la boldine (spécialités) : Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques (lenteur à la digestion, ballonnements).

Médicaments contenant la substance : Boldine

ARKOGELULES BOLDO gél
 BOLCITOL sol buv
 BOLDOFLORINE 1 CONSTIPATION PASSAGERE tis en sach-dose
 BOLDOFLORINE cp pellic
 COMPLEXE LEHNING AESCULUS N° 103 sol buv
 DRAINACTIL sol buv
 ELIXIR SPARK sol buv
 ELUSANES BOLDO gél
 GASTROTISANE tis
 GRAINS DE VALS cp pellic

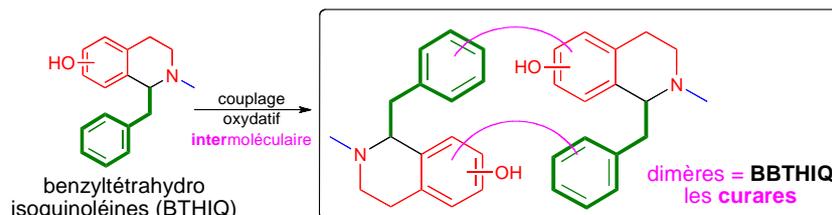
HEPACLEM cp pellic
 HEPATOFLORE tis en sach-doses
 JECOPEPTOL pdre p susp buv
 MAALOX DIGESTION DIFFICILE cp efferv
 MEDIFLOR HEPATIQUE N° 5 tis en sach-dose
 MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA cp enr
 OXYBOLDINE cp efferv
 PETITES PILULES CARTERS cp enr
 SANTANE F10 tis en sach
 SOLUTION STAGO DILUEE sol buv
 TISANE GARFIELD tis en sach

TISANE HEPATIQUE DE HOERDT tis

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Bisbenzyl-THIQ - Monographie

« Les CURARES »

1- Introduction - Généralités sur les BBTHIQ



2- Généralités sur les curares :

2-A- Historique

Curare : « ourari » ou « uirary » (termes indiens).

Poisons de flèche : 1) introduits par voie parentérale. 2) non toxiques *per os*. = action curarisante (exp. du physiologiste Claude Bernard, 1857 « *leçons sur les effets des substances toxiques et médicinales* »).

2-B- Classification des curares :

2-B-1- Curares en tubes ("tubo-curares").

2-B-2- Curares en pots.

2-B-3- Curares en Calebasses ("C-curares").

2-C- Origine botanique :

Curares en calebasses (I et II ; ≅ 1800) :

Strychnos toxifera, *S. diabolii*, *S. nux-vomica*, *S. lethalis*, **Loganiacées**

Originaires de Colombie, Vénézuéla, Guyana.

Poisons de flèches de sarbaccanes.

Curares en tubes (III ; ≅ 1900) :

genres *Chondodendron*, *Abuta*, *Cocculus*, **Ménispermacées**

Curares en pots d'argile (IV) : origine mixte.

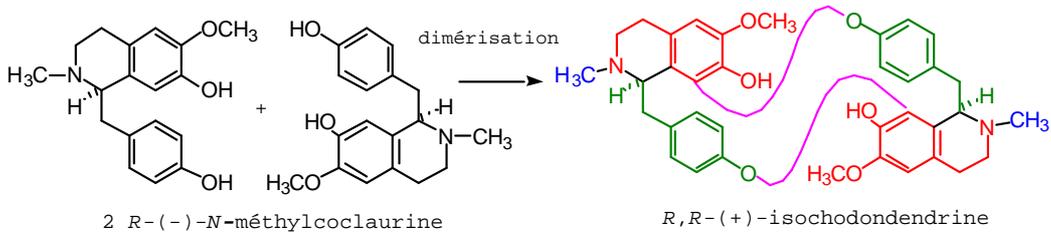
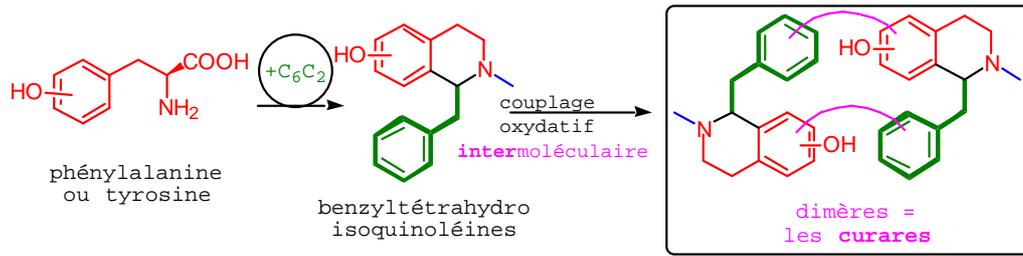
Plus rares. Poisons de flèches de sarbaccanes.

3- Composition chimique des Curares

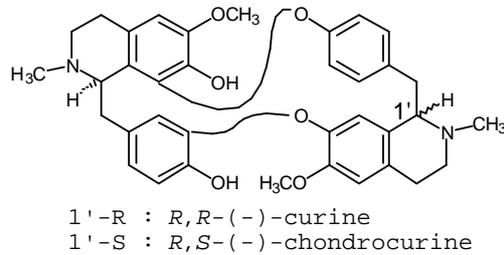
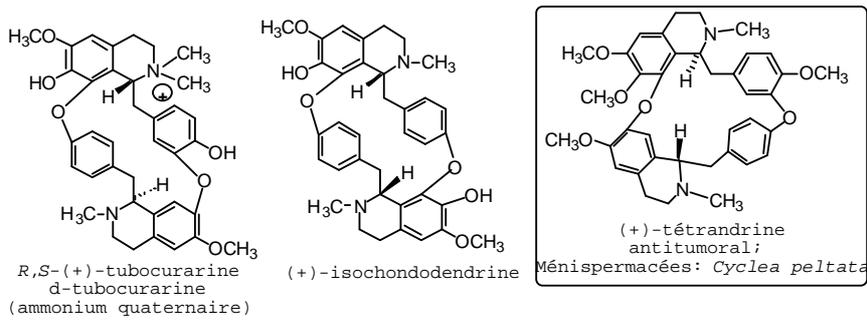
PA = des bisbenzyltetrahydroisoquinoléines.

Biogénèse :

Couplage phénolique oxydatif **intermoléculaire** :

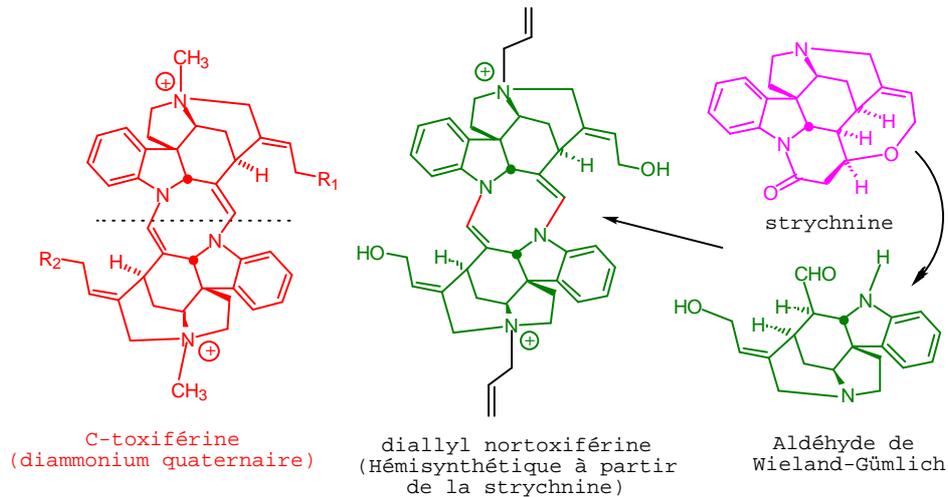


3-A- Curares des Ménispermacées :



3-B- Curares des Loganiacées

(ne sont pas isoquinoléiques mais sont traités ici) :



4- Actions physiologiques des curares :

4-A- Voie d'introduction :

- orale (pas d'activité)
- parentérale (uniquement dans ce cas).

4-B- Action curarisante :

- Par voie parentérale, ils interrompent la transmission nerveuse au niveau de la jonction neuromusculaire (du muscle strié squelettique) en bloquant les récepteurs sous forme inactive : ce sont des **antagonistes compétitifs de l'Ac-choline**.

Ils sont encore appelés « **pachycurares, non dépolarisants** » pour les distinguer des « leptocurares dépolarisants » (succinylcholine), qui ne sont pas « compétitifs ».

Ils provoquent une **myorelaxation** (→ grande toxicité)

Les **antagonistes nicotiques** inhibent les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques. Selon leurs effets prépondérants, on distingue les antagonistes agissant au niveau du système nerveux autonome, ou **ganglioplégiques**, de ceux qui agissent au niveau de la synapse neuromusculaire, ou **curarisants** (pachycurares, non dépolarisants).

4-C- Sur S.N.C. : dépresseurs

4-D- Sur S.N.A. : (tubocurarine ≅ ganglioplégique).

Myorelaxation en plusieurs étapes : Hypotonie musculaire, atonie (suppression du tonus postural), paralysie incomplète avec perte de la motricité volontaire, paralysie complète avec perte de la conductibilité neuromusculaire.

Muscles de la face les premiers atteints, puis membres sup. et inf. puis abdominaux et intercostaux, enfin, le diaphragme = sans assistance resp. = Mort.

5- Essais : physiologiques

5-A- pouvoir curarisant

sur le lapin : chute de la tête

sur la souris : suppression du phénomène de Straub (chez la souris morphinisée)

5-B- toxicité aiguë.

DL₅₀ : sur la souris.

6- Emplois des curares

Utilisés en I.V. à 0,05 – 1,5 mg/kg, comme **adjuvant de l'anesthésie générale** lors des **interventions chirurgicales** abdominales et thoraciques afin de **relâcher les muscles striés** et de **faciliter l'intubation endotrachéale** et la ventilation assistée. Il est également indiqué pour faciliter la ventilation assistée en unité de soins intensifs.

Durée d'action 20 min.

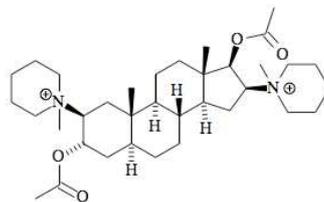
En convulsivothérapie (prévention des traumatismes osseux / électrochocs).

Liste des médicaments contenant la substance : **Pancuronium bromure**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Adjuvant de l'anesthésie : curarisant non dépolarisant (Pancuronium)

Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

PAVULON 4mg/2ml sol inj IV

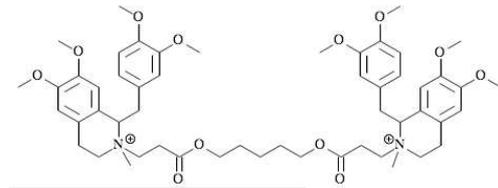


pancuronium

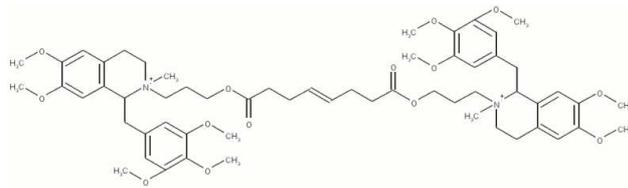
Liste des médicaments contenant la substance : **Vécuronium bromure**

NORCURON 10 mg pdre p sol inj IV et p perf IV

NORCURON 4 mg/ml pdre et solv p sol inj IV



Atracurium®



mivacurium®

Médicaments contenant la substance **Atracurium®**

ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ml sol inj

TRACRIUM 250mg/25ml (1%) sol inj

TRACRIUM 25mg/2,5ml (1%) sol inj

TRACRIUM 50mg/5ml (1%) sol inj

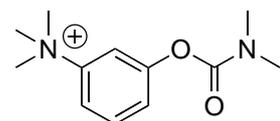
Médicaments contenant la substance **Mivacurium®**

MIVACRON 10mg/5ml sol inj IV

MIVACRON 20mg/10ml sol inj IV

Curarisant non dépolarisant très sélectif, de courte durée d'action et ayant une activité rapidement réversible, indiqué comme **adjuvant de l'anesthésie générale**. Il peut être utilisé pour relâcher les muscles striés, faciliter l'intubation trachéale et la ventilation artificielle.

Antidote : **Néostigmine** (inhibiteur des [cholinestérases](#)). En raison de ses effets cholinergiques (bradycardie, sueurs, sialorrhée, diarrhée), elle est associée le plus souvent, à l'**atropine**, pour abolir plus rapidement les effets des curares non-dépolarisants.

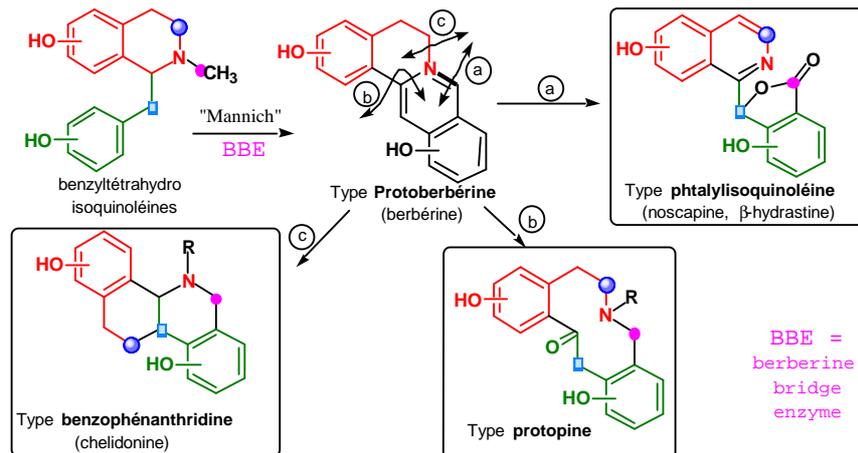


Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Protoberbérine - Monographies

1- Introduction

1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbérine.

Biogenèse : couplage de type Mannich suivi de réarrangement :

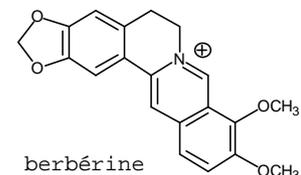


2- Drogue à alcaloïdes de type protoberbérine - Monographie

Epine-vinette = berbérís, Berberis vulgaris, Berbérídacées.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiseptique** avec vasoconstricteur / Ophtalmologie (Benzododécínium bromure) - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance. SEDACOLLYRE collyre

Hyperhémies conjonctivales : □ traitement antiseptique et décongestif.

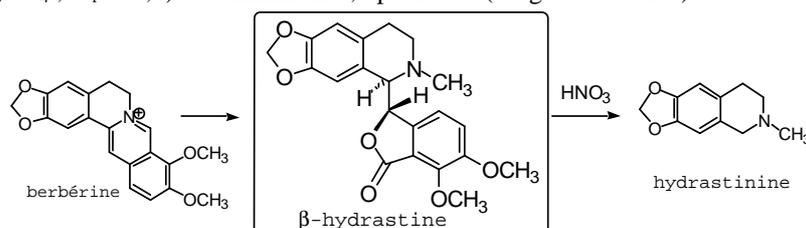


3-Drogues à alcaloïdes de type phtalyisoquinoléine - Monographie

Hydrastis (sceau d'or), Hydrastis canadensis L., Renonculacées

Drogue : Ph. Eur. 7^{ème} Ed., 01/2011:1831 : Rhizome et racine séchés, entiers ou coupés, d'*Hydrastis canadensis* L. Teneur :

- *hydrastine* (C₂₁H₂₁NO₆ ; M_r 383,4) : au minimum 2,5 pour cent (drogue desséchée),
- *berbérine* (C₂₀H₁₈NO₄ ; M_r 336,4) : au minimum 3,0 pour cent (drogue desséchée).



- Botanique (herbe vivace, Canada et Nord des USA),
- Chimie : 4% d'AT dont le majoritaire est une phtalyisoQ, la **bêta-hydrastine** (voir : noscapine (MeO- en 8), p. 249) + **berbérine**.
- Propriétés pharmacologiques : bactériostatique (faibles doses), bactéricide (fortes doses)
- Emplois :

Hydrastinine (hémisynthèse) : associé à synéphrine et chlorexidine → collyre : hyperhémies conjonctivales - □ traitement antiseptique et décongestif.

Les **formes galéniques** (teintures MH, extraits) : préparations phytothérapeutiques* dans le trait. des symptômes en rapport avec l'**insuffisance veino-lymphatique**. Traitement des **ulcérations gingivales**.

* ex : HYDRASTIS COMPOSE BOIRON cp = *Hydrastis canadensis* (H) TM, *Cinchona succirubra* (H) TM, *Scrofularia* (H) TM, *Crataegus oxyacantha* (H), TM *Chelidonium majus* (H) TM, *Condurango* TM, *Ceanothus* (H) TM.

Ph. Eur. 7^{ème} Ed. :

- **Berbérine (chlorure de)** C₂₀H₁₈ClNO₄·2H₂O. (Mr 407,8). 1153400.
- **Hydrastine (chlorhydrate d')**. C₂₁H₂₂ClNO₆. (M_r 419,9). 1154000. [5936-28-7]

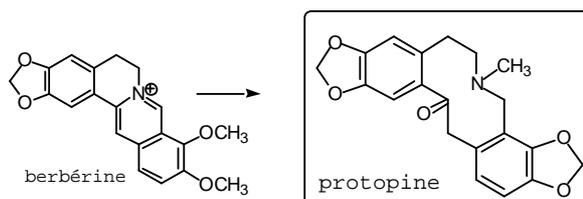
4- Drogues à alcaloïdes de type protopine - Monographie

Fumeterre, Fumaria officinalis L., Fumariacées

- Botanique : herbe à feuilles vert glauque, très découpées. Drogue = Plante entière Ph. Eur. 7^{ème} Ed. **01/2008:1861, corrigé 6.0**.

- Chimie :

Rappel : protopine (voir aussi page 249).



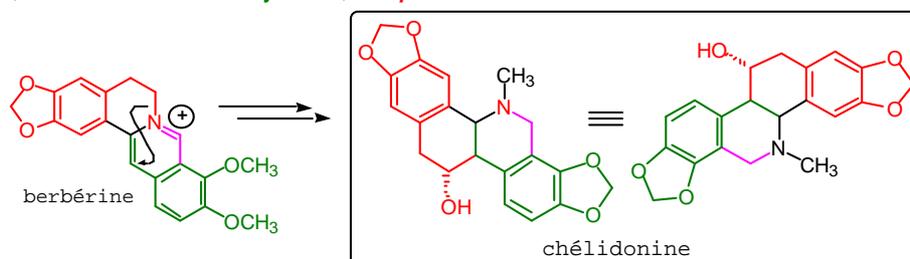
- Propriétés pharmacologiques : le nébulisat est **ampho-cholérétique** (régulateur du flux biliaire),

Emplois : traditionnellement utilisé pour améliorer les fonctions d'élimination urinaire et digestive, cholérétique et cholagogue.

Contre les spasmes biliaires douloureux.

5- Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine - Monographie

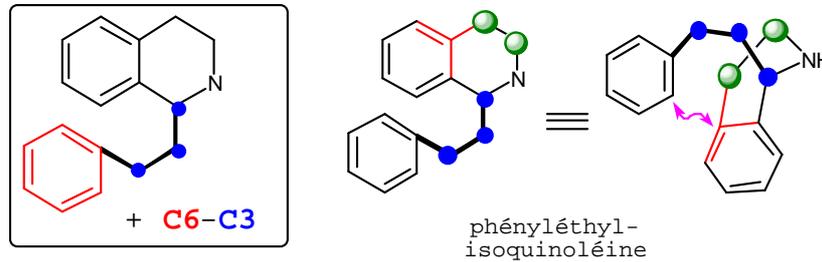
Chélideine, Chelidonium majus L., Papavéracées



Emplois : médecine populaire : son latex jaune est caustique (anti-verrues et -cors).

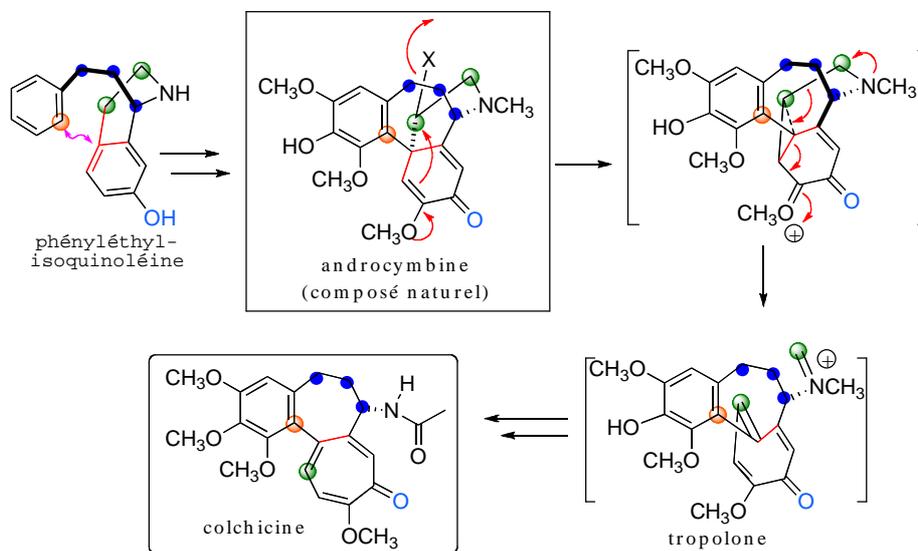
Extraits : antibactérien et viral. Dilué dans l'eau a été utilisé contre les ophtalmies (→ « grande éclair »). Traditionnellement utilisé en cas de troubles gastro-intestinaux et biliaires (crampes : spasmes biliaires douloureux).

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type tropolonique - Monographie



Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques.

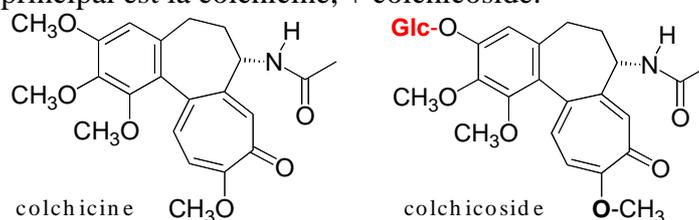
Biogenèse; couplage oxydatif phénolique :



Colchique, *Colchicum autumnale* L., Liliacées

• **Botanique** : fleurs trimères (rose à violet) en septembre. Ovaire sous le niveau du sol → fruit qui sort l'été suivant par allongement du style (= capsule à 3 loges, septicides). Renferme des graines (2 mm de diamètre) : la Drogue.

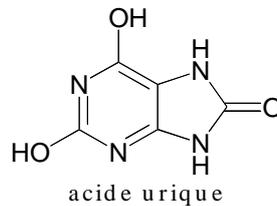
• **Chimie** : 0,6 à 1,2% d'alcaloïdes tropoloniques particuliers = amides (faible basicité → solubilité dans l'eau et le chloroforme). Le principal est la colchicine, + colchicoside.



• **Propriétés** : Le colchique est très toxique. L'ingestion de toute partie de la plante, provoque : gêne à la déglutition, sialorrhée, douleurs abdominales, diarrhées, hypotension et troubles respiratoires. Si dose trop forte, mort par collapsus cardio-vasculaire ou arrêt respiratoire (qui peuvent intervenir plusieurs jours après l'intoxication !)

La colchicine a des propriétés « mitoclasiques » : poison du fuseau mitotique (inhibe la polymérisation de la tubuline (blocage en métaphase).

colchicine est anti-inflammatoire et analgésique → thérapeutique spécifique de la crise aiguë de goutte (sans modifier pour autant, le métabolisme de l'acide urique !):



• **Emplois** : La drogue sert à l'extraction de la colchicine (liste I) utilisée dans le traitement des **crises de goutte** : 3 mg per os le 1^{er} jour, 2 mg les 2 jours suivants, puis 1 mg/jour sous surveillance médicale stricte.

Liste des médicaments contenant la substance : **Colchicine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitement de l'**accès aigu de goutte** : colchicine - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

COLCHICINE HOUDE 1 mg cp séc

COLCHIMAX cp pelliculé

En association avec des anti-diarrhéiques :

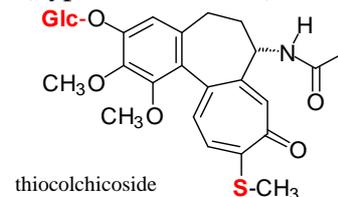
Tiémonium méthylsulfate 50 mg (antispasmodique)

Opium, poudre 12,5 mg

Colchicine cristallisée 1 mg

La colchicine étant trop toxique sert à préparer le **thiocolchicoside** (hémisynthèse) qui est un **décontractant musculaire** : efficace dans tous les états spastiques d'origine centrale sans altérer la motricité volontaire → en rhumato, traumato et obstétrique (hypertonie utérine).

• thiocolchicoside : Analogue soufré, de synthèse, d'un glucoside naturel du colchique, il se comporte pharmacologiquement comme un **myorelaxant**, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.



• Il supprime ou **atténue considérablement la contracture d'origine centrale** : dans l'hypertonie spastique, il diminue la résistance passive du muscle à l'étirement et réduit ou efface la contracture résiduelle. Son action myorelaxante se manifeste également sur les muscles viscéraux : elle a été mise en évidence notamment sur l'utérus.

• Par contre, le thiocolchicoside est dépourvu de tout effet curarisant : c'est en effet par l'intermédiaire du système nerveux central et non par une paralysie de la plaque motrice qu'il agit. Des travaux (1980) ont mis en évidence une **affinité sélective de type agoniste du thiocolchicoside pour les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)**, ainsi que des propriétés **agonistes glycinergiques**. Il n'altère donc pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire.

Le thiocolchicoside est **sans influence sur le système cardiovasculaire**.

Liste des médicaments contenant la substance : **Thiocolchicoside**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Myorelaxant** : voie orale - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

COLTRAMYL 4 mg cp

COLTRAMYL 4 mg/2 ml sol inj IM

THIOCOLCHICOSIDE ACTAVIS 4 mg cp

THIOCOLCHICOSIDE ALMUS 4mg cp

THIOCOLCHICOSIDE ALTER 4mg cp

THIOCOLCHICOSIDE ARROW 4 mg cp

THIOCOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg cp

THIOCOLCHICOSIDE CRISTERS 4 mg cp

THIOCOLCHICOSIDE EG 4 mg cp séc

THIOCOLCHICOSIDE MYLAN 4 mg cp

THIOCOLCHICOSIDE QUALIMED 4 mg cp

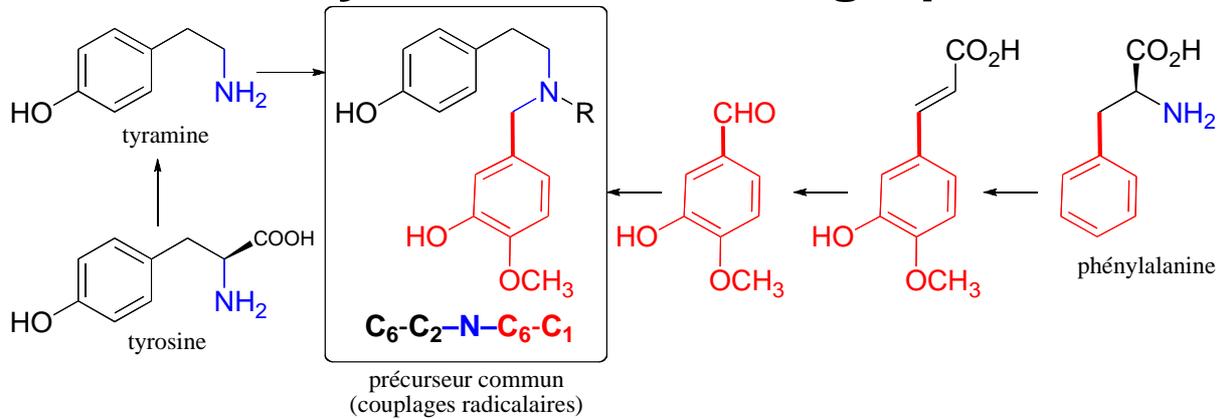
THIOCOLCHICOSIDE RATIOPHARM 4 mg cp séc

THIOCOLCHICOSIDE SANDOZ 4mg cp

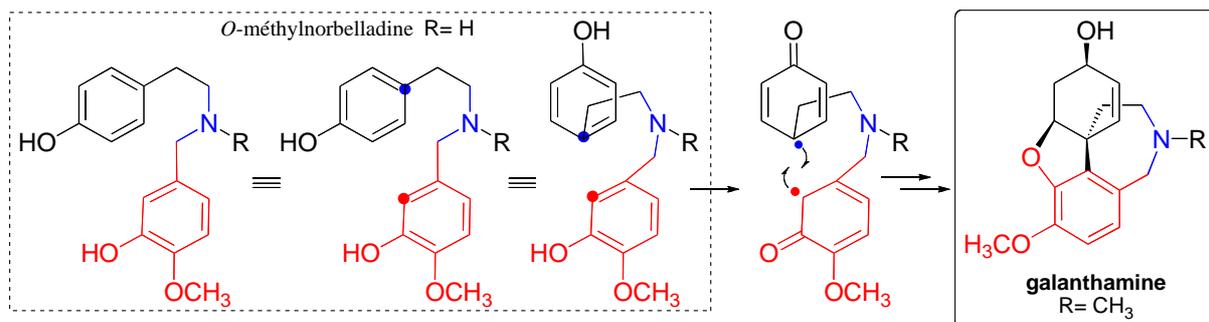
THIOCOLCHICOSIDE TEVA 4mg cp

THIOCOLCHICOSIDE WINTHROP 4mg cp

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques des Amaryllidacées - Monographie



Biogenèse des alcaloïdes de type galanthamine couplage oxydatif radicalaire phénolique :



Galanthus, *Galanthus* sp., Amaryllidacées

• **Botanique** : fleurs trimères la Drogue = bulbe.

• **Chimie** :

-Le principal est la galanthamine : elle est extraite des bulbes de *Galanthus nivalis*, mais plus facilement de *Leucojum aestivum* L (Nivéole d'été, plus de 2% de la MS) ou de *Narcissus* spp.

• **Propriétés** : inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. Modulateur des récepteurs nicotiques → augmente la réponse de l'Acétylcholine. Franchit la Barrière Hémato-Méningée → effets centraux. En inhibant l'acétylcholinestérase des synapses corticales, renforce la transmission « cholinergique » centrale devenue déficitaire chez les malades d'Alzheimer (production d'acétylcholine diminue).

• **Emplois** : Le bromhydrate de galanthamine (DCI : galantamine = PA du **Réminyl®**) est utilisé à raison de 4 à 24 mg/j pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer diagnostiquée, modérée à sévère. Selon les experts de la HAS, « l'intérêt de la galantamine® est lié au possible intérêt « structurant » dans la prise en charge du patient ... » !

• **Effets indésirables** : Le bromhydrate de galanthamine possède les effets indésirables de tous les anticholinestérasiques : nausées, vomissements, anorexie, vertiges, céphalées et

syncopes. Mais en 2005, l'AFSSAPS a lancé une alerte de mortalité accrue par le traitement. De plus, elle n'a pas montré d'efficacité plus grande que le placebo ... On note aussi **plusieurs dizaines d'accidents graves cardiologiques ou neurologiques**. La balance bénéfique/risque est « modeste » !

Liste des médicaments contenant la substance : Galantamine → Maladie d'Alzheimer et autres démences :
anticholinestérasique/Voie orale (AMM en 2000).

REMINYL 12mg galantamine bromhydrate cp pellic

REMINYL 4mg galantamine bromhydrate cp pellic

REMINYL 4mg/ml galantamine bromhydrate sol buv

REMINYL 8mg galantamine bromhydrate cp pellic

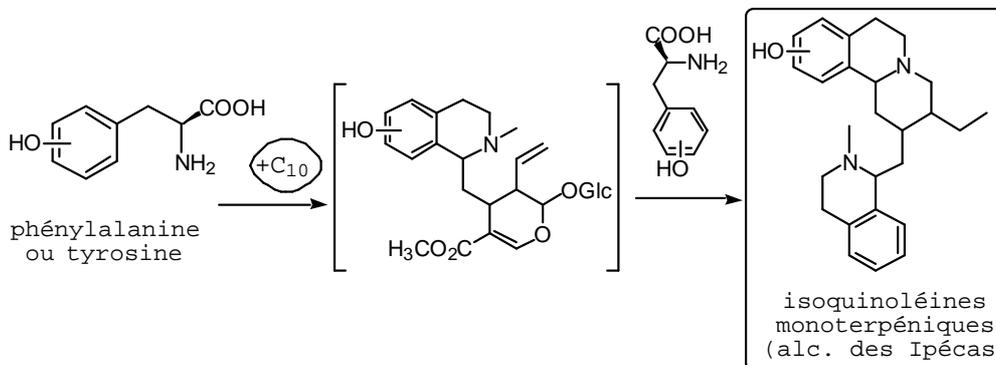
REMINYL L.P. 16mg galantamine bromhydrate gél LP

REMINYL L.P. 24mg galantamine bromhydrate gél LP

REMINYL L.P. 8mg galantamine bromhydrate gél LP

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléino-monomerpiéniques

1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monomerpiéniques



Monographies

Ipéca officinaux, *Cephaelis sp.*, Rubiacées

1- Historique, - espèces :

- Ipéca annelé mineur (= I. du Matto Grosso, I. de Rio ou I. du Brésil), *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich..
- Ipéca annelé majeur (= Ipéca de Costa-Rica, I. de Carthagène ou I. de Colombie), *Cephaelis acuminata* Karsten.

Drogue : racines.

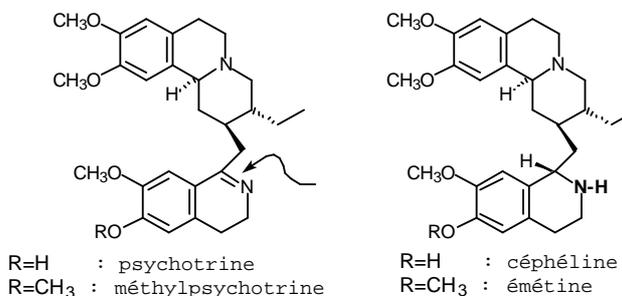
2- Composition chimique :

Ipécoside,

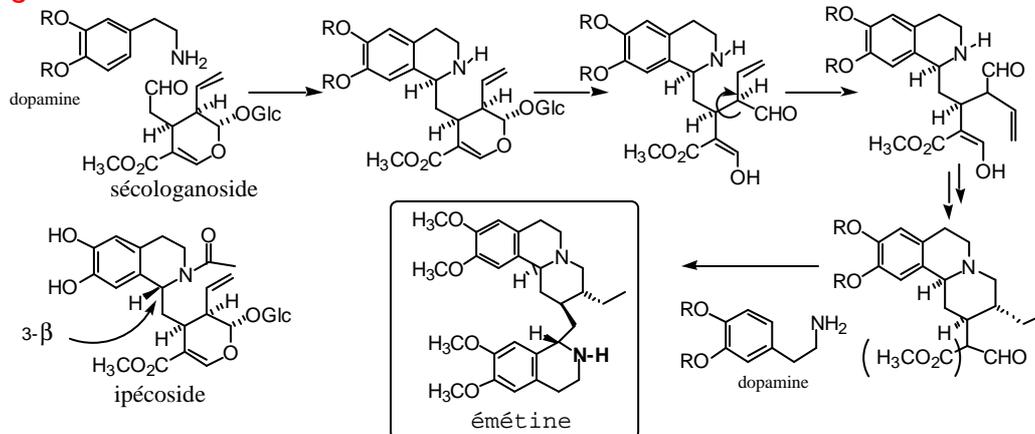
P.A. = 2-2,5% AT :

émétine (60%) + céphéline (25%).

psychotrine + méthylpsychotrine.



3- Biogenèse des PA :

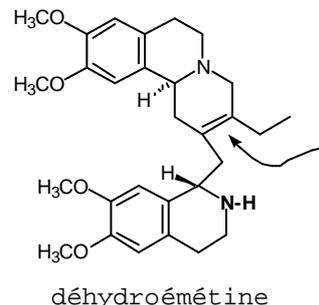


4- Essais physicochimiques :

ccm, dosage (acidmétrie).

5- Actions physiologiques et emplois :

- émétisants,
- expectorants,
- amœbicides,
- virulicides,
- toxicité.
 - Formes galéniques,
 - Emétine et déhydroémétine :



Emplois : préparation galénique (extrait pour **sirop d'ipécacuanha composé** (associé au séné, coquelicot, serpolet + MgSO₄) = **sirop de Desessartz**). **Vomitifs** (inusités de nos jours).

Comme **expectorants**.

Médicament renfermant de l'extrait d'Ipecacuanha composé comme P.A. :

PHYTOTUX sol buv

FORME solution buvable

COMPOSITION

	par 15 ml	par 5 ml
baume de Tolu extrait concentré p sirop	858 mg	286 mg
desessartz extrait concentré p sirop	787,5 mg	262,5 mg

Excipients : sirop simple, *p*-hydroxybenzoate de méthyle sodique, *p*-hydroxybenzoate de propyle sodique, saccharose, éthanol.

INDICATIONS

Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. Voie orale.

Enfants :

de 20 à 30 kg (soit environ de 6 à 10 ans) : 2 à 3 cuillères à café par jour.

de 30 à 50 kg (10 à 15 ans) : 3 à 4 cuillères à café par jour.

Adultes : 1 à 4 cuillères à soupe par jour.

Autres médicaments renfermant de l'extrait d'Ipecacuanha composé :

ATOXXX TOUX SECHE sirop adulte : Fl/200ml

PHARMAKOD TOUX SECHE 0,12 % sirop ad : Fl/200ml

PHOLCODINE IREX 0,12% sirop : Fl/200ml

PHOLCODINE WINTHROP 0,12% sirop : Fl/200ml

RESPILENE sirop ad : Fl/200ml

RESPILENE sirop enf : Fl/200ml

RHINATHIOL TOUX SECHE PHOLCODINE 0,12 % sirop ad : Fl/200ml

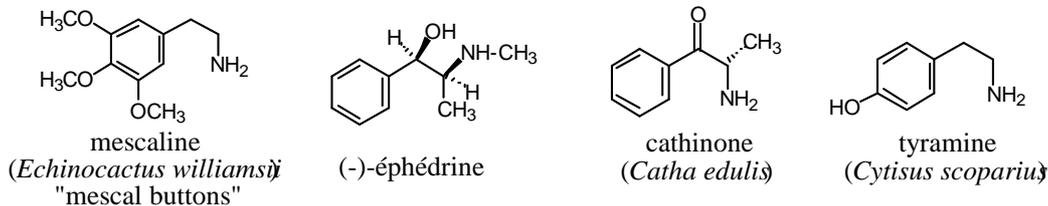
Émétine : dyssenteries amibiennes, distomatoses hépatobiliaires, bilharzioses.

Nombreux effets indésirables.

Déhydroémétine (moins toxique) : **inusité**.

Drogues à phénéthylamines

Généralités sur les phénéthylamines :



Propriétés physiologiques importantes (sources de migraines).

Risques aggravés en cas de traitement par les IMAO (tyramine n'est plus métabolisée → hypertension) : éviter les aliments riches en tyramine (fromages, choux, épinard, avocat), et les infusions de fleurs de Genêt à balais (voir monographie, p. 215).

Monographies

Éphédras, *Ephedra spp.*, Éphédracées

Plante : Espèces les plus riches en éphédrine sont principalement asiatiques : *E. equisetina*, *E. sinica*. Sous-arbrisseau dioïque, à tiges grêles et dont les feuilles sont réduites à des écailles.

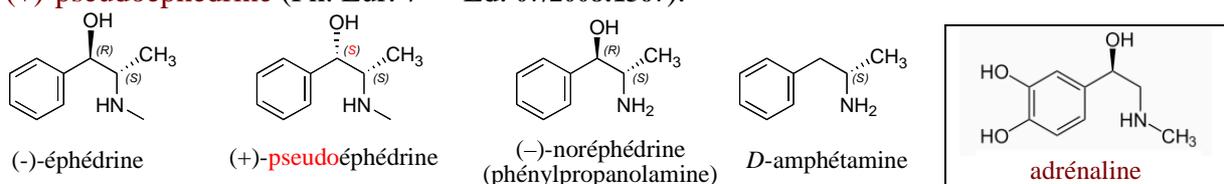
Droge : rameaux. Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 04/2010:2451

Tige herbacée séchée d'*Ephedra sinica* Stapf, d'*Ephedra intermedia* Schrenk et C.A. Mey. ou d'*Ephedra equisetina* Bunge. Teneur : au minimum 1,0% d'éphédrine (C₁₀H₁₅NO ; M_r 165,2) (drogue desséchée).

Composition chimique :

Sub. banales : procyanidols, flavonoïdes.

P.A. = 1-2,8% : (-)-éphédrine (majoritaire → 90% des AT ; "anhydre", "hémihydratée", "chlorhydrate" d'éphédrine et "de son racémique", Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 01/2008:0488, corrigé 6.0), (+)-pseudoéphédrine (Ph. Eur. 7^{ème} Éd. 07/2008:1367).



Actions physiologiques et emplois :

• **éphédrine** : proche de l'adrénaline, **sympathicomimétique indirect** (libère les catécholamines des fibres post-gangl.), accélère le cœur et effet inotrope +. Stimule les centres respiratoires bulbaires, bronchodilatatrice. Action plus durable (moins bien dégradée) que l'adrénaline.

Action centrale psychostimulante (de type **amphétaminique**), par libération des neuromédiateurs centraux : franchit la barrière hémato-encéphalique.

Nombreuses **contre-indications** (insuffisance coronarienne, hypertension, glaucome par fermeture de l'angle, ...), interactions médicamenteuses (IMAO, sympathomimétiques indirects), **précautions d'emplois** : (hypertrophie prostatique, diabète, insuffisance cardiaque), **effets secondaires indésirables** (tachycardie, céphalées, agitation) mais aussi, l'appauvrissement des effets à chaque répétition des doses (épuisement des stocks de

catécholamines endogènes → tachyphylaxie + risque assuétude) !

Liste des médicaments contenant la substance : **éphédrine** LISTE I (si en sol. parentérale)

En solution (seringues préremplies), à usage hospitalier :

EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml sol inj en seringue préremplie EPHEDRINE RENAUDIN 30mg/ml sol inj
EPHEDRINE AGUETTANT 30mg/ml sol inj EVOLTRA 1mg/ml sol diluer p perf
EPHEDRINE RENAUDIN 30mg/10ml sol inj

- **Traitement de l'hypotension** au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale, rachidienne ou péridurale, et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical.

- **Traitement préventif de l'hypotension** au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical.

• **pseudoéphédrine** : le chlorhydrate est utilisé seul ou en association avec paracétamol, ibuprofène, cétirizine, triprolidine, dans le **traitement de l'hypersécrétion et la congestion nasale** dans le rhume et le coryza.

d-Pseudoéphédrine comme decongestionnant (*l*-Pseudoéphédrine : bronchodilatateur).

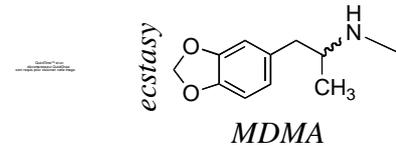
Liste des médicaments contenant la substance : **Pseudoéphédrine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Décongestionnant : **vasoconstricteur + antihistaminique H1 + antipyrétique** \ Oto-Rhino-Laryngologie - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance.

ACTIFED JOUR et NUIT cp (60mg)	NUROFEN RHUME cp pelliculé
ACTIFED RHUME cp	RHINADVIL cp enrobé
ANADVIL RHUME cp enrobé (30 mg)	RHINATHIOL RHUME cp pelliculé
BRONCORINOL RHUME géli	RHINUREFLEX cp pelliculé
CEQUINYL cp pelliculé	RHUMAGRIP cp
CLARINASE REPETABS cp enrobé à lib répétée	SUDAFED 60 mg cp
DOLI RHUME cp	SUDAFED sirop
HUMEX RHUME cp + géli	VICKS RHUME cp enrobé

L'une et l'autre peuvent être transformées en métamphétamine ("meth", "ice", "crystal meth", ...) illégale = les « **speeds** ».

Ces produits sont proches de la méthylènedioxy-méthamphétamine, l'**ecstasy** (à propriétés psychodysléptiques comparables, par libération de sérotonine dans le SNC).



• **noréphédrine** : analogue synthétique de l'éphédrine (anorexigène).

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

Les alertes sanitaires

09/10/2003

Interdiction des préparations contenant de l'éphédrine et de l'*Ephedra equisetina* (ou Ma Huang)

Décision du **08 octobre 2003** portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières

définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique y compris des préparations homéopathiques à des **dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne** contenant de l'éphédrine et de l'*Ephedra* ou **Ma Huang** ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante *Ephedra* ou Ma Huang.

Feuilles et branches d'*Ephedra nevadensis* (S. Wats.), (*E. antisiphilitica* C. A. Mey.), Gnétacées. Autres noms : Cay note ; canutillo ; whorehouse tea ; tapopote ; teamsters' tea. Ne renferme pas ou peu d'éphédrine.



Khat, *Catha edulis* (Vahl) Forssk. Ex Endl., Célestracées

Synonymes : Cath, Chat, jat, tschatt, « thé des Abyssins ».

Drogue : feuilles.

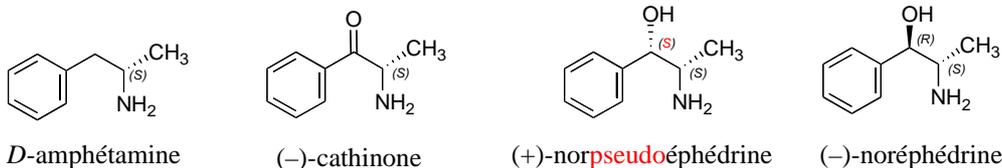
Composition chimique :

Khatamines (phénylpropylamines).

Feuille jeune = cathinone

Feuille séchée âgée = (+)-norpseudoéphédrine et (-)-noréphédrine (80:20)

P.A. = 10^{-4} - 0,35%.



Propriétés physiologiques - toxicité :

Le Khat (jeunes feuilles fraîches) est mâché dans les 24 heures de sa récolte, par 20 M de personnes = masticatoire stimulant et « coupe-faim ».

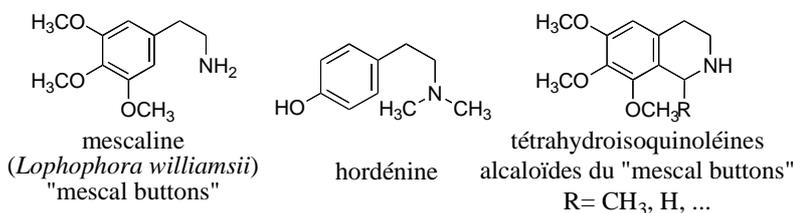
La **cathinone** (substance illicite depuis 10 septembre 1992) : activité comparable à l'amphétamine (anorexigène, hyperthermisante, stimulant respiratoire, mydriatique, tachycardisante, hypertensive). Sur le SNC : euphorisante, sensation d'énergie accrue, de bien-être, de confiance en soi → sujet hyperactif, loquace, euphorique. Puis les effets indésirables : insomnies, nervosité, cauchemars → parfois psychose de type schizophrénique ou paranoïde.

Peyotl, *Lophophora williamsii* J. Coulter, Cactacées

Drogue : partie aérienne découpées en rondelles séchées.

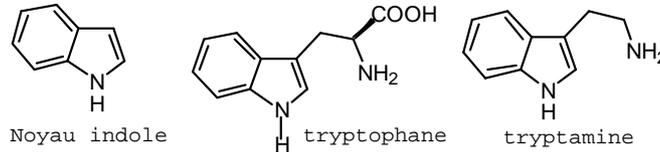
Composition chimique :

Mescaline et tétrahydroisoquinoléines (1%).



Drogues à Alcaloïdes Indoliques - Généralités

1- Généralités - Définition :

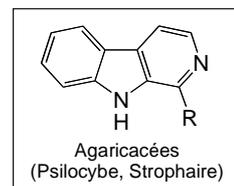


2- Origine biogénétique :

Tryptophane (ou tryptamine) + autre unité → définit 4 groupes:

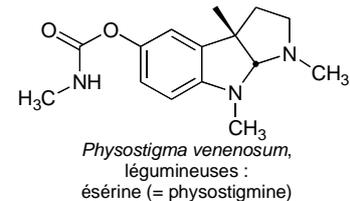
2-A- Mono-aldéhydique → β -carbolines et tétrahydro- β -carbolines :

Voir aussi le métabolisme de l'alcool : drogues à alcaloïdes indoliques hallucinogènes (psychodysléptiques).



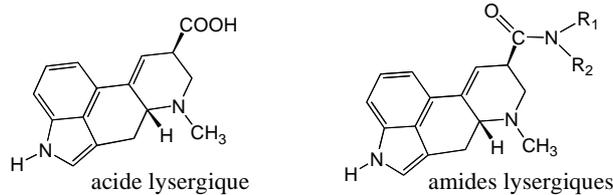
2-B- cyclisation intramolécule → Alcaloïdes de l'Eséré

Fève de Calabar = *Physostigma venenosum*, Fabacées)



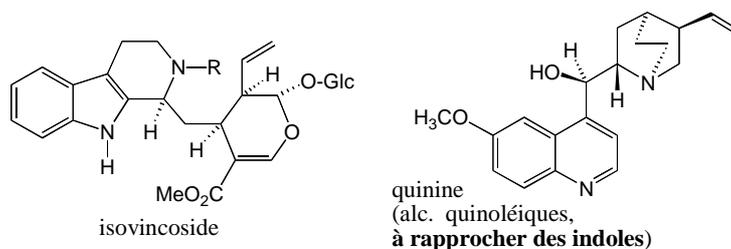
2-C- isoprénique → dérivés de l'acide lysergique

Alcaloïdes indolo-isopréniques (Ergot de seigle = *Claviceps purpurea*)

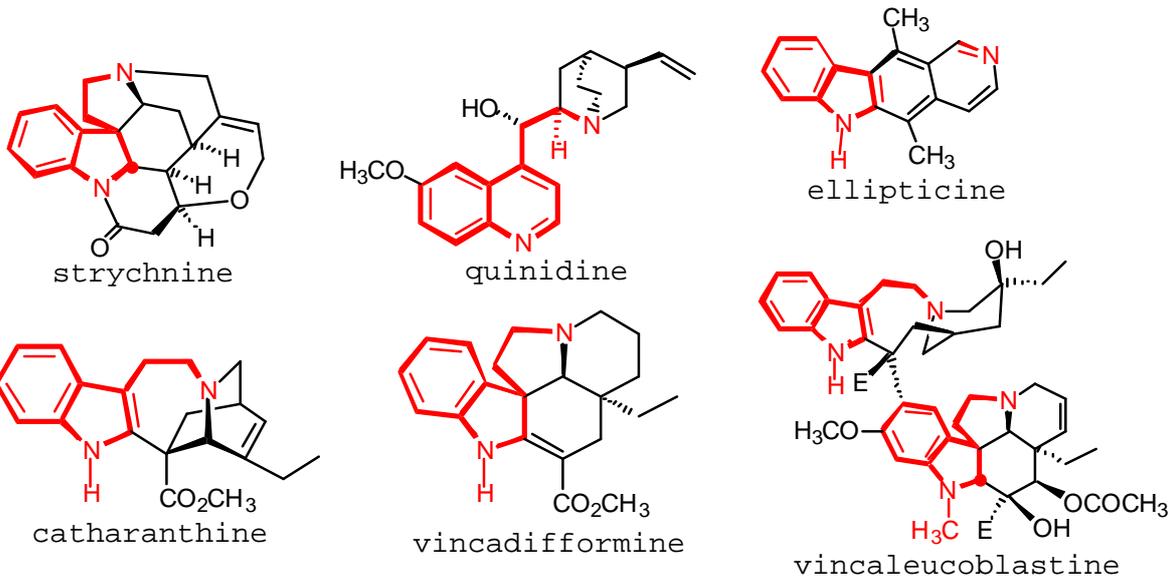


2-D- terpénique (sécologanoside) → dérivés indolo-monoterpéniques

(auxquels il faut rattacher les alcaloïdes **quinoléiques** des *Quinquina*) :

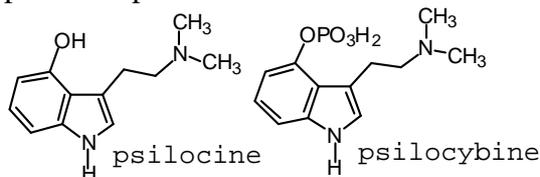


Exemples d'alcaloïdes issus d'un même précurseur:



3- Répartition botanique :

Des champignons aux plantes supérieures : → notion de “chimiotaxonomie”.



• Champignons:

ex: Psilocybe (Agaricacées) : (Hallucinogènes)

ex: ergot de seigle (voir monographie).

• Plantes supérieures:

Convolvulacées : dérivés de l'ergine.

Fabacées : fève de Calabar (éséré)

Apocynacées : *Rauwolfia* (réserpine, ajmalicine, ajmaline), *Vinca* (vincamine), *Catharanthus* (vincalureoblastine), *Voacanga* (tabersonine), *Ochrosia* (ellipticine), *iboga* (ibogaïne)

Loganiacées : *Strychnos* (strychnine, brucine), *Gelsemium* (gelsémine)

Rubiacées : *Yohimbe* (yohimbine), *Cinchona* (quinine, quinidine)

Nyssacées : *Camptotheca acuminata* (camptothécine)

4- Intérêts thérapeutiques

Drogues à Alcaloïdes Indoloisopréniques – Monographie : l'Ergot de Seigle

Ergot de Seigle, *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne

1- Introduction :

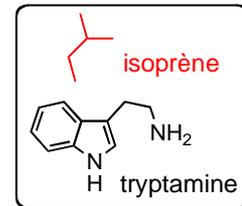
Ergot de Seigle et... "Feu sacré"

2- Botanique :

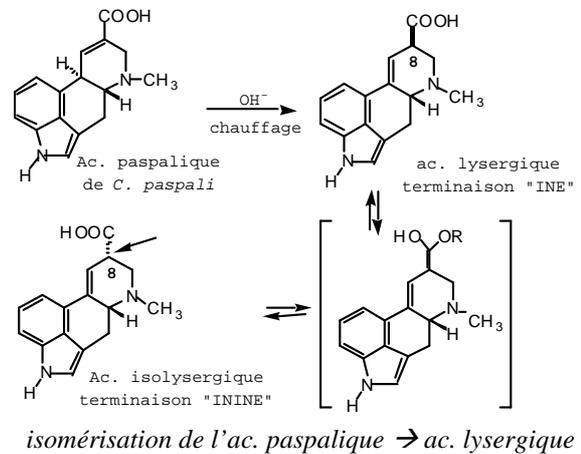
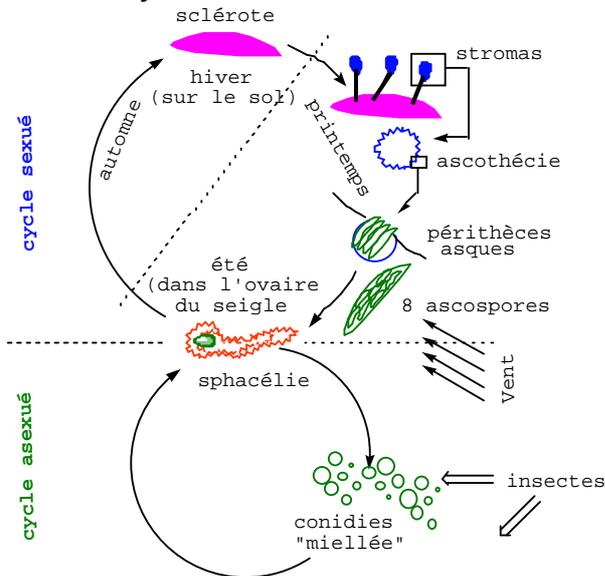
2-A- Position botanique :

Champignon	<i>Phylum</i>
Thallophytes	<i>Champignons-Algues</i>
Cryptogames	<i>sans fleur</i>
Mycomycophytes	<i>embranchement (Champ. sans spores)</i>
Ascomycètes	<i>classe</i>
Clavicipitales	<i>ordre</i>
Clavicipitées	<i>famille</i>
Claviceps	<i>genre</i>
Purpurea	<i>espèce</i>

La drogue : le sclérote = ergot.



2-B- Cycle évolutif.



2-C- Sources de la drogue :

2-C-1- culture sur Seigle (300 kg/ha)

2-C-2- culture saprophytique (*Claviceps paspali*) : 2 g/L.

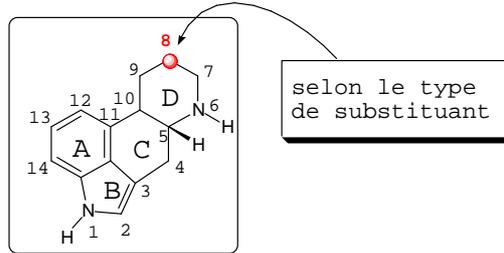
3- Composition chimique de l'ergot :

3-A- Composés banals :

- huile (20-40%) → rancissement !
- pigments rouge (anthraquinone = endocrocine) et jaune (ergoflavine : xanthone dimère).

3-B- Généralités sur les P.A. (1% max) :

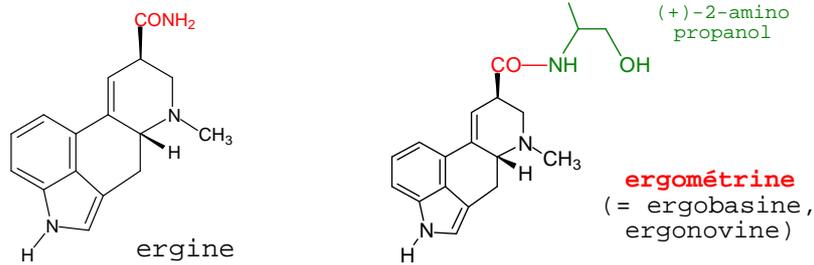
- 3 groupes avec squelette de base = ergoline :



Ergoline (numérotation)

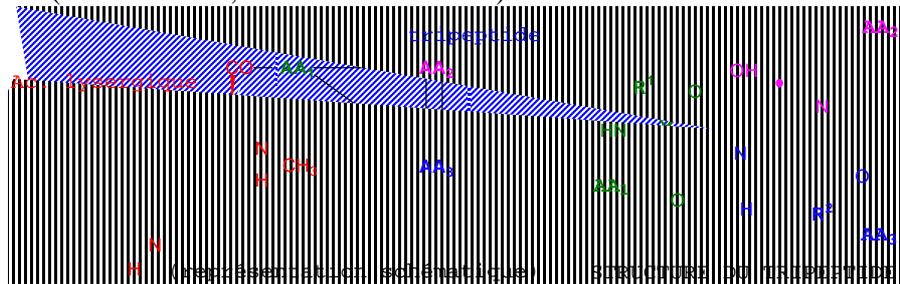
3-B-1- Groupe des amides simples : (20% des AT)

"amides lysergiques" (plus ou moins solubles dans eau) :



3-B-2- Groupe des amides peptidiques :

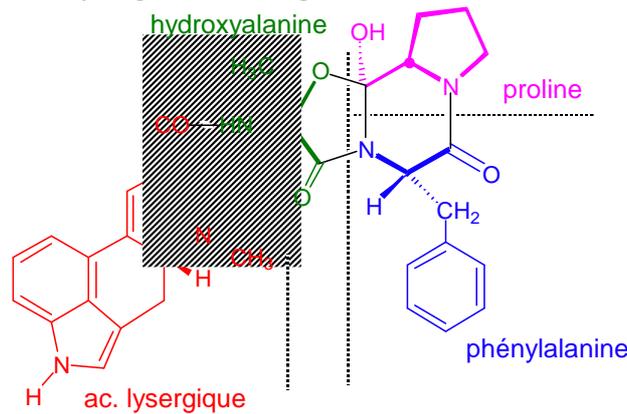
"ergopeptines" (80% des AT ; insolubles dans eau) :



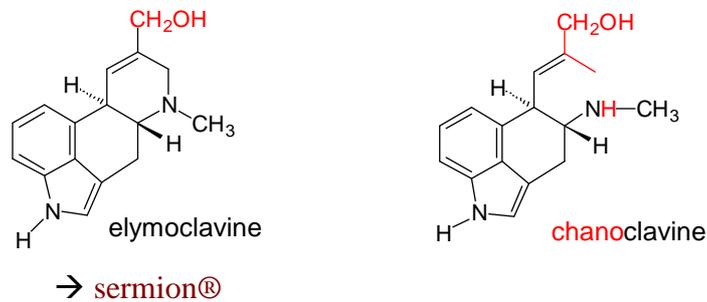
Les différents alcaloïdes qui en dérivent :

	sous-groupe ERGOTAMINE	sous-groupe ERGOTOXINE	sous-groupe ERGOXINE
	L-hydroxy alanine $R_1 = \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	L-hydroxy valine $R_1 = \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{H}_3\text{C})-\text{C}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	L-hydroxy amino butyrique $R_1 = \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$
L-phénylalanine $R_2 =$	ERGOTAMINE	ERGOCRISTINE	ergostine
L-leucine $R_2 =$	α -ergosine	α-ERGOCRYPTINE	α -ergoptine
L-isoleucine $R_2 =$	β -ergosine	β-ERGOCRYPTINE	β -ergoptine
L-valine $R_2 =$	ergovaline	ERGOCORNINE	ergonine

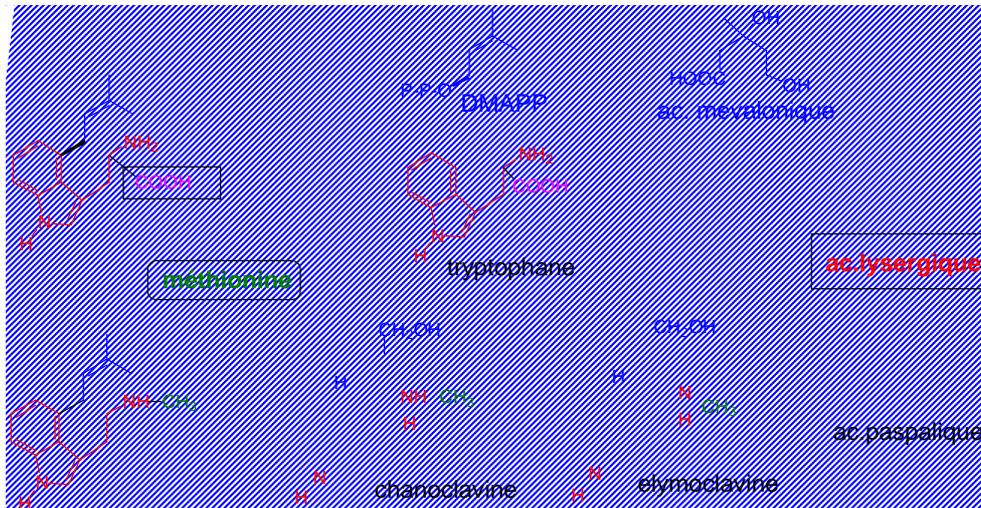
Exemple d'un alcaloïde lysergamide : l'ergotamine :



3-B-3- Les alcaloïdes du type clavine et chanoclavine :



4- Biogenèse des alcaloïdes



5- Essais:

5-A- Botaniques

5-B- Physicochimiques :

*qualitatifs : caractériser les matières colorantes (anthraquinones). Extraire par éther en milieu acide. La phase étherée est additionnée d'une sol. de Na₂CO₃ qui se colore en violet → permet de détecter la présence d'ergot dans des farines.

Les P.A. sont caractérisés par le réactif de Van Urk (pDMAB) qui donne une coloration bleue-violacée. Identification en CCM / témoins d'ergotamine et ergométrine.

*quantitatifs : le dosage est colorimétrique basé sur la réaction de Van Urk / à la coloration obtenue avec une sol. de tartrate d'ergotamine de référence. Ce dosage s'effectue sur une poudre d'ergots dégraissée, extraction par éther en milieu alcalin (NaHCO₃). La sol. étherée d'AT bases est additionnée d'une sol. d'acide tartrique à 1%. Le réactif de Van Urk est ajouté à la phase aqueuse → coloration appréciée au spectrophotomètre (teneur mini : 0,15% en AT exprimée en tartrate d'ergotamine).

6- Propriétés pharmacologiques

6-A- ergotisme.

Mal des ardents, Feu de St Antoine, Feu sacré ou Feu infernal. La « grande peur » de 1789.

Pendant l'été **1951**, une série d'intoxications alimentaires frappe la France, dont la plus sérieuse à partir du 17 août à Pont-Saint-Espirit, où elle fait 7 morts, 50 internés dans des hôpitaux psychiatriques et 250 personnes affligées de symptômes plus ou moins graves ou durables. Le corps médical pense alors que le pain maudit aurait pu contenir de l'ergot de seigle, mais sans en avoir la preuve. Le pain acheté dans la boulangerie Briand provoque vomissements, maux de têtes, douleurs gastriques, musculaires, et accès de folie (convulsions démoniaques, hallucinations et tentatives de suicide), troubles pouvant évoquer l'ergotisme.

6-B- action de la drogue.

L'ergot et ses préparations galéniques sont essentiellement **vasoconstricteurs + ocytociques**.

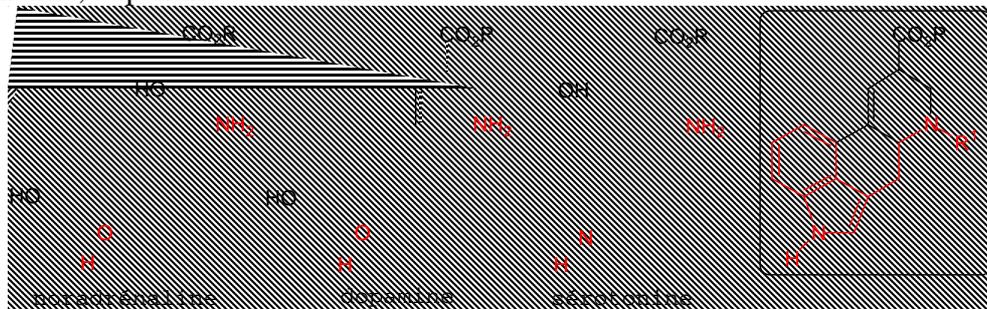
Ces propr. sont dues aux amines (tyramine, histamine, ...) et aux alcaloïdes.

Faible importance du fait de l'usage restreint de l'ergot (réservé à l'extraction).

6-C- action des alcaloïdes naturels :

6-C-1- Analogies structurales avec les amines biogènes :

Noradrénaline, dopamine et sérotonine.



L'action des alc. sur un type de récepteurs spécifiques de ces 3 amines biogènes varie d'un organe à l'autre, selon la structure :

- Les dérivés peptidiques ont une forte affinité pour les récepteurs alpha-adrénergiques,
- Les amides simples plus marquée pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques.

Un même composé peut avoir des **effets opposés** sur un même organe, **selon la dose** !

On distingue grossièrement, 2 types d'alcaloïdes :

6-C-2- groupe de l'ergométrine :

Hydrosolubles

Ocytocique élective. Elle augmente la force et rythme des contractions utérines. L'utérus y est

d'autant plus sensible en fonction de l'état de gravidité avancé. Résorption très rapide. Métabolisme hépatique (élimination biliaire).

6-C-3- groupe de l'ergotamine et de l'ergotoline :

Insolubles dans l'eau ; agonistes partiels α -adrénergiques.

À **doses faibles** : **vasoconstricteurs** (agonisme partiel alpha adrénergique). Cet effet varie avec le territoire concerné : **forte** au niveau **céphalique** et **périphérique**, faible ailleurs.

À **doses plus élevées** : action **alpha-adrénergique** apparaît (inversion des effets de l'adrénaline) → **vasodilatation**.

Ont en outre, des effets centraux :

- **Inhibent la sécrétion de prolactine** (effet dopaminergique).
- Effets **psychotropes** : stimulent les centres du **vomissement** et structures sympathiques centrales → **mydriase** (active), **hyperglycémie** et **hyperthermie**. Ces effets sont en relation avec les actions hallucinogènes de certains dérivés de l'ergot (LSD).

6-C-4- groupe des clavines

(Sermion®) ... : • Traitement d'appoint à visée symptomatique du **déficit pathologique cognitif** et **neurosensoriel** chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

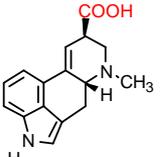
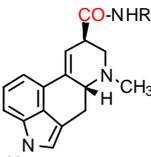
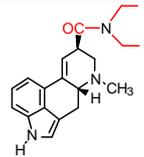
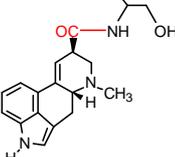
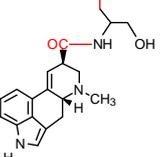
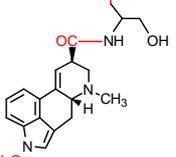
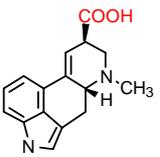
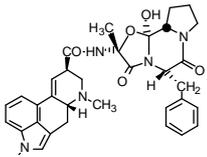
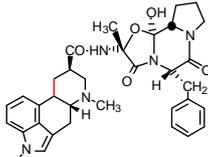
• Traitement d'appoint de la **claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes** des membres inférieurs (au stade 2).

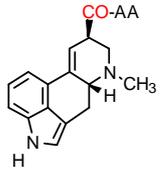
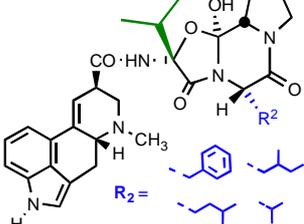
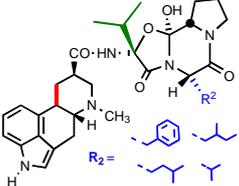
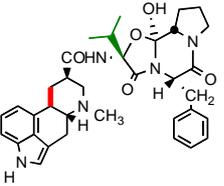
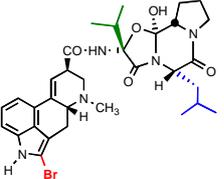
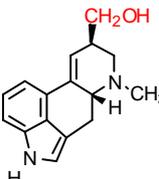
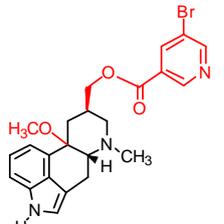
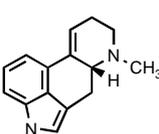
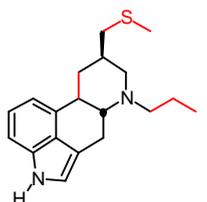
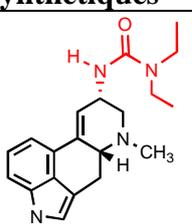
NB : Cette indication repose sur des études en faveur d'une amélioration du périmètre de marche.

• Traitement d'appoint des **baisses d'acuité et troubles du champ visuel** présumés d'origine vasculaire.

6-D- Action des dérivés hémisynthétiques :

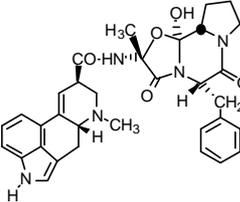
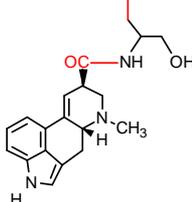
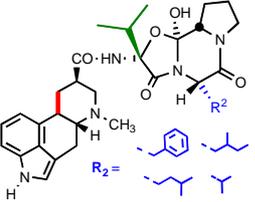
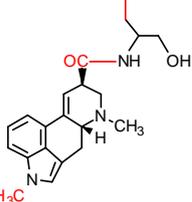
6-D-1- filiations chimiques

Type de squelette	NATURELS	HÉMISYNTHÉTIQUES	
 Ac. D-lysergique	 Amides simples	 Ac. lysergique diéthylamide (LSD 25®)	
	 ergométrine (= ergobasine, ergonovine)	 méthylergométrine (Méthergin®)	 méthysergide (Désernil®)
 Ac. D-lysergique	 ergotamine (Gynergène®)	 dihydroergotamine (DHE Sandoz®)	

Type de squelette		NATURELS	HÉMISYNTHÉTIQUES	
 Amides peptidiques	 R ₂ = 	ERGOTOXINE Ergocormine Ergocristine α-ergocryptine β-ergocryptine	 dihydroergotoxine (Hydergine®)	 dihydroergocristine (Iskédyl®)
			 2-bromo-α ergocryptine (Parlodel®)	
 clavines	 lysergol		 nicergoline (Sermion®)	
Type de squelette			ANALOGUES hémisynthétiques	
 ergine			 pergolide (Célanse®)	 lisuride (Dopergine®)

6-D-2- Actions - Emplois - usages des dérivés dihydro, bromés et méthylés.

6-D-2-1 : Profils d'activité comparés des alcaloïdes naturels et dérivés les plus utilisés

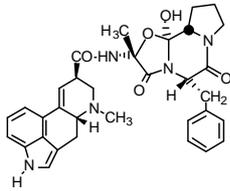
Substance →	 ergotamine (Gynergène®)	 méthylergométrine (Méthergin®)	 dihydroergotoxine (Hydergine®)	 méthysergide (Désernil®)
Activité ↓				
Vasoconstriction	1000	<10	30	30
Ocytocique	500	1000	Inhibe le Méthergin®	40
α-adréno-lytique	50	<0,4	1000	<0,4

Antisérotonine	10	250	10	1000
----------------	----	-----	----	------

6-D-2-2 : Emplois - usages des alcaloïdes naturels de l'ergot et dérivés les plus utilisés

Médicaments à base d'amides peptidiques (peu hydrosolubles) :

6-D-2-2-a : Liste des médicaments contenant la substance : **Ergotamine**



exclusivement réservé au traitement de la crise de migraine)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antimigraïeux : traitement de la crise (Ergotamine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).
GYNERGENE CAFEINE cp (1 mg ergotamine + 100 mg caféine)
MIGWELL cp enrobé séc

Pas plus de 1 à 2 mg/j per os, sans dépasser 12 mg/sem.

Nombreuses contraindications : insuffisances coronaire et hépatique, hypertension et grossesse.

6-D-2-2-b : Liste des médicaments contenant la substance : **Dihydroergotamine (antisérotonine)**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antimigraïeux : traitement de la crise (Dihydroergotamine) - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

DIERGOSPRAV 4 mg/ml sol p pulv nasale

gouttes = 1 mg)

DIHYDROERGOTAMINE-AMDIPHARM 1 mg/ml sol inj SC IM IV

DIHYDROERGOTAMINE-

DIHYDROERGOTAMINE-AMDIPHARM 2 mg/ml sol buv (30

AMDIPHARM 3 mg cp

Dans les troubles du SNA : crises de migraine. Utilisable régulièrement en prévention (dès les premiers symptômes). Max. 2 mg/crise.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antihypotenseur - Antimigraïeux : traitement de fond (Dihydroergotamine) - **Vasculoprotecteur et veinotonique** - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

IKARAN 2 mg/ml sol buv (3 mg/XXX gouttes)

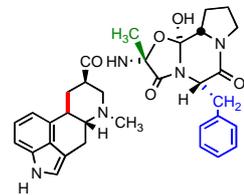
SEGLOR 5 mg gél

IKARAN LP 5 mg cp LP

SEGLOR LYOC 5 mg lyoph oral

SEGLOR 2 mg/ml sol buv

TAMIK 3 mg caps



Traitement de fond de la migraine.

Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus). Proposé dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

6-D-2-2-c : Liste des médicaments contenant la substance : **Dihydroergotoxine (antisérotonine)**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

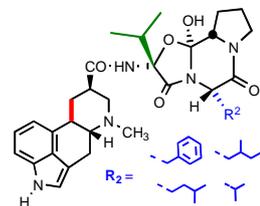
Association, à parties égales, des mésilates de dihydroergocormine, dihydroergocristine, dihydroergocryptines (A et B, dans la proportion de 2 pour 1)

CAPERGYL 4,5 mg caps

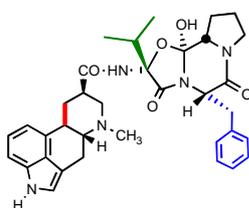
HYDERGINE 4,5 mg cp séc

HYDERGINE 1 mg/ml sol buv (30 gouttes = 1 mg)

Dans les troubles micro-circulatoires cérébraux (gériatrie). Peu de toxicité (cures prolongées possibles).



6-D-2-2-d : Liste des médicaments contenant la substance : **Dihydroergocristine (antisérotonine)**



Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

ISKEDYL cp (0,6 mg mésilate

ISKEDYL FORT cp (2,4 mg mésilate + 19,4 mg raubasine)

+ 4,8 mg raubasine)

ISKEDYL sol buv

déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). □ - Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

6-D-2-2-e : Liste des médicaments contenant la substance : **Dihydroergocryptine (antisérotonine)**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Autres vasodilatateur et anti-ischémique - Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

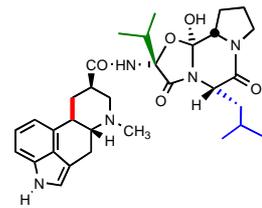
VASOBRAL cp séc (4mg dihydroergocryptine A + 40 mg de caféine)

VASOBRAL sol buv

½ à 1 cp x 2 fois/j : Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

Précautions d'emploi : dans le cas de traitement à long terme et à forte dose, des épanchements pleuraux et péricardiques, ainsi que des fibroses pleurales et pulmonaires et des péricardites constrictives ont parfois été rapportés.



6-D-2-2-f : Liste des médicaments contenant la substance : Bromocriptine (agoniste dopaminergique D2 puissant, Parkinson)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiparkinsonien : dopaminergique (Bromocriptine) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

BROMO-KIN 10 mg gél
BROMO-KIN 2,5 mg cp séc
BROMO-KIN 5 mg gél

PARLODEL 2,5 mg cp séc
PARLODEL 10 mg gél
PARLODEL 5 mg gél

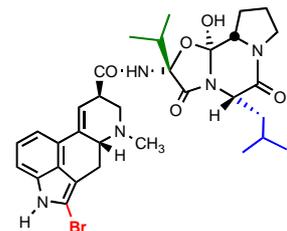
Indications : Traitement de première intention en monothérapie de la Maladie de Parkinson : □

- associé à la lévodopa (afin de diminuer la dose de chacun des actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux). □

- en cours d'évolution de la maladie, en cas de :

- diminution de l'effet de la lévodopa, □
- fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa : dyskinésies, dystonies douloureuses. □

- Inefficacité d'emblée de la dopathérapie. □ Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa.



Risques : d'accident cardiovasculaire (chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension), une artériopathie périphérique, ou traitées de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs, dont l'association est déconseillée), Hypertension artérielle, Obésité, de somnolence □ et/ou de narcolepsie (chez les patients atteints de maladie de Parkinson),

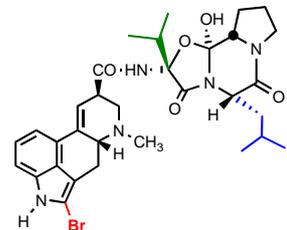
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Blocage de la lactation : agoniste dopaminergique (Bromocriptine) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). (effet antiprolactine : traitement cancer du sein, antilaiteux)

BROMO-KIN INHIBITION DE LA LACTATION 2,5 mg cp séc
PARLODEL INHIBITION DE LA LACTATION 2,5 mg cp séc

Indications (autres) : Prévention ou inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale :

- - le post partum immédiat (ablactation), □
- le post partum tardif (sevrage).

Dans traitement cancer du sein, antilaiteux, troubles menstruels et hypogonadismes (stérilités hypothalamo-hypophysaires).



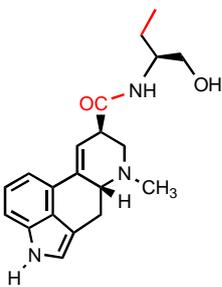
Médicaments à base d'amides simples (+ hydrosolubles) :

6-D-2-2-g : Liste des médicaments contenant la substance : Méthylergométrine (ocytocique puissant, sans action vasculaire)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Ocytocique : voie orale - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

METHERGIN 0,125 mg cp pelliculé
METHERGIN 0,2 mg/ml sol inj IM IV

METHERGIN 0,25 mg/ml sol buv



cp : Anti-hémorragique utérin dans les hémorragies du post-partum, césariennes, curetages. Action très rapide (30 à 60 sec. par IV, durée : 4 à 6 h). À éviter chez les insuffisantes hépatiques.

- En relais des ocytociques par voie parentérale, dans les hémorragies de la délivrance et du post-partum liées à une atonie utérine. □ La forme orale n'est pas adaptée à la phase aiguë en cas d'urgence.
- Métrorragies de suites de couches liées à une atonie utérine, en l'absence de rétention placentaire.
- Métrorragies après avortement spontané en l'absence de rétention placentaire.
- Métrorragies succédant à une interruption de grossesse par aspiration ou curetage.

- Retours de couches hémorragiques.
- Traitement d'appoint des ménorragies, en dehors de la grossesse, après bilan étiologique.

Sol inj :

En obstétrique : Prise en charge de la délivrance en cas d'urgence obstétricale : hémorragie de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et interruption de grossesse par aspiration ou curetage ; subinvolution ou atonie de l'utérus, après expulsion de l'enfant.

En cardiologie : L'utilisation par voie intraveineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du "test au Méthergin" en milieu cardiologique spécialisé (angor de Prinzmetal).

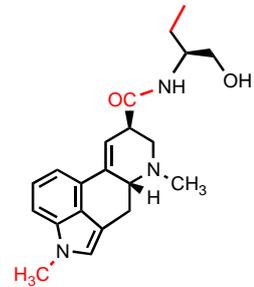
6-D-2-2-h : Liste des médicaments contenant la substance : Méthysergide (antisérotonine, antimigraineux)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Algie vasculaire de la face** : traitement de fond \ Neurologie - **Antimigraineux** : traitement de **fond** (Méthysergide) - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

DESERNIL 1,65 mg cp séc

Dans traitement de fond de la **migraine sévère** (prophylactique) et des **algies vasculaires de la face**.

Précautions d'emploi : Le traitement continu ne peut excéder 6 mois (risque de fibrose). À éviter pendant la grossesse (effet ocytotique résiduel)



Médicaments dérivés du "lysergol" :

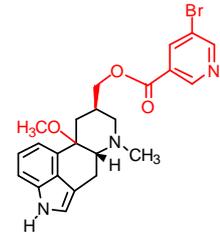
6-D-2-2-i : Liste des médicaments contenant la substance : Nicergoline (alpha-adréno-lytique)

Liste II - Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé** : dérivé de l'ergot - **Vasodilatateur et anti-ischémique** : nicergoline

NICERGOLINE BIOGARAN 10 mg gél
NICERGOLINE BIOGARAN 5 mg gél
NICERGOLINE EG 10 mg gél
NICERGOLINE EG 5 mg gél
NICERGOLINE MYLAN 10 mg gél
NICERGOLINE MYLAN 5 mg gél
NICERGOLINE QUALIMED 10 mg gél

NICERGOLINE QUALIMED 5 mg gél
NICERGOLINE RANBAXY 5 mg gél
NICERGOLINE RPG 10 mg gél
NICERGOLINE TEVA 10mg gél
NICERGOLINE TEVA 5mg gél
SERMION 10 mg gél
SERMION 5 mg gél

Dans les **accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique**. Dans la **claudication intermittente** des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2). □ NB : amélioration du périmètre de marche - Traitement d'appoint des baisses d'**acuité et troubles du champ visuel** présumés d'origine vasculaire. 5 à 15 mg/j.



Médicaments hémisynthétiques à partir de l' "ergine" :

6-D-2-2-j : Liste des médicaments contenant la substance : Pergolide

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiparkinsonien** : **agoniste dopaminergique D1 et D2** (Pergolide) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

CELANCE 0,05 mg cp séc

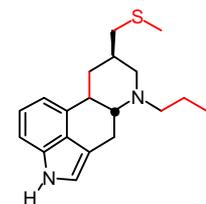
CELANCE 0,25 mg cp séc

CELANCE 1 mg cp séc

Dans traitement de la **Maladie de Parkinson** (déficit neuronal de la *pars compacta* de la substance noire qui assure l'innervation dopaminergique du striatum : noyau caudé et putamen). 0,75 à 5 mg/j.

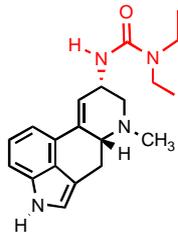
Posologie initiale très faible (progressive) : 0,05 mg/j.

Précautions : voir 6-E-2, ci-dessous



6-D-2-2-k : Liste des médicaments contenant la substance : lisuride

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiparkinsonien** : **agoniste dopaminergique D2** (Lisuride) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). **Inhibiteur de la prolactine**. Le lisuride est un agoniste **dopaminergique D2 préférentiel** à action centrale prédominante.



AROLAC 0,2 mg cp séc
DOPERGINE 0,2 mg cp séc

DOPERGINE 0,5 mg cp séc

Dans traitement de la **Maladie de Parkinson** :

- débiter le traitement par un demi-comprimé de 0,2 mg le soir.
- augmenter progressivement les doses par paliers de 0,1mg soit un demi-comprimé par semaine, à répartir en 1 à 4 prises quotidiennes, au moment des repas, jusqu'à 8 semaines.

Antiprolactine : inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire.

Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement :

Chez la femme : troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée) ; stérilité ; galactorrhée.

Chez l'homme : gynécomastie, impuissance.

6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses

6-E-1- Effets secondaires des dérivés de l'ergot :

- *dyspnée, oedèmes des membres inférieurs, douleurs lombaires, altération de la fonction rénale doivent faire évoquer le diagnostic de **fibrose pulmonaire, cardiaque, de valvulopathie ou encore de fibrose rétropéritonéale.***
- paresthésies des extrémités (sensation d'engourdissement, de froid = **acrosyndrômes**).
- crampes,
- fatigue musculaire (myasthénies),
- angiospasmés des membres inférieurs.

• Lésions de type fibrose (**méthysergide prolongé**) + voir **Pergolide®**.

6-E-2- information importante de pharmacovigilance (afssaps)

Celance® (pergolide) et valvulopathies cardiaques

Le traitement par pergolide devra être arrêté si l'examen échocardiographique révèle la présence d'un épaissement de la paroi valvulaire, une sténose ou une atteinte valvulaire mixte avec insuffisance et sténose.

6-E-3- Interactions médicamenteuses graves des dérivés de l'ergot :

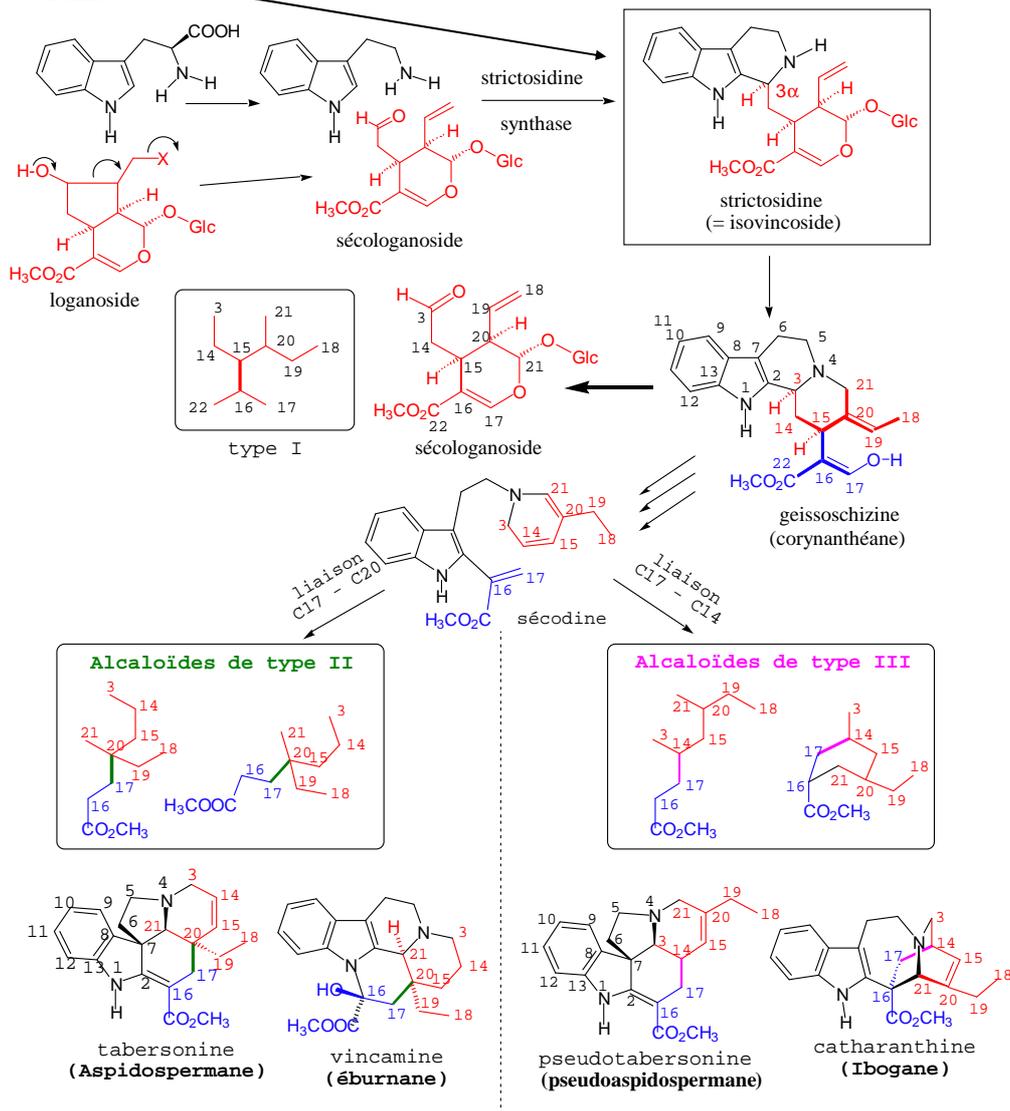
- Ergotamine (ou DHE) + antibiotiques de type macrolide (Troléandromycine = T.A.O. ou érythromycine = josamycine) ou les Triptans : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire, d'accidents ischémiques graves.

Drogues à Alcaloïdes Indolomonoterpéniques - Généralités

1- Généralités - Introduction

2- Biogenèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques

La strictosidine :



→ 3 groupes principaux : I, II et III et la numérotation (biogénétique, due à Jean Le Men), des "araignées" terpéniques qui leur correspondent.

3- Répartition

Principalement dans 3 familles :

- Loganiacées,
- Apocynacées et
- Rubiacées.

Drogues à Alcaloïdes Indolomonoterpéniques - Monographies

1- Les LOGANIACÉES (Strychnos, Gelsemium)

Ancêtres des Apocynacées et Rubiacées. Les plus primitives et ne synthétisent que des alcaloïdes de type I. Les seuls genres qui ont eu un intérêt thérapeutique sont les genres *Strychnos* et *Gelsemium*.

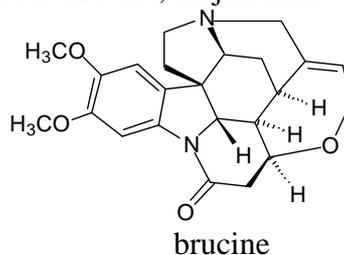
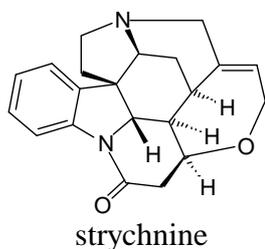
1-A- Le Vomiquier, *Strychnos nux-vomica*

1-A-1- Botanique : la drogue = graine = "noix vomique"

Arbre du sud-est asiatique à fruits (baies à cuticules oranges et lisses), renfermant 2 à 5 graines discoïdes, soyeuses : les noix vomiques.

1-A-2- Composition chimique :

La pulpe contient jusqu'à 5% de loganoside, mais pas de traces d'alcaloïdes ! Les graines renferment des AT (1 à 3%), dont la strychnine et la brucine, majoritaires.



1-A-3- Essais

Ne sont plus à la pharmacopée.

1-A-4- Actions physiologiques

Stimulant médullaire, convulsivant des fibres à « glycine » (bloque l'action inhibitrice post-synaptique de la glycine). Principalement, les centres bulbaires respiratoires et cardiovasculaires → excitant respiratoire et cardiovasculaire. Antagoniste du sommeil. Responsable d'intoxications « téτανiformes » (crises convulsives avec hyperréflexivité et extension en opisthotonos). La mort survient par contracture des muscles respiratoires ($DL_{50} = 1\text{mg/kg}$).

1-A-5- Emplois

Rodenticide, abondamment vendu en pharmacie, dans le passé. Sert de matière première pour la préparation des curares, voir p. 246.

Fève de St. Ignace, *Strychnos ignatii* (*ignatia amara*)

Les graines de cette espèce riches en strychnine et brucine. Utilisée en homéopathie pour traiter le stress, le trac ou le mal des transports.

Liste des médicaments contenant la substance : **Ignatia amara**

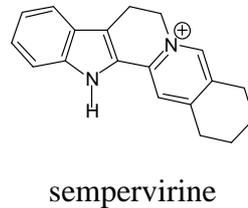
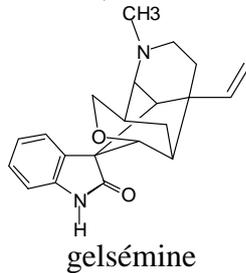
ANXIETUM cp subling
BORIPHARM N°3 gle
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON cp
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON gle
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON sol buv

STRESSDORON sol buv en gte
TABACUM COMPOSE BOIRON cp
TABACUM COMPOSE BOIRON gle
TABACUM COMPOSE BOIRON sol buv
ZENALIA cp subling

Jasmin de la Caroline, *Gelsemium sempervirens* (L) Ait.

Rhizome et racines contiennent 0,5% d'alcaloïdes de type I assez polaires (pyridinium = sempervirine) ou oxindoliques (gelsémine).

Ses préparations galéniques sont utilisées en homéopathie comme antalgique, antinévralgique (faciale, notamment).



Liste des médicaments contenant la substance : **Gelsémium**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antalgique/antipyrétique** : association non opiacée - Traitement adjuvant des affections bronchopulmonaires - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.

ANXIETUM cp subling

CEPHYL cp

COMPLEXE LEHNING RANUNCULUS N° 79 sol buv

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 100 mg suppos

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 250 mg suppos

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 500 mg suppos

COQUELUSEDAL suppos ad

COQUELUSEDAL suppos enf

COQUELUSEDAL suppos NOURRISSONS

QUIETUDE sirop

Associé au paracétamol, dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Liste des médicaments contenant la substance : **Gelsemium sempervirens**

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON cp

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON gle

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON sol buv

BORIPHARM N°3 gle

BORIPHARM N°31 gle

COMPLEXE LEHNING ACIDUM PHOSPHORICUM N° 5 sol buv

COMPLEXE LEHNING GELSEMIUM N° 70 sol buv

CORYZALIA cp enr

L.52 sol buv

PARAGRIPPE cp

PHAPAX sol buv

SLIPEOL sol buv

ZENALIA cp subling

Associé à des extraits de Valériane ou d'Aubépine, dans le traitement des dystonies neurovégétatives (palpitations, angoisses).

2- Les APOCYNACÉES

Uniquement des genres de la sous-famille des Plumérioidées (*Hunteria*, *Alstonia*, *Vinca*, *Catharanthus*, *Rauwolfia*...).

2-A- Les *Rauwolfia*

Rauwolfia serpentina (Sarpagandha de l'Inde) et *R. vomitoria* et *tetraphylla*

Utilisé en médecine Ayurvédique comme antidysentérique et fébrifuge. Connu en Europe à partir du 16^{ème} siècle pour ses vertus « anti-épileptique », fébrifuge, capable de lutter contre l'insomnie et les désordres mentaux. On en isole la réserpine en 1952.

2-A-1- Botanique - la drogue

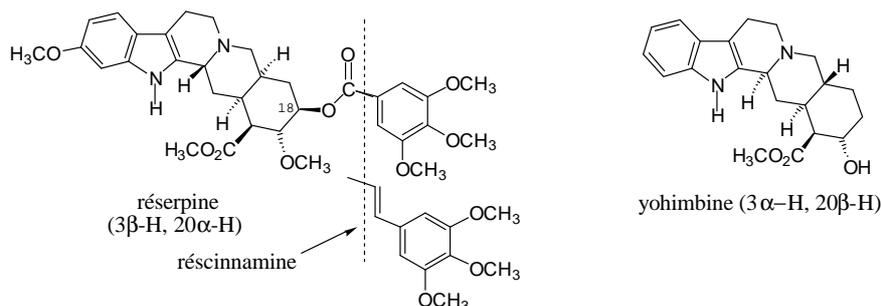
Plante ligneuse tropicale, 1 m de hauteur. Petites fleurs blanches à rose en cymes. Fruit = drupe noire. Spontané en Inde, Pakistan, Myanmar (ex Birmanie), Thaïlande et Malaisie.

Drogue : racines (Ph. Fse, X^{ème} Éd.). 15 cm x 2 cm, gris-jaunâtre.

2-A-2- Composition chimique :

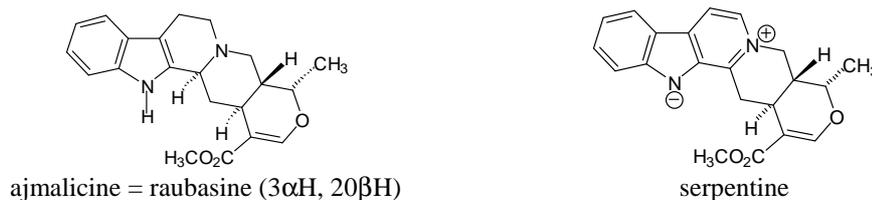
2,5% d'AT renfermant une trentaine d'alc. du type I répartis en 3 groupes.

2-A-2-a- groupe du yohimbane :



Résérpine et rescinnamine sont des bases très faibles. Extractibles en milieu acide par le CHCl_3

2-A-2-b- groupe de l'hétéroyohimbane :



2-A-2-c- groupe de l'ajmaline (dihydroindole) :



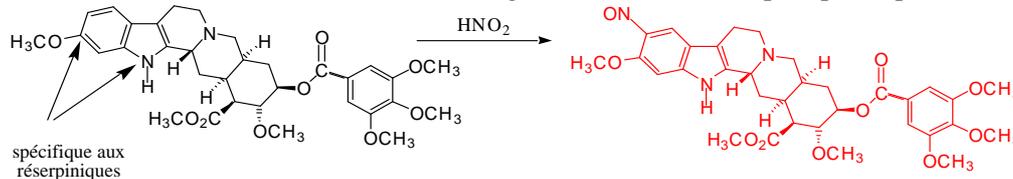
Ajmalicine et ajmaline sont des bases faibles. Extractibles en milieu neutre par le CHCl_3 .

Serpentine est un anhydronium (zwitterion) : base très forte qui reste soluble dans l'eau en milieu alcalin, très difficile à extraire.

2-A-3- Essais :

botaniques : caractères spécifiques (suber stratifié, amidon à hile étoilé, prismes d'oxalate de Ca^{++})

physicochimiques : qualitatifs, quantitatifs : dosage spécifique des alcaloïdes "réserpiniques" par formation de dérivés nitrosés en 10 → couleur rouge, dosable à 390 nm par spectrophotométrie :



La D.O. est comparée à celle d'une gamme étalon de réserpine et la teneur est exprimée en réserpine : la drogue est officinale si la teneur en AT > 1%, et en « réserpiniques » > 1‰ (1 g/kg).

2-A-4- Propriétés physiologiques

Réserpine : antihypertenseur (provoque une importante déplétion en Noradrénaline des fibres sympathiques post-ganglionnaires par inhibition de sa recapture ; elle est métabolisée par les MAO et sa biosynthèse est diminuée par rétroaction négative => temps de latence). Cette même action au niveau central lui confère des propriétés de **neuroleptique sédatif**. En fait, ceux dont l'alcool en 18 est estérifié par un acide aromatique = « **tranquillisants** ».

Effets secondaires nombreux : augmente les sécrétions gastriques (= ulcères) et mammaires (= galactorrhée, cancer du sein), congestion nasale, nausées, lassitude, troubles de l'éjaculation et diminution de la libido. Beaucoup de contre-indications : ulcère duodénal, état dépressif, prise d'IMAO, grossesse, allaitement => n'est plus utilisé comme neuroleptique.

Ajmalicine (et yohimbine) : sympatholytiques alpha bloquant (alpha-adrénergolytique) => **vasodilatateur périphérique** électif des artérioles (augmente le flux musculaire et cérébral = antiischémique). Dans les cas d'accidents vasculaires cérébraux, troubles psychocomportementaux de la sénescence, acrosyndromes. **Synergie avec les alc. hydrogénés de l'ergot : associé à la dihydroergocristine (mêmes indications)**. Ne pas associer aux I.M.A.O.

2-A-5- Emplois

Liste des médicaments contenant la substance : Réserpine (0,125 à 0,250 mg/j)

Classement pharm.-thér. VIDAL : **Antihypertenseur** : réserpine + diurétique - Liste II : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

TENSIONORME cp séc à 0,1 mg (1 à 3/j). **Hypertension artérielle**.

Liste des médicaments contenant la substance : Yohimbine

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Dysfonction érectile / hypotension orthostatique**, en particulier celle induite par les antidépresseurs tricycliques ; voie orale (Yohimbine) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

YOCORAL 5 mg cp

YOHIMBINE HOUDE 2 mg cp

Traitement d'appoint de l'**hypotension orthostatique**, en particulier celle induite par les antidépresseurs tricycliques.

Traitement d'appoint de l'**impuissance masculine**.

Liste des médicaments contenant la substance : Raubasine (= ajmalicine)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé, Vasodilatateur périphérique** : + dihydroergocristine - : dérivé de l'ergot - Liste II : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

ISKEDYL cp (+ dihydroergocristine mésilate 0,6 mg ; raubasine 4,8 mg)

ISKEDYL FORT cp (Voie orale. 2 comprimés par jour en 2 prises)
ISKEDYL sol buv

Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

2-B- Les Pervenches

2-B-1- La petite Pervenche *Vinca minor* L., Apocynacées

2-B-1-a Botanique, la drogue

espèce pérenne des bois ombragés. Fleurs bleu « pervenche ». Cultivée en Hongrie – Pologne. **Drogue** : feuilles (Ph. Fse, X^{ème} Éd.).



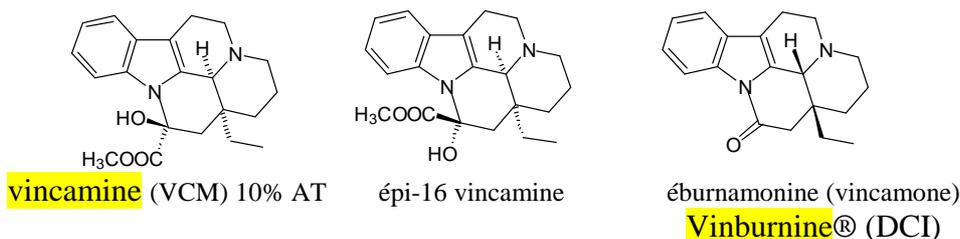
Vinca minor (fleur)

2-B-1-b Composition chimique :

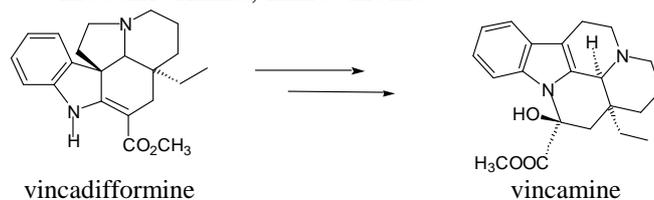
0,3 à 1% d'AT.

40 Alcaloïdes de type II :

• type éburnane :



• type aspidospermane : vincadifformine, minovincine



2-B-1-c- Essais

Botaniques : lever les confusions possibles avec *V. major* (très peu de VCM) ou *V. difformis* (pas de VCM).

Physico-chimiques : détecter la présence des AT (réactif de Meyer HgI_4K_2), dosage pondéral des AT.

2-B-1-d- Propriétés physiologiques

Favorise l'oxygénation cérébrale par action sympatholytique = vasodilatateur périphérique.

2-B-1-e- Emplois

La feuille sert à l'extraction des AT pour eux-mêmes et la VCM isolée à l'état pur. Aussi préparée à partir de la tabersonine (isolée des *Voacanga*) et par synthèse totale.

Troubles de la sénescence et conséquences des accidents vasculaires cérébraux.

Liste des médicaments contenant la substance : Vincamine 50 mg/jour, per os.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Déficit cognitif et neurosensoriel** du sujet âgé : vincamine - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

RHEOBRAL gé!
(+ troxérutine)

RUTOVINCINE cp-enrobé
(+ troxérutine)

VINCARUTINE gé! 20 mg
(+ rutine 40 mg)

Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

Liste des médicaments contenant la substance : Vincamone = Vinburnine (DCI) 60 mg/jour, per os.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Déficit cognitif et neurosensoriel** du sujet âgé : vincamine - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

CERVOXAN gé!

Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

2-B-2- Pervenche de Madagascar (P. tropicale), *Catharanthus roseus*, Apocynacées

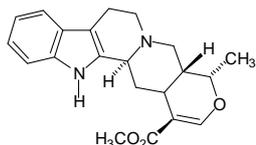
2-B-2-a- Botanique

Pervenche tropicale, espèce pantropicale, ligneuse, de 1m de haut environ. Fleurs de type 5 rose, pourpre, blanche. Cultivée en Hongrie – Pologne.

Drogues : parties aériennes et racines (Ph. F. 10^{ème} Éd.).

2-B-2-b Composition chimique:

• Racines :



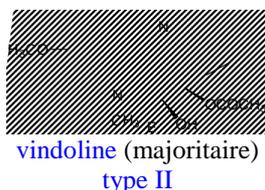
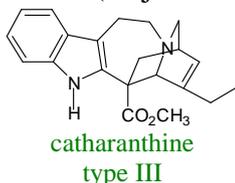
ajmalicine (type I) > 0,4 % en poids



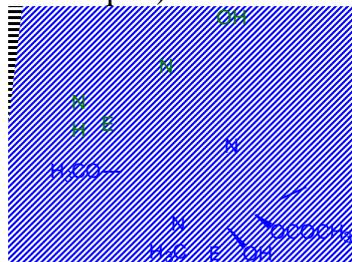
Catharanthus roseus

• Feuilles, parties aériennes : 0,2 à 1% d'AT. 90 alc. différents

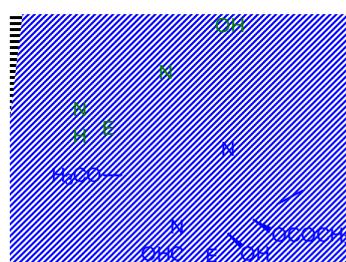
Monomères (majoritaires) :



Dimères (antileucémiques) Ph. Eur. 7^{ème} Éd 01/2008:0749 corrected 7.0 :



vinblastine® < 0,0005%
(= vincalucoblastine® = VLB)



vincristine® < 0,0003% 3g/tonne !
(= vincalurocristine® = VCR)

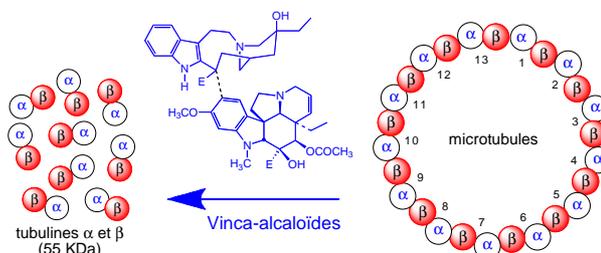
2-B-2-c- Essais

Racines : identifiées par examen micro et macroscopiques et par ccm d'un extrait CHCl₃/NH₄OH.

2-B-2-d- Propriétés pharmacologiques

Antimitotiques. Se fixent sur la tubuline et **inhibent sa polymérisation** → pas microtubules → pas de fuseau mitotique → blocage de la mitose au stade métaphasique. Inhibent la biosynthèse protéique et des ac. nucléiques.

Forte **toxicité** : VLB très leucopéniant. Troubles digestifs (nausées, vomissements, occlusion) et neurologiques (céphalées, névrites, dépression) = attaque des microtubules axonaux. VCR a surtout une toxicité neurologique centrale (convulsions) et périphérique (paresthésies, névrites, myalgies) et digestive (iléus paralytique). L'alopecie est fréquente, progressive, mais réversible.



2-B-2-e- Emplois

Racines : source industrielle d'**ajmalicine** (raubasine).

Parties aériennes : pour l'extraction des AT. VLB et VCR sont soit lyophilisées soit en solution de leur sulfate pour voie IV comme principaux anti-cancéreux (**attention** aux extravasations → nécrose tissulaire importante).

(Voir aussi le cours coordonné sur les « médicaments anticancéreux »).

VLB sulfate : Hodgkin et lymphomes non Hodgkiniens. Cancers du testicule, du sein, de l'ovaire, aux doses de 5 à 7 mg/m² de surface corporelle/semaine. Fréquence adaptée en fonction de la toxicité (leucopénie).

VCR sulfate : en monothérapie contre les leucémies aiguës. En association, dans le cas de Hodgkin et lymphomes non Hodgkiniens, de cancers du sein, du col de l'utérus, du poumon à petites cellules, de sarcomes, aux doses de 1,4 mg/m² de surface corporelle/par cure mensuelle.

VLB et VCR : le plus souvent en polychimiothérapie associées à adriamycine, bléomycine, cisplatine, ...

2-B-2-e-1 Produits naturels :

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antinéoplasique** : poison du fuseau : vinblastine - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

Liste des médicaments contenant la substance : **Vinblastine (Velbé®)**

VELBE 10 mg pdre p sol inj IV

Liste des médicaments contenant la substance : **Vincristine (Oncovin®)**

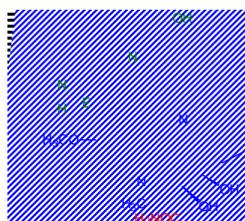
ONCOVIN 1 mg/ml sol inj IV

VINCRIStINE FAULDING 1 mg/ml sol inj IV

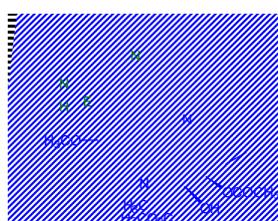
VINCRIStINE FAULDING 2 mg/2 ml sol inj IV

VINCRIStINE TEVA 0,1 % sol inj IV

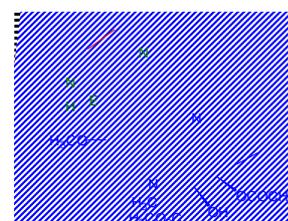
2-B-2-e-2 Produits hémisynthétiques :



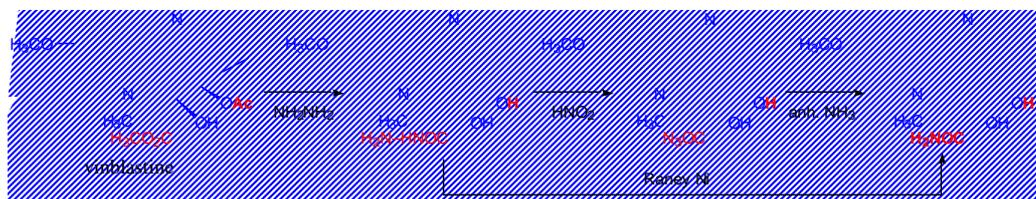
vindésine (Eldisine®)



anhydrovinblastine



vinorelbine (Navelbine®)



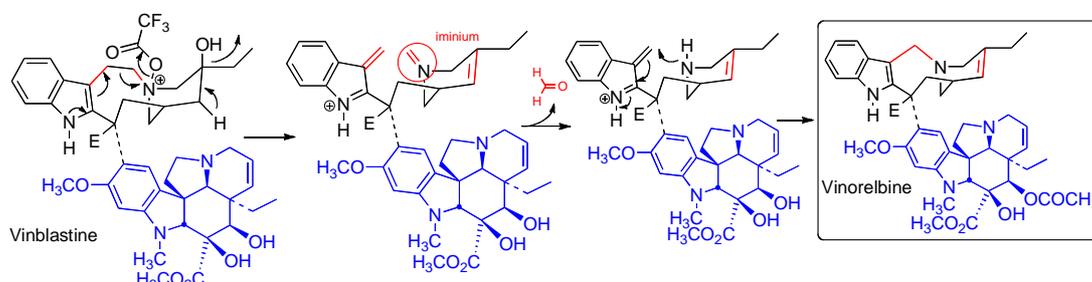
hémisynthèse de la vindésine (Eldisine®) à partir de la vinblastine

Vindésine sulfate : antimétabolite puissant. **Liste I**. Dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes réfractaires aux autres cytostatiques. Dans les cancers solides : sein, bronchopulmonaire, œsophage, aux doses de 3 mg/m² de surface corporelle/par cure tous les 7-10 jours (3 fois) puis, tous les 15 jours.

Liste des médicaments contenant la substance : **Vindésine sulfate**

ELDISINE 1 mg pdre p sol inj IV

ELDISINE 4 mg pdre p sol inj IV



hémisynthèse de la vinorelbine à partir de la vinblastine : réaction de Polonovsky "modifiée Potier"

Liste des médicaments contenant la substance : **Vinorelbine ditartrate**

NAVELBINE 10 mg/ml sol p perf IV

NAVELBINE 20 mg caps

NAVELBINE 30 mg caps

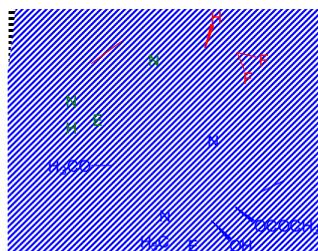
NAVELBINE 50 mg/5 ml sol p perf IV

* **NAVELBINE®** Monographie du Vidal (vinorelbine)

Indications :

Cancer bronchique non à petites cellules.
 Cancer du sein métastatique.

2-B-2-e-1 Le dernier produit utilisé en clinique : la vinflunine (DCI) = Javlor®



vinflunine®

Javlor® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de **carcinome urothélial** à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.

L'efficacité et la tolérance de la vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un Performance Status (PS) ≥ 2
 flacon de 10 ml : 850.00 euros.

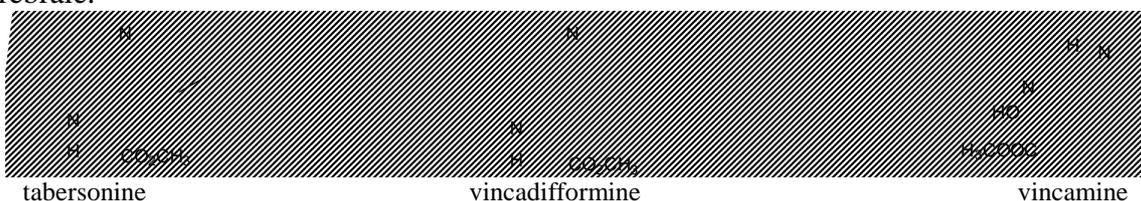
2-C- Les Voacangas

2-C-1- Voacanga africana, Apocynacées

2-C-2- Voacanga thouarsii, Apocynacées

Intérêt de ces plantes : sources de tabersonine (hémisynthèse de VCM).

Les Voacanga sont des arbres pouvant atteindre 15 mètres de haut, localisé dans l'Ouest de l'Afrique. Leurs racines sont ingérées par les shamanes locaux en vue d'une stimulation cérébrale.



Hémisynthèse de la vincamine à partir de la tabersonine.

2-D- Iboga, Tabernanthe iboga, Apocynacées

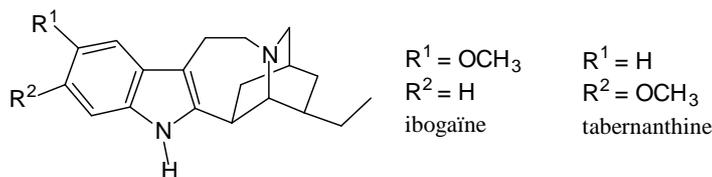
2-D-1- Botanique

Arbrisseau d'Afrique équatoriale (Congo, Gabon). Recherché pour ses racines réputées pour leurs propriétés stimulantes du système nerveux central, hypnofuge et aphrodisiaque. → rites initiatiques.

la drogue : écorces de racines (volumineuses).

2-D-2- Chimie

5 à 6% d'AT indoliques de type III.



2- D-3- Actions physiologiques

Hypnofuge et anti-fatigue. Stimulant du système nerveux central : amphétaminique (selon la dose). Aphrodisiaque. Liste des stupéfiants en Suisse et USA. *Iboga* et ibogaïne sont interdits et inscrits à la liste des stupéfiants depuis les années 60. En France depuis 12/03/2007, suite à un décès (utilisation dans une secte). Pour Lotsof (décédé en janvier 2010), l'ibogaïne est capable d'interrompre la dépendance à l'héroïne et cocaïne, mais l'AFSSAPS décrète qu' "*aucun intérêt thérapeutique n'est démontré pour l'Iboga ni pour l'ibogaïne*" !

3- Les RUBIACEES :

Introduction, généralités.

Famille de 500 genres, env., dont 36 élaborent des alcaloïdes. Ce sont ceux des tribus les plus primitives : Psychotriées, Cinchonées, ...

Nous avons déjà parlé des Ipécas (sécologanoside associé à 2 dopamines). Ici, il est associé à 1 tryptamine (cas le plus général) → alc. indolomonoterpéniques de type I (yohimbane, hétéroyohimbane).

Dans le genre *Cinchona*, le noyau indolique se réarrange en quinoléine.

3-A- Le Yohimbe *Pausinystalia yohimbe*, (K. Schum.) Pierre, Rubiacées

3-A-1- Botanique

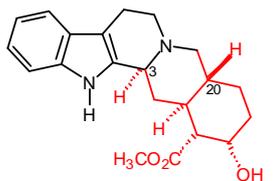
Grand arbre des forêts du Gabon et Congo.

Traditionnellement utilisé comme aphrodisiaque et hypnofuge.

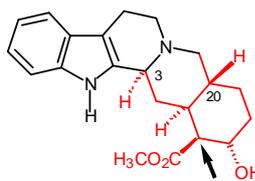
Drogue : écorces séchées au soleil (lanières).

3-A-2- Composition chimique

AT = 5% de la drogue. Un majoritaire = yohimbine (voir *Rauwolfia*) + ses isomères (corynanthine)



yohimbine (3 α H, 20 β H)



corynanthine (3 α H, 20 β H)

3-A-3- Essais

Dosage des AT par protométrie en milieu non aqueux.

3-A-4- Actions physiologiques

Yohimbine est sympatholytique (**alpha-2 adrénolytique**) : hypertenseur à doses faibles et hypotenseur + **vasodilatateur périphérique** (spécifiquement de la sphère génitale) à doses plus élevées.

3-A-5- Emplois

Chlorhydrate de yohimbine : impuissance masculine fonctionnelle (5 à 20 mg/j) ; Traitement de l'hypotension orthostatique (induite par les antidépresseurs tricycliques).

Proscrit chez l'insuffisant rénal et une utilisation au long terme !

Liste des médicaments contenant la substance : **Yohimbine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Dysfonction érectile** \ voie orale (Yohimbine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

YOCORAL 5 mg cp

YOHIMBINE HOUE 2 mg cp

3-B- Les Quinquinas : *Cinchona pubescens* = *Cinchona succirubra*

3-B-1- Historique

« Poudre des jésuites », « poudre de la Comtesse (de Chinchon) », « poudre du Cardinal ».

Capable de guérir les fièvres → drogue très recherchée.

Remède qui restera secret longtemps. Linné crée le genre *Cinchona* qu'en 1742. L'isolement de la quinine par Pelletier et Caventou n'a lieu qu'en 1820.



Sortie du RER B (station Luxembourg) : monument en hommage aux « bienfaiteurs de l'humanité ».

Synthèse de la quinine en 1944. Très gros intérêt dans le traitement de la malaria.

3-B-2- Botanique: *Cinchona pubescens* Vahl (= *succirubra* Pavon), *Cinchona succirubra*, Rubiacées (Ph. Eur., 7^{ème} Ed. 01/2011:0174).

- **la plante** : Arbre 10-15 m, originaire de la cordillère des Andes (région de l'équateur), entre 1000 et 3000 m.

- **la drogue** : écorces de tronc et de branches.

Ecorce séchée, entière ou fragmentée, de *Cinchona pubescens* Vahl (*Cinchona succirubra* Pav.), de *Cinchona calisaya* Wedd. ou de *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen ou de leurs variétés ou de leurs hybrides.

Teneur : au minimum 6,5 pour cent d'alcaloïdes totaux dont 30 pour cent à 60 pour cent sont constitués par des alcaloïdes du type de la quinine (drogue desséchée).

Q. rouge est très robuste → porte-greffe pour Q. jaune (= *C. calisaya*, de Bolivie et Pérou) et Q. jaune hybride (*C. ledgeriana*, espèce la plus cultivée).

Drogue a une odeur faiblement aromatique, **saveur très amère** ! Cassure fibreuse (*pubescens*) et très fibreuse pour *calisaya* et *ledgeriana*.

Les pays producteurs actuels sont :

- En Afrique de l'Est : Burundi, Cameroun et surtout R. D. du Congo (ex Zaïre).
- En Amérique : Equateur, Pérou, Bolivie.

3-B-3- Composition chimique des écorces

Tanins catéchiques (3 à 5%) :

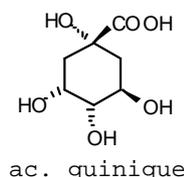
Cinchonaines Ia à Id : caféates de flavan-3-ols.

Cinchonaines IIa et IIb = cinchonaine Ia ou Ib-(4→8)-épicatéchine.

en s'oxydant → phlobaphènes (« **rouge de Quinquina** »).

Huiles essentielles (traces)

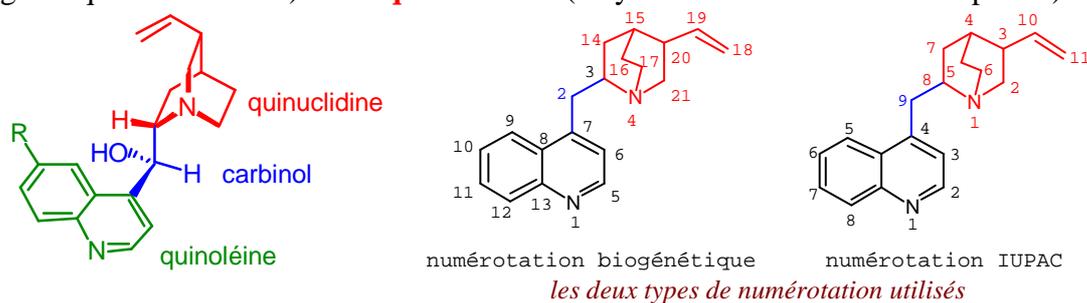
acides organiques : ac. quinique (voir p. 61 → Tamiflu®, p. 141)



Saponosides : un principe amer (quinovoside) dont l'hydrolyse fournit du quinovose (6-désoxy-glucose) + ac. quinique (triterpène diacide).

Les P.A. : **Alcaloïdes quinoléiques** (2 à 15%, parfois 20% de la drogue). Le **noyau**

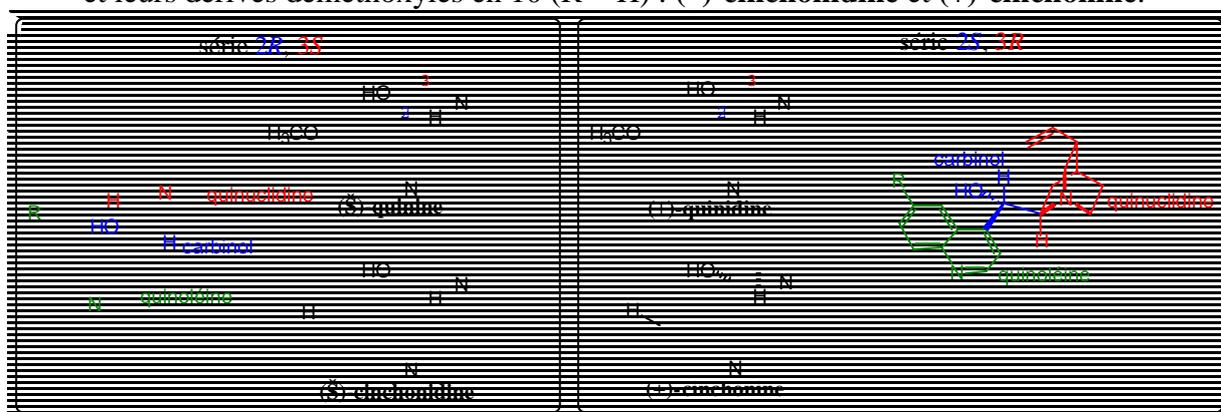
quinoléique est relié par un pont « **carbinol** » (carbone **C2** ou **C9**, selon la numérotation biogénétique ou officielle) à une **quinuclidine** (bicyclic avec azote en « tête de pont »).



Les **alcaloïdes majoritaires** sont deux paires de diastéréoisomères :

R= OCH₃ : (-)-**quinine** (2*R*, 3*S*) et (+)-**quinidine** (2*S*, 3*R*)

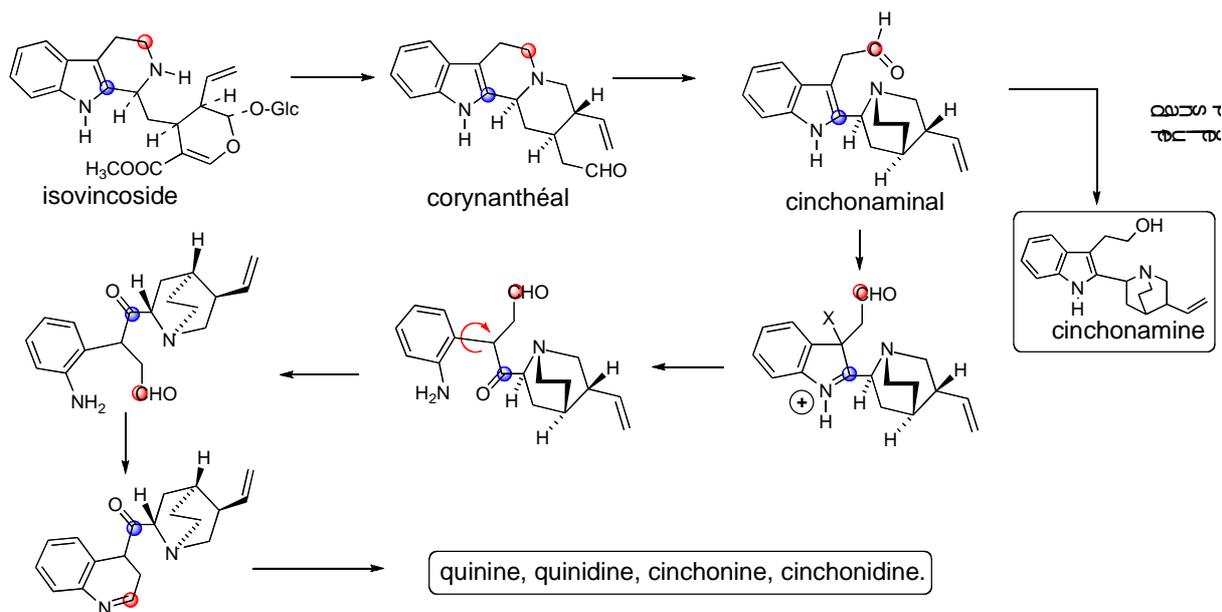
et leurs dérivés déméthoxylés en 10 (R = H) : (-)-**cinchonidine** et (+)-**cinchonine**.



- C. succirubra* : 4,5 à 8% d'AT dont < 50% de quinine ;
- C. calissaya* : 3 à 7% d'AT dont > 50% de quinine ;
- C. ledgeriana* : 3 à 15% d'AT dont 80-90% de quinine.

Des **alcaloïdes minoritaires** : **cinchonamine** (majoritaires dans les feuilles, voir biogénèse) ; « hydrobases » (dérivés hydrogénés en 18,19) et « épibases » (épimères en C2) : épiquinine (2*S*, 3*S*).

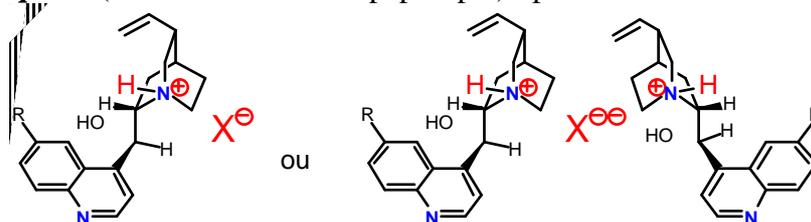
3-B-4- Biogénèse de la quinine



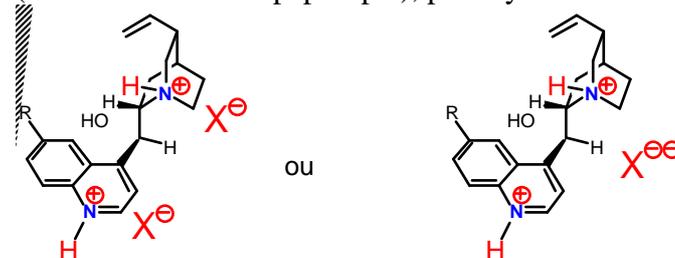
3-B-5- Propriétés physicochimiques

Quinine et cinchonidine sont **lévogyres** ; quinidine et cinchonine sont **dextrogyres**.
 Les alc. majoritaires possèdent **2 azotes basiques** : l'un tertiairequinclidinique ($K_b = 10^{-4}$) et l'autre quinoléique ($K_b = 2,3 \cdot 10^{-9}$; bcp moins basique) → forment 2 séries de sels :

- sels "**basiques**" (à réaction neutre au papier pH) : peu solubles dans l'eau,



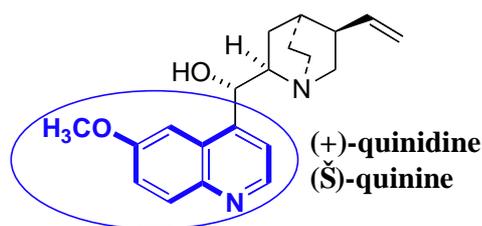
- sels "**neutres**" (à réaction acide au papier pH), plus hydrosolubles.



fluorescence :

- Quinine et quinidine en solution acide oxygénée (H_2SO_4 , HNO_3) ont une fluorescence bleue intense en UV qui disparaît par addition d'HCl.

La fluorescence est spécifique de certains **alcaloïdes quinoléiques** (ceux du quinquina) : observer la solution sulfurique du 4^{ème} tube* sous lumière **ultraviolette à 365 nm**. Une intense **fluorescence bleue** apparaît.



Ceci est caractéristique des composés du type quinine et quinidine, du fait du noyau quinoïdino(quinuclidine) **méthoxylé** (le fluorochrome = **chromophore fluorescent**) Cette fluorescence est **exaltée** en présence d'**acides oxygénés** (H_2SO_4 , HNO_3).

Elle disparaît cependant (**extinction de fluorescence**), après addition d'**une goutte** d'un acide non oxygéné, tel HCl concentré : les halogénures sont de puissants « piègeurs » de fluorescence (« quench » de la fluorescence).

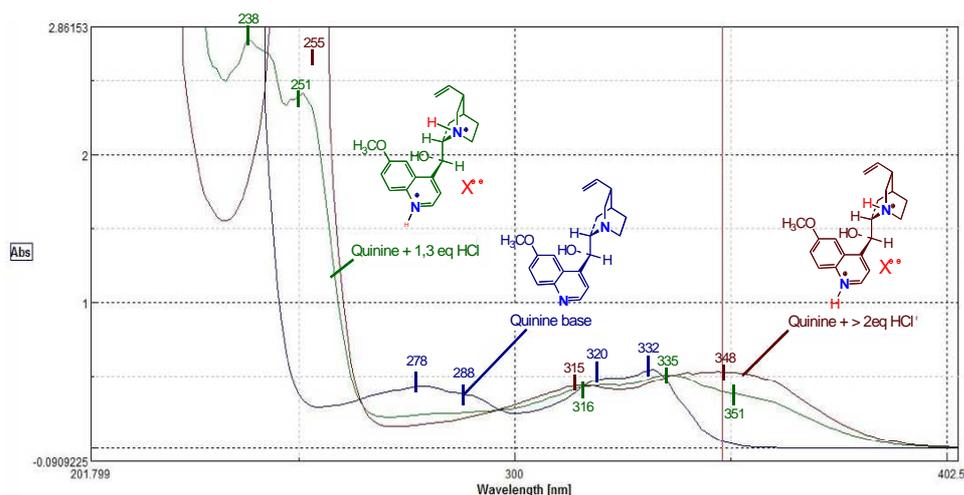
réactions colorées spécifiques :

- de la « **thalléoquinine** » : la solution H_2SO_4 de quinine ou quinidine est additionnée d'**eau de brome** jusqu'à disparition de la fluorescence. Par addition de NH_4OH , une coloration **vert émeraude**, extractible par le chloroforme, apparaît.

- de l'« **érythroquinine** » : Si addition de ferrocyanure de potassium ($Fe(CN)_6K_4$), une coloration **rouge violacé** apparaît, également extractible par le chloroforme.

3-B-6- Essais

Dosage des alcaloïdes : par mesure des absorbances, à 2 longueurs d'onde différentes (316 et 348 nm) au spectrophotomètre UV, de la solution acide (HCl 0,1N) du résidu obtenu par évaporation à siccité de la solution chloroformique provenant de la réextraction par le $CHCl_3$ d'un extrait de la poudre HCl dilué à chaud alcalinisé (NaOH), il est possible de doser séparément les alcaloïdes de type quinine (méthoxylés en 10) correspondent à l'absorbance au $\lambda_{max} = 348 \text{ nm}$, et ceux non méthoxylés (cinchonidine, cinchonine) au $\lambda_{max} = 316 \text{ nm}$.



Spectres UV de la "quinine" en milieu neutre, + 1,3 eq ou > de 2 eq d'acide fort

Pour être conforme la drogue doit contenir **6,5% d'AT** dont **30% au minimum et 60% au maximum** sont représentés par des alcaloïdes du type quinine (méthoxylé en 10).

3-B-7- Propriétés pharmacologiques

• **Drogue totale** : **antimalarique**, **antipyrétique**, tonique et astringente.

• **Quinine** : Toxique cellulaire sur les protozoaires. C'est un schizonticide : toxique des formes asexuées (formes intra-érythrocytaires jusqu'au stade trophozoïte jeune) des 4 *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *malariae* et *ovale* → **antimalarique** (antipaludique). Cette propriété semble fortement liée à la présence du carbinol (C2) entre les deux noyaux quinoléique et quinuclidinique.

Elle est faiblement gamétocytocide sur les *Plasmodium vivax* et *malariae*.

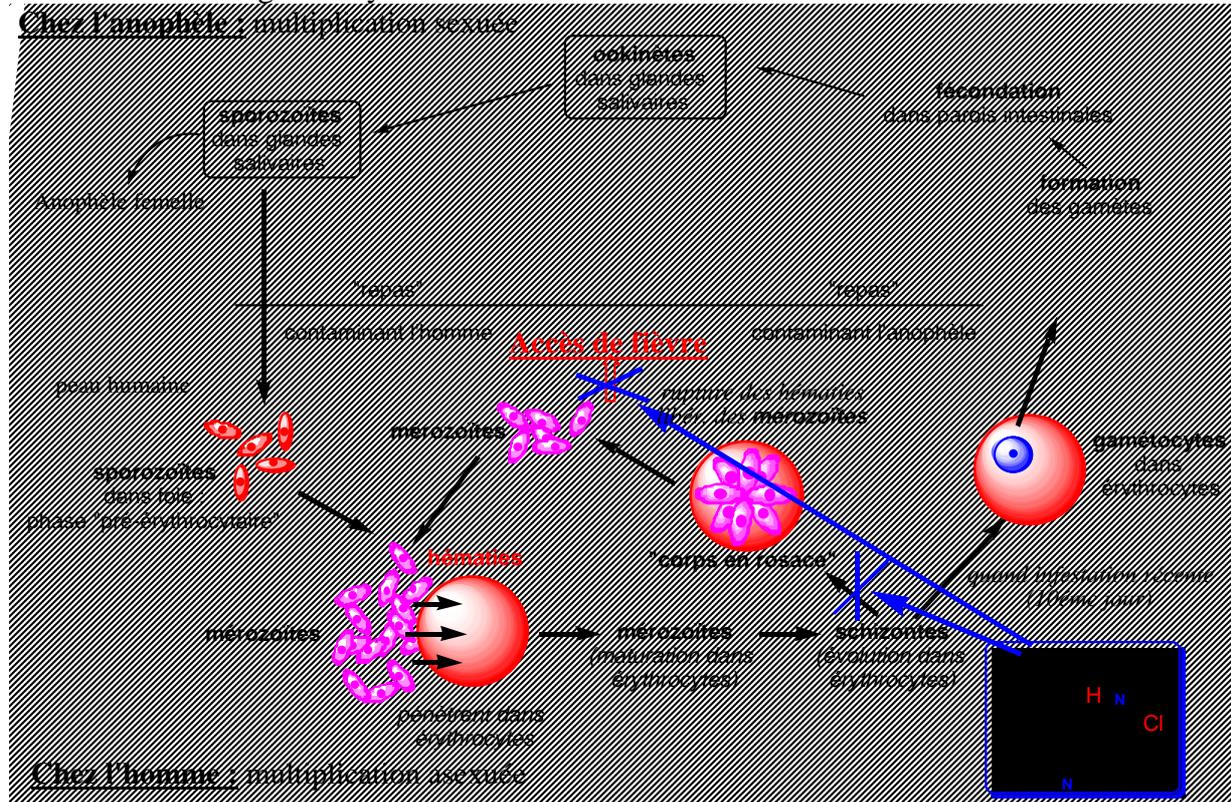


Schéma du cycle de vie et de transmission du *Plasmodium* et points d'impact de la quinine.

Effets **myocardiques** sont comparables à ceux de la quinidine, mais faibles aux doses antipaludiques (diminue l'excitabilité, la conductibilité, la contractilité).

Très faiblement **ocytocique** après le début du travail.

Faiblement **curarisante** sur les muscles striés (plaque motrice).

Elle déprime les centres de la thermogenèse → **antipyrétique**.

À fortes doses c'est un dépresseur du SNC → intoxication provoque irritabilité et confusion.

Le « **cinchonisme (iatrogène)** » est aussi marqué par **troubles de la vision** (accommodation, photophobies et même, lésions rétinienne), des **vertiges** et **bourdonnement** d'oreilles : atteinte de la VIII^{ème} paire de nerfs crâniens.

Quelques données supplémentaires sur le paludisme :

Le paludisme est la plus importante et la plus répandue des maladies transmissibles. Il menace près du tiers de l'humanité, atteint environ 600 millions de malades et est responsable, chaque année, de plus de 2 millions de décès.

Provoquée par des parasites microscopiques, les *Plasmodium*, cette maladie est transmise par la piqûre de certains moustiques, les Anophèles.

Ses symptômes comprennent des accès de fièvre d'évolution particulière ainsi qu'une augmentation du volume de la rate et divers autres troubles. Mais surtout, le paludisme peut se compliquer d'atteintes cérébrales entraînant un coma mortel, en particulier chez les jeunes enfants vivant en zone d'endémie ou encore chez les expatriés ou chez

les touristes.

Symptômes du paludisme :

Période d'incubation

Période d'état (accès fébriles = **palustres** = périodicité particulière (tous les 2 jours). Au cours de chaque accès, 3 phases caractéristiques : frissons (pendant plusieurs heures, le malade souffre d'hypothermie et n'arrive guère à se réchauffer), chaleur (pendant 3 ou 4 heures, la température du malade s'élève à 40°C, voire 40°5C, entraînant notamment d'importants maux de tête), enfin sueurs (qui annoncent la fin de l'accès palustre et s'accompagnent d'une sensation de bien-être, de délivrance).

En dehors des accès palustres, le paludisme à la période d'état entraîne une augmentation quelquefois très importante du volume de la rate, de l'anémie et, avec une moindre fréquence, d'autres symptômes.

Les symptômes sont généralement moins nets dans un accès dû à *Plasmodium falciparum*.

<http://www.cimed.org/page.asp?id=10> :

L'hôte invertébré : les anophèles

- **Quinidine** : Chef de file des **anti-arythmiques** : puissamment dépressive de toutes les fonctions myocardiques (surtout bathmotrope négatif) → antifibrillant de classe I, sous-classe Ia = "stabilisants membranaires". Elle réduit le courant sodique rapide, rend les cellules moins excitables, ralentit la repolarisation cellulaire, prolonge la durée du potentiel d'action et donc la période réfractaire → s'oppose aux hyperautomatismes. Elle diminue l'automaticité, réduit la contractilité et la vitesse de conduction des influx auriculo-ventriculaires.

À plus fortes doses, elle développe une action **inotrope négative** → relativement toxique : bloc auriculo-ventriculaire, torsades de pointe (favorisée par **hypokaliémie**).

3-B-8- Emplois

• Emplois des extraits de quinquina :

Quinquina extrait fluide titré de Quinquina (extrait fluide titré de), *Cinchonae extractum fluidum normatum* (Ph. Eur. 7^{ème} Éd., **01/2008:1818**)

DÉFINITION : Extrait fluide produit à partir de Quinquina (0174).

Teneur : au minimum 4,0 pour cent et au maximum 5,0 pour cent d'alcaloïdes totaux dont 30 pour cent à 60 pour cent d'alcaloïdes du type de la quinine (C₂₀H₂₄N₂O₂ ; Mr 324,4).

Liste des médicaments contenant la substance : **Quinquina (extrait)**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiasthénique** : divers - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance sans ordonnance.

QUINTONINE sirop (quinquina teinture 177 mg orange amère teinture 466,5 mg kola teinture 273 mg cannelle teinture 180,3 mg quassier bois extrait fluide hydroalcoolique 154,8 mg gentiane racine extrait fluide hydroalcoolique 202,5 mg)

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

• Emplois de la quinine :

Quinine (chlorhydrate de), *Chinini hydrochloridum* (Ph. Eur. 7^{ème} Éd., **01/2008:0018 corrigé 6.0**)

C₂₀H₂₅ClN₂O₂·2H₂O ; Mr 396,9 [6119-47-7]

DÉFINITION : Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de monochlorhydrate d'alcaloïdes, exprimé en chlorhydrate de (R)-[(2S,4S,5R)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl][6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (substance desséchée).

Quinine (sulfate de), *Chinini sulfas* (Ph. Eur. 7^{ème} Éd., **01/2008:0019, corrigé 6.0**)

Liste des médicaments contenant la substance : **Quinine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Myorelaxant** : quinine - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

HEXAQUINE cp enr (quinine benzoate + thiamine,HCl)

HEXAQUINE suppos ad

OKIMUS cp enr (quinine benzoate + aubépine ext.)

QUININE VITAMINE C GRAND cp enr

Traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Sclérosant veineux** - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). Associée à l'urée par voie locale sous-muqueuse.

KINUREA H 250 mg/5 ml sol inj

Sclérose des hémorroïdes. Fissures anales.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antipaludique** : voie orale (Quinine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

QUINIMAX 125 mg cp pelliculé séc (quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine)

QUINIMAX 125 mg/ml sol inj IM et p perf IV

QUINIMAX 250 mg/2 ml sol inj IM et p perf IV

QUINIMAX 500 mg cp pelliculé séc (per os)

QUINIMAX 500 mg/4 ml sol inj IM et p perf IV

QUINOFORME 438 mg/2 ml sol inj IM et p perf IV

Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Remarque : en cas de vomissements, d'accès graves ou pernicieux, la voie parentérale est préconisée.

SURQUINA 245 mg/ml sol p perf IV (Quinine,HCl)

SURQUINA 250 mg cp pelliculé séc

Traitement curatif du paludisme (malaria) :

Accès pernicieux, Accès palustre, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines avec impossibilité d'utiliser la voie orale. **Doses** : traitement curatif chez adulte = 25 mg/kg poids, soit 1,5 à 2 g/j en 3 prises, pendant 5 à 6 jours environ.

Quelques conseils à l'officine :

* Peuvent être utilisés en prévention :

- La chloroquine (Nivaquine®).
- Le proguanil (Paludrine®) en association avec la chloroquine (Savarine®) ou l'atovaquone (Malarone®).
- La méfloquine (Lariam®).
- La doxycycline.

* Sont réservés au traitement curatif :

- La quinine (Quinimax®, etc).
- L'Halofantrine (Halfan®).
- Les dérivés d'arthémeter disponibles en France (RIAMET® 20 mg/120 mg cp, etc).

• Emplois de la quinidine :

Pour maintenir le rythme sinusal (200 à 300 mg toutes les 4 heures), résoudre les extrasystoles auriculaires ou ventriculaires et lutter contre les tachycardies paroxystiques supraventriculaires (1 g/j).

Doses : traitement 0,7 à 1 g/j à adapter en fonction des effets secondaires (troubles hématologiques, du rythme (!) et de la conduction).

Contre-indications : insuffisance cardiaque (majeure), rénale ou hépatique.

Liste des médicaments contenant la substance : **Quinidine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antipaludique** : voie orale (Quinine + Quinidine + cinchonine + cinchonidine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

QUINIMAX 125 mg cp pelliculé séc

QUINIMAX 500 mg cp pelliculé séc

QUINIMAX 125 mg/ml sol inj IM et p perf IV

QUINIMAX 500 mg/4 ml sol inj IM et p perf IV

QUINIMAX 250 mg/2 ml sol inj IM et p perf IV

Liste des médicaments contenant la substance : **Hydroquinidine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiarythmique** : groupe I (Hydroquinidine). Chef de file des antiarythmiques de classe I (sous-classe I a), dits "stabilisants de membrane".

SERECOR LP 300 mg gél LP

La posologie active est en général de 1 gélule le matin, 1 gélule le soir à 12 heures d'intervalle. Traitement et prévention des récidives des **troubles du rythme ventriculaire** documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.

Prévention des récidives des **tachycardies supraventriculaires** documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Prévention des **chocs cardiaques électriques** chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

4- Les NYSSACEES :

4-A- Le *Camptotheca* **Camptotheca acuminata**, Decn., Nyssacées.

4-A-1- Botanique

Arbre du sud-est de la Chine.

Drogue : écorces de tronc et de racines, les fruits renferment de 0,01 à 0,03% de P.A..

4-A-2- Composition chimique

Alcaloïdes quinoléiques dont le majoritaire = camptothécine



4-A-3- Propriétés physico-chimiques

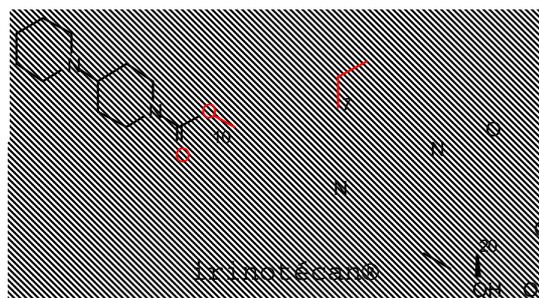
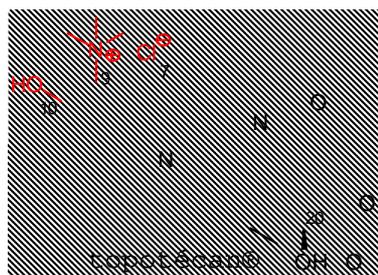
Il s'agit d'un lactame : les 2 azotes sont concernés par la formation du lactame (ne sont plus du tout basiques) → composé neutre, ne formant pas de sels en milieu acide et ne réagissant pas avec les réactifs généraux des alcaloïdes. Particulièrement insoluble dans les solvants organiques habituels.

4-A-4- Actions physiologiques

Camptothécine : **cytostatique** et **antitumorale**. Trop toxique pour être utilisée en clinique → arrêt jusqu'à la découverte de son action **inhibitrice de la topoisomérase I** (enzyme responsable de la détorsion de l'ADN pour sa réplication et transcription).

Mode d'action d'un inhibiteur de topo I : <http://www.oncoprof.net/Generale2000/>:

Préparation d'analogues moins toxiques par synthèse. Deux ont été développés et sont utilisés en France.



• **L'irinotécan** : induit des lésions simple-brin de l'ADN, ce qui bloque la fourche de réplication de l'ADN. Son métabolite (par action d'une carboxylestérase) le "SN-38", est plus actif que lui-même. Il s'agit d'un médicament actif lors de la phase S. L'irinotécan et le SN-38 ne sont pas reconnus par la P-glycoprotéine de la Multi-Drogue-Résistance, d'où une efficacité sur des lignées cellulaires résistantes à la doxorubicine® et à la vinblastine®.

4-A-5- Emplois

• **Irinotécan** : sous le nom de spécialité **Campto®**, c'est un inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I avec pour indications :

Cancers colorectaux avancés / métastatiques :

- en association avec le 5-FU et l'acide folinique (protocole FOLFIRI : *il est souvent associé soit à de l'acide folinique (protocole 'FUFOL')* qui renforce la sensibilité de la thymidylate synthétase à l'action du 5-FU, avec en outre parfois une association à de l'irinotécan (protocole 'FolFiri'), inhibiteur de la topo-isomérase, et dont l'action est synergique avec celle du 5-FU, ou encore avec l'oxaliplatine (protocole 'FOLFOX'), sel de platine actif sur les tumeurs coliques) chez les patients naïfs de chimiothérapie,
- en monothérapie après échec d'un traitement par 5-FU. Il s'agit d'un traitement administré par **voie veineuse**. La posologie habituelle est soit de **180 mg/m²**, **toutes les deux semaines** en polychimiothérapie, soit de 350 mg/m² en monochimiothérapie, toutes les 3 semaines.

Particulièrement **toxique** : neutropénie (75% des patients) et syndrome cholinergique aigu* dans près de 90% des cas (nausées, vomissements, diarrhée retardée (jusqu'à 5 jours) sévère devant être traitée par lopéramide® ou imodium® car risque vital).

* **SYNDROME CHOLINERGIQUE AIGU** :

Ce syndrome associe diarrhée précoce, sueurs profuses, crampes abdominales, larmoiements, myosis et hypersalivation et survient au cours de la perfusion. Il doit être traité par des **atropiniques** et doit inciter à la prudence pour la répétition des doses.

• **Topotécan** : sous le nom de spécialité **Hycamtin®**, c'est un inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I avec pour indications :

- **Carcinomes métastatiques de l'ovaire** (14% en 2^{ème} intention).
- **Cancers bronchiques à petites cellules** (39% en 1^{ère} intention).

Particulièrement **toxique** : neutropénie, thrombopénie sévères.

Drogues à bases puriques (dér. xanthiques)

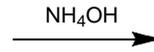
Généralités sur les bases xanthiques

Ont des propriétés basiques, comme les alcaloïdes mais **n'en sont pas**.

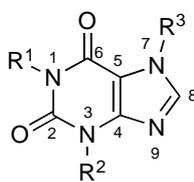
Essais

Réaction de **Bouchardat** (précipité noirâtre uniquement en milieu acide fort).

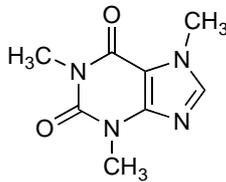
Réaction « à la **murexide** » (oxydation en milieu acide fort et formation de la murexide colorée en rouge violet par addition d'ammoniaque).



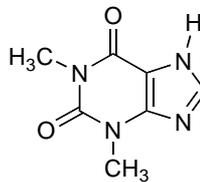
Nature des PA :



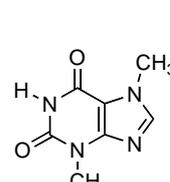
dioxo-2,6 purine



caféine



théophylline



théobromine

Actions physiologiques des bases puriques :

Caféine =

Analeptique du SNC

Analeptique du système cardiovasculaire

Théophylline = inhibe les récepteurs A1 de l'adénosine. S'oppose aux effets :

	Effets A1 de l'adénosine	Effets A2 de l'adénosine
Coeur	Ralentissement du rythme Effet inotrope négatif	
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction	Bronchodilatation
Système nerveux central	Sédation Effet anti-convulsivant Diminution de la libération de neuromédiateurs	Effets complexes de type stimulant Augmentation de la libération de neuromédiateurs

Agit principalement sur le système respiratoire et bronchopulmonaire (→ asthme)

Drogues à bases puriques - Monographies

1- Les caféiers, *Coffea spp.*, Rubiacées

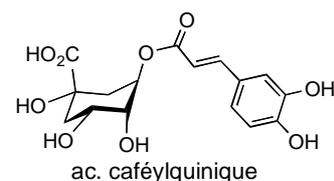
Botanique :

la drogue = grain vert (Ph. Fse, X^{ème} Éd.). *C. arabica* L., *C. canephora* Pierre ex. Fröhner.

Composition chimique :

5% d'ac. phénols (ac. caféyl-quinique = ac. chlorogénique).

0,6-2 % de caféine



Actions physiologiques (voir ci-dessus).

Emplois (voir à la fin).

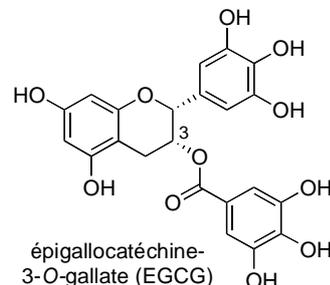
2- Les **Théiers**, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, (= *Thea sinensis* L.) Théacées

Botanique :

la drogue (Ph. Fse, 10^{ème} Éd.) = feuille de thé vert (non fermenté) ou noir (fermenté) - oolong, aromatisé ... plante hygiénique

Composition chimique

thé vert : flavanols (EGCG majoritaire ± 10-12 %) et dimères.

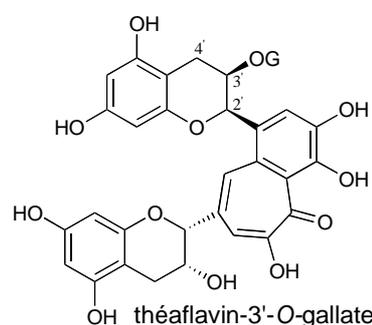


thé noir : la fermentation (action de polyphénol oxydases → formation de tropolones) modifie la nature des polyphénols (composés colorés en rouge-brun = théaflavines, théarubigines, ...)

2 - 4 % de caféine (« théine »).

Actions physiologiques (voir ci-dessus).

Emplois (voir à la fin).



3- Les **cacaoyers**, *Theobroma cacao* L., Sterculiacées

Botanique :

la drogue = fève

Composition chimique :

50% de beurre de cacao (n'est plus utilisé comme excipient pour suppositoires).

Polyphénols : dimères et trimères flavanoliques (B1, B2, B5, C1).

Théobromine (1 à 3%) + caféine (0,3%)

Emplois

Source de pâte à chocolat :

Emplois des bases puriques (xanthiques) comme PA :

Caféine = Sol. Inj. à 25% ; Spécialités

fébrifuges, antalgiques, ...

Liste des médicaments contenant la substance : **Caféine seule**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Analeptique respiratoire** ; **Psychostimulant** : autres - Médicament non inscrit sur une liste

CAFEINE AGUETTANT 250 mg/ml sol inj

Psychostimulant, adjuvant de l'électro-convulsivo-thérapie.

Classement pharmaco-thér. VIDAL : (**Analeptiques respiratoires**) \ Pneumologie

CITRATE DE CAFEINE COOPER 25 mg/ml sol buv/inj

Traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré.

Liste des médicaments contenant la substance : **Caféine associée**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiépileptique barbiturique** / Neurologie (Phénobarbital) - Liste II : ordonnance

	2007/08	2008/09	2009/2010	
Africa	2693	2518	2458	68.0%
Cameron	185	227	190	
Côte d'Ivoire	1382	1222	1242	
Ghana	729	662	632	
Nigeria	230	250	240	
Others	166	158	154	
America	469	488	522	14.4%
Brazil	171	157	161	
Ecuador	118	134	160	
Others	180	197	201	
Asia & Oceania	591	599	633	17.5%
Indonesia	485	490	535	
Papua New Guinea	52	59	50	
Others	55	50	48	
World total	3752	3605	3613	100.0%

Principaux pays producteurs de cacao et productions (Source : ICCO Quarterly Bulletin of Cocoa Statistics, Vol. XXXVI, No. 4, Cocoa year 2009/2010)

nécessaire (prescription renouvelable).

ALEPSAL 100 mg cp

ALEPSAL 15 mg cp

ALEPSAL 150 mg cp

ALEPSAL 50 mg cp

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies généralisées ; crises cloniques, toniques, tonico-cloniques ; traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiasthénique : associations à base de vitamines,...

BIOTONE sol buv (teinture de Kola)

SARVIT A LA GLUCURONAMIDE cp efferv (+glucuronamide+vit.

GURONSAN cp efferv (glucuronamide 400 mg ; ac. Ascorbique 500 mg ; caféine 50 mg)

C)

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antimigraineux : traitement de la crise (Ergotamine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

DIERGOSPRAY 4 mg/ml sol p-pulv nasale

MIGWELL cp enrobé séc

GYNERGENE CAFEINE cp (+ergotamine tartrate)

Traitement de la crise de migraine.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitements divers de l'**obésité** : spécialités à visée **anti-oedémateuse** ou **lipolytique** locale - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance.

LIPOFEINE 5% gel

PERCUTAFEINE gel p appl loc

Traitement symptomatique des surcharges adipeuses sous-cutanées localisées.

ARKOGELULES Camiline gél (thé vert)

Médicament de phytothérapie, traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles ; adjuvant des régimes amaigrissants.

SANTANE O1 mélange plantes p tisane minceur (+ cassis +orthosiphon + frêne + menthe)

TEASLIM gél (thé vert + orthosiphon)

Médicament de phytothérapie. Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants. Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.

ELUSANES STARPHYT gél (kola + ginseng)

QUINTONINE sirop (+ quinquina +orange + canelle + quassier + gentiane)

Médicament de phytothérapie. Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique palier 1 / antipyrétique : association **non opiacée**

ACTRON cp efferv (+ aspirine+paracétamol)

CEPHYL cp (voir alc. tropaniques, p. 225)

ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL cp (+aspirine+vit. C)

CLARADOL CAFEINE 500mg cp (+paracétamol)

ASPRO ACCEL cp efferv séc (+aspirine)

CLARADOL CAFEINE 500mg/50mg cp efferv

ASPRO ACCEL cp séc

METASPIRINE cp (+aspirine)

CEFALINE HAUTH pdre p susp buv (+paracétamol)

THEINOL sol buv (+paracétamol)

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique palier 2 : opium ou codéine associé - **Liste II** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

LAMALINE gél (+paracétamol+opium poudre)

PRONTALGINE cp (+paracétamol+codéine phosphate)

LAMALINE suppos

SEDASPIR cp (+aspirine+codéine phosphate)

MIGRALGINE gél (+paracétamol+codéine phosphate)

PROPOFAN cp AMM supprimée le 1^{er} mars 2011

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiémétique : antihistaminique H1 - Médicament non inscrit sur une liste

MERCALM cp pelliculé séc (+diméthylhydrate)

Prévention et traitement du mal des transports.

Classement pharmaco-thér. VIDAL : Autres **vasodilatateur** et **anti-ischémique** - Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot (dihydro-ergocryptine A) :

VASOBRAL cp séc (+dihydroergocryptine)

VASOBRAL sol buv

Traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

Traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

Théophylline = Base anhydre ou dérivés (cp., gélules) :

Liste des médicaments contenant la substance : **Théophylline seule**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiasthmatic / bronchodilatateur : théophylline (Formes orales à libération immédiate) - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance.

DILATRANE 1 % sirop

EUPHYLLINE L.A. 300mg gél LP

DILATRANE 100mg gél LP

EUPHYLLINE L.A. 400mg gél LP

DILATRANE 200mg gél LP

EUPHYLLINE L.A. 50mg gél LP

DILATRANE 300 mg gél LP

PNEUMOGGINE 1 % sirop

DILATRANE 350 mg suppos

TEDRALAN 200 mg gél LP

DILATRANE 50 mg gél LP

THEOSTAT LP 100 mg cp séc LP

EUPHYLLINE L.A. 100mg gél LP

THEOSTAT LP 200 mg cp séc LP

EUPHYLLINE L.A. 200mg gél LP

THEOSTAT LP 300 mg cp séc LP

Traitement symptomatique de l'asthme persistant et autres bronchopathies obstructives.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitement adjuvant des affections bronchopulmonaires - Liste II : (Formes orales à libération prolongée) ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

XANTHIUM 200 mg gél LP
XANTHIUM 300 mg gél LP

XANTHIUM 400 mg gél LP

Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchospasmes réversibles tels que ceux de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Remarque : dans cette indication, un traitement anti-inflammatoire (par corticoïdes inhalés) mérite généralement d'être associé.

Liste des médicaments contenant la substance : **Théophylline dérivés**

Liste des médicaments contenant la substance : **dihydroxypropylthéophylline = diprophylline**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitements de l'Asthme et bronchopathies chroniques : théophylline (Formes orales à libération immédiate) - **Médicament non inscrit sur une liste :** délivrance possible sans ordonnance.

OZOTHINE A LA DIPROPHYLLINE cp enr (+huile essentielle de térébenthine (type Portugal) oxydée.

OZOTHINE A LA DIPROPHYLLINE suppos adulte
OZOTHINE A LA DIPROPHYLLINE suppos enfant

Traitement d'appoint au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.

Liste des médicaments contenant la substance : **théophylline éthylène diamine = aminophylline**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiasthmique / bronchodilatateur : théophylline (Formes orales à libération immédiate) - **Médicament inscrit sur liste II :**

AMINOPHYLLINE RENAUDIN 250mg/10ml sol p perf

Traitement de l'état de mal asthmatique (asthme aigu grave), uniquement en cas de contrôle insuffisant par l'administration d'un bêta-2 mimétique par voie nébulisée ou intraveineuse continue éventuellement associé à un anticholinergique par voie inhalée.

Remarque : les bêta-2 mimétiques par voie nébulisée ou intraveineuse continue éventuellement associés à un anticholinergique par voie inhalée exercent un effet bronchodilatateur plus puissant et restent le traitement de première intention de l'asthme aigu grave.

L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs.