

Université de Montpellier

Laboratoire de Pharmacognosie



DFGSP3 - UE 13 Pharmacognosie



Université de Montpellier



Années 2015-2016

Professeur J. Vercauteren

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	4
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	5
2- INTRODUCTION AU COURS – HISTORIQUE	6
2-A- Période empirique.....	6
2-B- Période scientifique (<i>isolement et caractérisation des PA</i>)	6
3- TERMINOLOGIE	8
3-A- Plantes médicinales.....	8
3-B- Drogues végétales.....	8
3-C- SAM.....	8
3-D- Autres définitions	8
4- BUTS DE LA PHARMACOGNOSIE	8
5- METHODES DE RECHERCHE	8
5-A- A partir des végétaux	8
5-B- A partir d'autres sources	9
6- PRODUCTION - CONSOMMATION	10
6-A- Tableau général des échanges de P.M.....	10
6-B- Importations annuelles de P.M.	10
6-C- Origines	10
6-D- Lieux de Production en France	10
7- CULTURE ET AMELIORATION DES PLANTES MEDICINALES.....	10
7-A- Plantes de cueillette	10
7-B- Plantes de culture.....	11
8- RECOLTE - CONSERVATION - CONTROLES – NORMALISATION DES DROGUES VEGETALES	11
8-A- Récolte.....	11
8-B- Conservation	11
8-C- Contrôles.....	11
8-D- Normalisation	11
9- UTILISATION ACTUELLE DES PLANTES MEDICINALES	11
9-A- En nature.....	11
9-B- Transformées : "Formes galéniques"	11
9-C- Source de SAM.....	12
9-D- Source de Matières Premières pour l'hémisynthèse.....	12
9-E- Utilisations	12
10- LEGISLATION	13
Les « médicaments à base de plantes » sont des « médicaments »	13
La vente libre au détail, et le « monopole ».....	13
1- Droit des herboristes :	13
2- Les plantes en vente libre	14
SITES INTERNET® D'INTERET :	20
NOTE SUR LA CLASSIFICATION BOTANIQUE UTILISEE	25
REACTIONS CHIMIQUES A BIEN CONNAITRE (SE RAPPELER !).....	25
DROGUES A ALCALOIDES – GENERALITES.....	33
1- Définition	33
2- Etat naturel	33
2-A- Monocotylédones	33
2-B- Dicotylédones	33

2-C- Animaux	33
2-D- Champignons	34
2-E- Bactéries	34
3- répartition - Rôle	34
3-A- Répartition géographique	34
3-B- Localisation dans les structures végétales	34
3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante	34
4- Structure des Alcaloïdes	34
4-A- Remarques générales	34
4-B- Noyaux de base (classification)	35
4-B-1- Quelques rappels	35
4-B-2 - Biogénèse des alcaloïdes – Généralités	35
5- Propriétés Physico-chimiques	36
5-1 - Caractères physiques	36
5-2 – Solubilité	36
6- Extraction	36
6-A- Par solvants organiques non polaires	36
6-B- Par solvants organiques polaires	36
6-C- Par eau acide	36
7- Caractérisation	37
7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes	37
7-B- Caractérisation spécifique - Réactions de précipitation	37
8- Dosages	38
8-A- Gravimétriques	38
8-B- Volumétriques	38
8-B-1- indirect (dosage « en retour »)	38
8-B-2 - Protométrie en milieu non aqueux (acOH glacial/HClO4)	38
8-C - CLHP	38
9-Emplois-Intérêts	38
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES	39
1- Généralités - définitions	39
2- Répartition dans la nature	39
3- Biogénèse à partir de la lysine	39
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES - MONOGRAPHIE	41
Le Genêt à balais, <i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link. = <i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) Wimmer ex Koch, Fabacées	41
Falsifications	41
G. d'Espagne (<i>Spartium junceum</i>)	41
Cytise, <i>Cytisus laburnum</i> L., <i>Laburnum anagyroides</i> Med., Fabacées	41
DROGUES A ALCALOÏDES ET AMIDES PIPERIDINIQUES - MONOGRAPHIES	43
Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques	43
La Lobélie enflée, <i>Lobelia inflata</i> L., Campanulacées (ex Lobéliacées)	43
Le Grenadier, <i>Punica granatum</i> L., Lythracées (ex Punicacées)	43
Les drogues à amides pipéridiniques	43
Le Poivrier commun, <i>Piper nigrum</i> L., Pipéracées	43
Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques toxiques	44
La grande ciguë, <i>Conium maculatum</i> L., Apiacées	44
DROGUES A ALCALOÏDES PYRIDINIQUES – MONOGRAPHIES	45
Drogues à alcaloïdes dérivés de l'ac. nicotinique	45
Les tabacs, <i>Nicotiana spp.</i> (<i>N. tabacum</i> L., <i>N. rustica</i> L.), Solanacées	45
L'aréquier, <i>Areca catechu</i> , L. Arécacées (ex Palmiers)	45
DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES	47
1 - Introduction	47
2 – Structure des alcaloïdes	47
3 - Répartition botanique	48
4 - Biogénèse du noyau tropane	48
5- Propriétés physico-chimiques	48
6- Caractérisation des alcaloïdes. à noyau tropane	49
7- Propriétés Pharmacologiques	49
DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES - MONOGRAPHIES	51
A- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol	51
A1- La Belladone, <i>Atropa belladonna</i> L., (liste I)	51
A2- Le Datura officinal, (= la stramoine), <i>Datura stramonium</i> L. (liste I)	54
A3- La Jusquiaime noire, <i>Hyoscyamus niger</i> L. (liste I)	54
B- Autres Solanacées sources d'alcaloïdes parasympatholytiques	57
B-1- Solanacées sources de hyoscyamine - atropine	57
<i>Duboisia leichardtii</i>	57
Jusquiaime d'Egypte, <i>Hyoscyamus muticus</i>	57
B-2- Solanacées sources de scopolamine	57

Datura metel L.....	57
Duboisia myoporoïdes.....	57
<i>C - Linacées à alcaloïdes dérivés du pseudotropanol</i>	58
Le Cocaier, (= la Coca), <i>Erythroxylum</i> ssp, Erythroxylacées (ex Linacées)	58
• <i>E. coca</i> var. <i>coca</i> = (limbe elliptique large, vert foncé) : cultivé Pérou + Bolivie.....	58
• <i>E. novogranatense</i> var. <i>novogranatense Boliviannum</i> = Coca de Huanuco.....	58
• <i>E. novogranatense</i> var. <i>Truxillense</i> = Coca de Truxillo (limbe très droit, vert pâle).....	58
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES	63
1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :	63
1-A- Types de noyaux et classification	63
1-B- Exemples de structures rencontrées	63
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phénylethylamine	64
2 - Biogénèse du noyau iso (ou tétrahydro)-isoquinoléique	64
3 - Répartition botanique	65
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE MORPHINANE - MONOGRAPHIES.....	67
1- Les Papavéracées	67
A - Le Pavot somnifère, <i>Papaver somniferum</i> L.	67
A-1- Botanique	67
A-2- Drogues fournies par <i>Papaver somniferum</i>	67
A-2-I - L'opium brut	68
A-2-II- les capsules : (de <i>P. somniferum</i>)	80
A-2-III- les feuilles : (de <i>P. somniferum</i>)	80
A-2-IV- la "paille" : (de <i>P. somniferum</i> "var." <i>nigrum</i> (→ "œillette")	81
B - Le Pavot à bractées, <i>Papaver bracteatum</i> L.	81
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE APORPHINE - MONOGRAPHIE	83
1- Généralités.....	83
Le Boldo, <i>Peumus boldus</i> , Monimiacées.....	83
1-A- Botanique (voir E.D. et ci-dessus).....	83
1-B- Chimie.....	83
1-C- Action pharmacologique.....	83
1-D- Emplois.....	84
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE BISBENZYL-THIQ - MONOGRAPHIE	85
1- Introduction - Généralités sur les BBTHIQ.....	85
2- Généralités sur les curares	85
2-A- Historique.....	85
2-B- Classification des curares	85
2-B-1- Curares en tubes ("tubo-curares")	85
2-B-2- Curares en pots	85
2-B-3- Curares en calebasses ("C-curares").....	85
2-C- Origine botanique	85
Curares en calebasses (I et II ; ≈ 1800)	85
<i>Strychnos toxifera</i> , <i>S. diaboli</i> , <i>S. nux-vomica</i> , <i>S. lethalis</i> ..., Loganiacées	85
Curares en tubes (III ; ≈ 1900)	86
<i>Chondodendron</i> , <i>Abuta</i> , <i>Cocculus</i> , Ménispermacées	86
Curares en pots d'argile (IV) : origine mixte	86
3- Composition chimique des Curares	86
3-A- Curares des Ménispermacées	86
3-B- Curares des Loganiacées	87
4- Actions physiologiques des curares	87
4-A- Voie d'introduction	87
4-B- Action curarisante	87
4-C- Sur S.N.C. : dépresseurs	87
4-D- Sur S.N.A. : (tubocurarine ≈ ganglioplégique)	87
5- Essais physiologiques	87
5-A- pouvoir curarisant	87
5-B- toxicité aiguë	88
6- Emplois des curares	88
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE PROTOBERBERINE - MONOGRAPHIES.....	89
1- Introduction	89
1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbérine	89
2- Drogue à alcaloïdes de type protoberbérine - Monographie	89
Epine-vinette = berbériis, <i>Berberis vulgaris</i> , Berbéracées	89
3-Drogues à alcaloïdes de type phthalylisoquinoléine - Monographie	89
Hydrastis (sceau d'or), <i>Hydrastis canadensis</i> L., Renonculacées	89
4- Drogues à alcaloïdes de type protopine - Monographie	90
Fumeterre, <i>Fumaria officinalis</i> L., Fumariacées	90
5- Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine - Monographie	90

Chélidoine, <i>Chelidonium majus</i> L., Papavéracées	90
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE TROPOLONIQUE - MONOGRAPHIE	91
Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques.....	91
Colchique, <i>Colchicum autumnale</i> L., Liliacées	91
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DES AMARYLLIDACEES - MONOGRAPHIE.....	94
Biogénèse des alcaloïdes de type galanthamine	94
Galanthus, <i>Galanthus sp.</i> , Amaryllidacées	94
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEINO-MONOTERPENIQUES	97
1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques	97
MONOGRAPHIES.....	97
Ipéca officinale, <i>Cephaelis (Psychotria ?) sp.</i> , Rubiacées	97
1- Historique, - espèces	97
• Ipéca annelé mineur (= I. du Matto Grosso, I. de Rio ou I. du Brésil), <i>Cephaelis ipecacuanha</i> (Brot.) A. Rich..	97
• Ipéca annelé majeur (= Ipéca de Costa-Rica, I. de Carthagène ou I. de Colombie), <i>Cephaelis acuminata</i> Karsten.....	97
2- Composition chimique	97
3- Biogénèse des SAM	97
4- Essais physicochimiques	98
5- Actions physiologiques et emplois.....	98
DROGUES A PHENETHYLAMINES	101
Généralités sur les phénéthylamines.....	101
MONOGRAPHIES.....	101
Éphédras, <i>Ephedra spp.</i> , Éphédracées	101
Composition chimique.....	101
Actions physiologiques et emplois.....	101
Khat, <i>Catha edulis</i> (Vahl) Forssk. Ex Endl., Célestracées	103
Composition chimique.....	103
Propriétés physiologiques - toxicité	103
Peyotl, <i>Lophophora williamsii</i> J. Coulter, Cactacées.....	104
Composition chimique :	104
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLIQUES - GENERALITES	105
1- Généralités - Définition	105
2- Origine biogénétique - types d' alcaloïdes	105
2-A- indoléthanamines + aldéhyde → β-carbolines et tétrahydro-β-carbolines	105
2-B- cyclisation intramoléculaire → Alcaloïdes de l'Eséré	106
2-C- isoprénique → dérivés de l'acide lysergique	106
2-D- terpéniique (sécologanoside) → dérivés indolo-monoterpéniques	107
4- Intérêts thérapeutiques	107
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOISOPRENQUES – MONOGRAPHIE : L'ERGOT DE SEIGLE.....	109
Ergot de Seigle, <i>Claviceps purpurea</i> (Fries) Tulasne	109
1- Introduction	109
2- Botanique	109
2-A- Position botanique	109
2-B- Cycle évolutif	109
2-C- Sources des SAM	110
2-C-1- la drogue (ergot) : culture sur Seigle (300 kg/ha)	110
2-C-2- culture saprophytique (<i>Claviceps paspali</i>) : 2 g/L de milieu de culture	110
3- Composition chimique de l'ergot	110
3-A- Composés banals	110
3-B- Généralités sur les P.A. de l'ergot (1% max)	110
3-B-1- Gr. des amides simples :	110
3-B-2- Gr. des amides peptidiques	110
3-B-3- Les alcaloïdes de type clavine et chanoclavine	110
4- Biogénèse des alcaloïdes indoloisopréniques	111
5- Essais	111
5-A- Botaniques	111
5-B- Physicochimiques	111
6- Propriétés pharmacologiques	111
6-A- ergotisme	111
6-B- action de la drogue	111
6-C- action des alcaloïdes naturels	112
6-C-1- Analogies structurales avec les amines biogènes	112
6-C-2- Actions de l'ergométrine (amide simple, hydrosoluble)	112
6-C-3- Actions de l'ergotamine et de l'ergotoxine (amides peptidiques, insolubles dans l'eau)	112
6-C-4- Actions des clavines	112

6-D- Action des dérivés hémisynthétiques	113
6-D-1- filiations chimiques	113
6-D-2- Actions des dérivés (dihydro, bromés et méthylés), des amides et du lisuride	114
6-D-4- Emplois - usages des SAM issues de l'ergot (naturelles et hémisynthétiques)	114
6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses.....	117
6-E-1- Effets secondaires et toxicité des dérivés de l'ergot.....	117
6-E-2- Interactions médicamenteuses graves des dérivés de l'ergot	117
6-E-3- information importante de pharmacovigilance de l'ANSM.....	117
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPIQUES - GENERALITES	119
1- Généralités - Introduction	119
2- Biogenèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques	119
3- Répartition	119
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPIQUES - MONOGRAPHIES.....	121
1- Les LOGANIACÉES (<i>Strychnos</i> , <i>Gelsemium</i>)	121
1-A- Le Vomiquier, <i>Strychnos nux-vomica</i>	121
1-A-1- Botanique : la drogue = graine = “noix vomique”	121
1-A-2- Composition chimique :	121
1-A-3- Essais	121
1-A-4- Actions physiologiques	121
1-A-5- Emplois	121
Fève de St. Ignace, <i>Strychnos ignatii</i> (ignatia amara)	121
Jasmin de la Caroline, <i>Gelsemium sempervirens</i> (L) Ait.....	122
2- Les APOCYNACÉES.....	123
2-A- Les Rauwolfia	123
<i>Rauwolfia serpentina</i> (Sarpagandha de l'Inde) et <i>R. vomitoria</i> et <i>tetraphylla</i>	123
2-A-1- Botanique - la drogue	123
2-A-2- Composition chimique	123
2-A-3- Essais	123
2-A-4- Propriétés physiologiques	124
2-A-5- Emplois	124
2-B- Les Pervenches	124
2-B-1- La petite Pervenche <i>Vinca minor</i> L., Apocynacées.....	124
2-B-1-a Botanique, la drogue	124
2-B-1-b Composition chimique	125
2-B-1-c- Essais	125
2-B-1-d- Propriétés physiologiques	125
2-B-1-e- Emplois	125
2-B-2- Pervenche de Madagascar (P. tropicale), <i>Catharanthus roseus</i> , Apocynacées.....	126
2-B-2-a- Botanique	126
2-B-2-b Composition chimique	126
2-B-2-c- Essais	126
2-B-2-d- Propriétés pharmacologiques	126
2-B-2-e- Emplois	127
2-B-2-e-1 Produits naturels	127
2-B-2-e-2 Produits hémisynthétiques	127
2-B-2-e-1 Le dernier produit utilisé en clinique : la vinflunine (DCI) = Jaylor®	128
2-C- Les Voacangas	128
2-C-1- <i>Voacanga africana</i> , Apocynacées	128
2-C-2- <i>Voacanga thouarsii</i> , Apocynacées	128
2-D- Iboga, <i>Tabernanthe iboga</i> , Apocynacées.....	129
2-D-1- Botanique	129
2-D-2- Chimie	129
2- D-3- Actions physiologiques	129
3- Les RUBIACEES.....	130
3-A- Le Yohimbe <i>Pausinystalia yohimbe</i> , (K. Schum.) Pierre, Rubiacées	130
3-A-1- Botanique	130
3-A-2- Composition chimique	130
3-A-3- Essais	130
3-A-4- Actions physiologiques	130
3-A-5- Emplois	130
3-B- Les Quinquinas : <i>Cinchona pubescens</i> = <i>Cinchona succirubra</i>	130
3-B-1- Historique	130
3-B-2- Botanique: <i>Cinchona pubescens</i> Vahl (= <i>succirubra</i> Pavon), <i>Cinchona succirubra</i> , Rubiacées	131
3-B-3- Composition chimique des écorces	132
3-B-4- Biogénèse de la quinine.....	133
3-B-5- Propriétés physicochimiques	133
3-B-6- Essais	133

3-B-7- Propriétés pharmacologiques	134
Quelques données supplémentaires sur le paludisme	135
3-B-8- Emplois.....	137
4- Les NYSSACEES.....	141
4-A- Le Camptotheca <i>Camptotheca acuminata</i> , Decn., Nyssacées	141
4-A-1- Botanique	141
4-A-2- Composition chimique	141
4-A-3- Propriétés physico-chimiques	141
4-A-4- Actions physiologiques	141
4-A-5- Emplois	142
DROGUES A BASES PURIQUES (DER. XANTHIQUES).....	143
Généralités sur les bases xanthiques	143
Actions physiologiques des bases puriques	143
DROGUES A BASES PURIQUES - MONOGRAPHIES.....	143
1- Les <i>caféiers</i> , <i>Coffea spp.</i> , Rubiacées	143
Botanique :	143
la drogue = grain vert (Ph. Fse, XIème Éd.). <i>C. arabica</i> L., <i>C. canephora</i> Pierre ex. Fröhner.....	143
Composition chimique :	143
Actions physiologiques (voir ci-dessus).	144
Emplois (voir à la fin).	144
2- Les <i>Théiers</i> , <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze, (= <i>Thea sinensis</i> L.) Théacées	144
Botanique :	144
Composition chimique	144
Actions physiologiques (voir ci-dessus).	144
Emplois (voir à la fin).	144
3- Les <i>cacaoyers</i> , <i>Theobroma cacao</i> L., Malvacées (ex Sterculiacées).....	144
Botanique :	144
Composition chimique :	144
Emplois	145
Emplois des bases puriques (xanthiques) comme SAM :	145
DROGUES A COMPOSES POLYPHENOLIQUES - GENERALITES.....	148
1- Définition, rappels	148
2- Biogénèse et diversité	148
2-A- "Aromagenèse" (origine du noyau aromatique).....	148
2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"	149
2-B-1- Biogénèse de l'ac. shikimique	149
2-B-2- Biogénèse des acides "cinnamiques" C6-C3	149
2-B-3 - Lactonisation des acides "cinnamiques"	149
2-B-4- Oxydation et couplage radicalaire des acides "cinnamiques"	149
2-B-5- Dégradation oxydante des cinnamates → acides hydroxybenzoïques	150
2-B-6- Décarboxylation (perte du C1) → phénols simples	150
2-C- Voie mixte : "acétates" + "shikimates"	150
2-C-1- Biogénèse du noyau flavone → les flavonoïdes (au sens large)	150
2-C-2- Biogénèse du noyau stilbénique	150
3- Répartition - Fonctions (rôles)	151
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols	151
4-A Supports de la couleur	151
4-B Hydro/lipo-solubilité	151
4-C- Chélatants des métaux lourds	151
5- Propriétés spécifiques des polyphénols	151
5-A- Sont des tanins	151
5-B- Les anthocyanes et la copigmentation	151
5-C- Oxydabilité de l'ion phénate	152
5-C-1 Le "couplage oxydatif" des phénols	152
5-C-2 Les polyphénols, pièges de radicaux libres, antioxydants.....	153
5-C-3 Les polyphénols, des « Vitamines antioxydantes »	156
5-D- Oxydabilité du cycle aromatique	156
6- Mise en évidence – dosage des polyphénols.....	157
7- propriétés, emplois des polyphénols.....	158
1- DROGUES A DERIVES PHENOLIQUES SIMPLES - MONOGRAPHIES.....	159
1-A- La Busserole, <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng., Ericacées	159
1-B- L'Arbousier, <i>Arbutus unedo</i> L., Ericacées	159
1-C- La Bruyère cendrée, <i>Erica cinerea</i> L., Ericacées	159
2- DROGUES A ACIDES PHENOLS (BENZOÏQUE ET CINNAMIQUE) - MONOGRAPHIES.....	159
2-A- Drogues à acides benzoïques - Monographies	160
2-A-1- Reine des prés (Ulnaire), <i>Spiraea ulmaria</i> = <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim., Rosacées	160

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	161
2-B- Drogues à acides cinnamiques - Monographies.....	165
2-B-1- L'Artichaut, <i>Cynara scolymus</i> L., Asteracées (ex Composées)	165
2-B-2- Le Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L., Lamiacées (ex Labiéees)	165
2-C- Drogues à baumes – Monographies	165
2-C-1- Les Baumiers - Fabacées	166
2-C-1-a- Le Baume de Tolu	166
2-C-1-b- Le Baume du Pérou	166
2-C-2- Les arbres à benjoin – Styracacées → "Styrax"	167
2-C-2-a- Benjoin du Laos	167
2-C-2-b- Benjoin de Sumatra	167
3- LES DROGUES A COUMARINES	169
3-A - Généralités	169
3-B - Structures et classification	169
3-B-1- Coumarines simples	169
3-B-2- Coumarines prénylées	169
3-B-2-A- Pyrano-coumarines	169
3-B-2-B- Furano-coumarines (= furo-coumarines)	169
3-C- Propriétés physicochimiques. Extraction	170
3-D- Caractérisation. Dosage	170
3-E- Propriétés pharmacologiques et emplois	170
3- DROGUES A COUMARINES - MONOGRAPHIES	171
3-F-1- Fève Tonka, <i>Dipteryx odorata</i> Willd. (= <i>Coumarouna odorata</i>), Fabacées	171
3-F-2- Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> , Hippocastanacées	171
3-F-3- Mélilot, <i>Melilotus officinalis</i> (L) Lam., Fabacées	171
3-F-4- Aspérule odorante, <i>Galium odoratum</i> (L) Scop. = <i>Asperula odorata</i> L , Rubiacées	171
3-F-5- Angélique, <i>Angelica archangelica</i> L, Apiacées	172
3-G- Drogues à "Eurocoumarines photosensibilisantes"	172
*Persil, <i>Petroselinum sativum</i> , Apiacées (Ombellifères).....	172
*Angélique, <i>Angelica archangelica</i> et sp., Apiacées	172
*Céleri, <i>Apium graveolens</i> , Apiacées	172
*Ammi, <i>Ammi majus</i> , Apiacées	172
*Figuier, <i>Ficus carica</i> , Moracées	172
4- LES DROGUES A LIGNANES.....	173
4-A- Généralités	173
4-B- Biogénèse	173
4-C- Intérêts thérapeutiques	173
4- DROGUES A LIGNANES - MONOGRAPHIES.....	175
4-D-1- La Podophylle d'Amérique, <i>Podophyllum peltatum</i> L., Berbéridacées	175
4-D-2- Dérivés utilisés comme SAM : « glucosides »	176
4-D-3 Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i> , Asteracées (ex Composées)	177
4-D-4- Le Gaïac, <i>Guaiacum officinale</i> L. (= <i>G. sanctum</i>), Zygophyllacées.....	177
5 - DROGUES A COMPOSES POLYPHENOLS MIXTES (CINNAMATE-ACETATE) = FLAVONOÏDES	179
5-A- Généralités - définitions	179
5-B- Répartition, rôle des flavonoïdes	179
5-C- Structure chimique des flavonoïdes	179
5-D- Caractères physicochimiques, extraction, caractérisation, dosage	181
5-E- Propriétés physiologiques	182
5-F- Emplois	182
5- DROGUES A FLAVONOÏDES - MONOGRAPHIES	183
5-G-1- Les Drogues à citroflavonoïdes	183
5-G-1-a- Citron, Pamplemousse, Oranges, <i>Citrus</i> sp., Rutacées	183
5-G-2- Les drogues à rutoside	184
5-G-2-a- Rue, <i>Ruta graveolens</i> , Rutacées (historique).	184
5-G-2-b- Sophora, <i>Sophora japonica</i> L., Fabacées	184
5-G-2-c- Eucalyptus, <i>Eucalyptus macrorrhyncha</i> F. Muell., Myrtacées	184
5-G-2-d- Sarrasin, <i>Fagopyrum esculentum</i> Moench., <i>F. tataricum</i> (L.) Gaertn., <i>Polygonum fagopyrum</i> , Polygonacées	184
5-G-3- Autres drogues à flavonoïdes (au sens strict)	187
5-G-3-a- Ginkgo, <i>Ginkgo biloba</i> , Ginkgoacées	187
5-G-3-b- Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i> , Asteracées (ex Composées)	188
5-G-3-c- Genêt à balai, <i>Sarothamnus scoparius</i> , Fabacées	188
5-G-3-d- Réglissoe, <i>Glycyrrhiza glabra</i> , Fabacées	188
6- DROGUES A ANTHOCYANES - GENERALITES	189
6-A- Généralités	189

6-B- Structure chimique des anthocyanes : "hétérosides"	189
6-C- Caractères physicochimiques	190
6-D- Biogénèse	190
6-E- Propriétés physiologiques et emplois	190
6- DROGUES A ANTHOCYANES - MONOGRAPHIES	191
6-F-1- Cassis, <i>Ribes nigrum</i> L., Saxifragacées	191
6-F-2- Myrtille (Airelle), <i>Vaccinium myrtillus</i> L., Ericacées	191
7- DROGUES A TANINS CONDENSES ET SAPONIFIABLES.....	193
7-A- Généralités - définitions	193
7-B- Etat naturel	193
7-C- Structure chimique et nomenclature des tanins	193
7-C-1 tanins hydrolysables	193
7-C-2 tanins condensés "catéchiques" ou "procyanidoliques"	193
7-D- Biogénèse	194
7-E- Caractères physicochimiques	195
7-F- Dosage	196
7-G- Propriétés physiologiques et emplois	196
7- DROGUES A TANINS SAPONIFIABLES ET CONDENSES - MONOGRAPHIES.....	197
7-H-1- Drogues à tanins saponifiables	197
7-H-1-A- Chêne à galle, <i>Quercus infectoria</i> Olivier, Fagacées	197
7-H-1-B- Hamamélis, <i>Hamamelis virginiana</i> L., Hamamelidacées	197
7-H-1-C- Salicaire, <i>Lythrum salicaria</i> , Lythracées	198
7-H-2- Drogues à tanins condensés	198
7-H-2-A- Vigne, <i>Vitis vinifera</i> L., Vitacées (pépins, marcs, vin, rafles)	198
7-H-2-B- Pin maritime, <i>Pinus pinaster</i> Soland, Abiétaées	199
7-H-2-C- Aubépine, <i>Crataegus monogyna</i> , Jacq., <i>C. laevigata</i> (Poir.) DC, Rosacées	199
7-H-2-D- Quebracho, <i>Schinopsis balansae</i> , Anacardiacées	200
7-H-2-E- Myrobalan noir, <i>Terminalia chebula</i> (Gaertner) Retz., Combretacées	200
DROGUES A DERIVES POLYACETATES.....	201
1- Généralités – Définition	201
2- Les principaux types de polyacétates	201
2-A- Formation des poly-β-cétothioacides (Claisen)	201
2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation)	201
2-C- Formation des phloroacétophénones	201
2-D- Formation des chromones, isocouumarines	201
2-E- Formation de quinones	202
3- État naturel des quinones	202
4- Propriétés particulières des quinones	202
4-A- Accepteurs de "Michael"	202
4-B- Oxydo-réduction	203
DROGUES A ANTHRACENOSIDES (LAXATIFS ANTHRACENIQUES)	205
1- Généralités - définitions	205
2- Répartition dans la nature	205
3- Biogénèse	205
3-1- voie des polyacétates	205
3-2- voie mixte de l'ac. shikimique	206
4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...)	206
4-A- Formes libres = "génines"	206
4-B- Formes combinées = "hétérosides"	207
4-C- Variations "plante fraîche - plante sèche". Conséquences	207
5- Propriétés pharmacologiques	207
5-A- Selon la dose	207
5-B- Selon la nature des Principes-actifs	207
5-C- Métabolisme - Note	207
5-D- Mécanisme d'action	208
6- Propriétés physico-chimiques	208
6-A- les génines	208
6-B- leurs hétérosides	208
7- Caractérisation et dosage	208
7-A- Réactions colorées	208
7-B- Dosages	210
8- Emplois pharmaceutiques	211
DROGUES A ANTHRACENOSIDES -MONOGRAPHIES	212
1- Les Rhamnacées	212
1-a- Bourdaine, <i>Rhamnus frangula</i> L. (= <i>Frangula alnus</i> , Miller)	212
1-b- Cascara, <i>Rhamnus purshianus</i> D.C. (<i>Frangula purshiana</i>) (DC) A. Gray ex JC Cooper	213
2- Les Fabacées, Césalpiniacées	213
2-A- Séné de l'Inde (Séné de Tinnevelly), <i>Cassia angustifolia</i> Vahl	213

2-B- Séné de Khartoum (Séné d'Alexandrie), <i>Cassia acutifolia</i> Del. (= <i>C. senna</i> L.).....	214
3- Les Xanthorrhéoacées (ex Liliacées)	215
3-A- Aloès du Cap, <i>Aloe ferox</i> Miller	215
3-B- Aloès des Barbades, <i>Aloe barbadensis</i> (L.) Burm.....	216
4- Les Polygonacées.....	216
4-A- Rhubarbe de Chine, <i>Rheum officinale</i> H.Bn., <i>Rheum palmatum</i> L.....	216
4-B- Rhapontics, <i>Rheum compactum</i> L. et <i>Rheum rhabonticum</i> L.....	217
DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS	218
Généralités, biogénèse	218
MONOGRAPHIES DES DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS	218
1- Chanvre indien, <i>Cannabis sativa</i> L. Cannabacées	218
2- Le Houblon	220
Houblon, <i>Humulus lupulus</i> , Cannabacées	220
DROGUES A DERIVES DES ACIDES ORSELLINIQUES (MYCOTOXINES).....	221
Généralités, biogénèse	221
MONOGRAPHIE DES DROGUES A DERIVES DES ACIDES ORSELLINIQUES (MYCOTOXINES)	221
<i>Penicillium stoloniferum</i> ou <i>P. echinulatum</i> , Trichocomacées	221
DROGUES A TERPENOÏDES	223
1- Généralités	223
2- Les principaux types de terpénoïdes	223
DROGUES A HUILES ESSENTIELLES (MONOTERPENES ET SESQUITERPENES).....	225
1- Définitions	225
1-A- entraînement à la vapeur d'eau	225
1-B- expression des zestes	225
2- État Naturel	225
2-A- répartition	225
2-B- localisation	225
3- Fonction (rôle) des huiles essentielles dans la plante	225
4- Propriétés physiques des huiles essentielles	225
5- Composition chimique des huiles essentielles	226
5-A- Série terpénoïde issue du mévalonate	226
5-A-1- Exemples de terpénoïdes acycliques	226
5-A-2- Exemples de monoterpénoïdes monocycliques	226
5-A-3- Exemples de monoterpénoïdes bicycliques	226
5-A-4- Exemples de sesquiterpénoïdes	226
5-B- Série aromatique issue du shikimate	227
5-B-1- Exemples de composés en C6-C3	227
5-B-2- Exemples de composés en C6-C1	227
5-C- Biogénèse de la série terpénoïde	227
5-C-1. Formation de l'isoprène "activé"	227
5-C-1-a- Voie du mévalonate	227
5-C-1-b- Autre voie "non-mevalonate pathway"	228
5-C-1-c- Ionisation en « isoprène activé »	228
5-C-2- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 (prénylation)	229
5-C-3 Formation des terpénoïdes (C-10)	229
5-C-4- Formation des sesquiterpénoïdes (C-15)	229
5-D- Biogénèse de la série aromatique (aromagenèse)	230
5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles	230
6-Extraction	230
6-A- Distillation et entraînement par la vapeur d'eau	230
6-B- Expression à froid	230
6-C- Autres méthodes industrielles	231
7-Caractérisation-Essais	232
7-A- Essais sur les drogues	232
7-B- Essais sur les huiles essentielles	232
8- Propriétés pharmacologiques des Huiles Essentielles	232
8-A- Pouvoir antiséptique	232
8-B- Pouvoir irritant → propriétés expectorantes, diurétiques	232
8-C- Propriétés spasmolytiques, sédatives	232
8-D- Autres propriétés	232
8-E- Toxicité	233
9- Emplois	233
9-A- En pharmacie	233
9-A-1- Pour leurs propriétés physiologiques	233
9-A-2- Source de Matières Premières	233
9-A-3- Excipient	233
9-B- Dans l'industrie	233

9-B-1- Parfumerie et cosmétologie	234
9-B-2- Alimentation	234
LES DROGUES A HUILES ESSENTIELLES -MONOGRAPHIES.....	235
<i>Illiciacées</i>	235
• <i>Badianier de Chine, Illicium verum</i> Hook. f.....	235
• <i>Shikimi, Illicium anisatum</i> (I. religiosum, I. japonicum), <i>Illiciacées</i>	236
<i>Lauracées</i>	236
• <i>Camphrier du Japon, Cinnamomum camphora</i> = <i>Camphora officinarum</i> ,	236
• <i>Cannelier de Ceylan, Cinnamomum zeylanicum</i> Nees,	236
<i>Myristicacées</i>	237
• <i>Muscadier, Myristica fragrans</i> Houtt.,	237
<i>Rutacées</i> (= <i>Aurantiées</i>).....	237
• <i>Oranger amer</i> = <i>Bigaradier, Citrus aurantium</i> L., var. <i>amara</i> Link.....	237
• <i>Oranger doux, Citrus aurantium</i> , var. <i>dulcis</i>	237
• <i>Citronnier, Citrus limonum</i> L.= <i>Citrus medica</i>	237
• <i>Bergamotier, Citrus limetta</i> , var. <i>bergamia</i>	237
• <i>Rue fétide, Ruta graveolens</i> L.....	237
<i>Myrtacées</i>	237
• <i>Eucalyptus</i> ("gommier bleu"), <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	237
• <i>Niaouli, Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) S.T. Blake	237
• <i>Giroflier, Eugenia caryophyllata</i> = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry.....	238
<i>Apiacées (Ombellifères)</i>	238
• <i>Anis vert, Pimpinella anisum</i> L.....	238
• <i>Fenouil, Foeniculum vulgare</i> Miller	238
• <i>Persil, Petroselinum sativum</i> L.	238
• <i>Carvi, Carum carvi</i> L.	238
• <i>Cumin, Cuminum cyminum</i> L.	238
• <i>Coriandre, Coriandrum sativum</i> L.	238
<i>Verbénacées</i>	238
• <i>Verveine odorante, Lippia citriodora</i> H.B. et K.	238
<i>Lamiacées (ex Labiées)</i>	238
• <i>Lavande vraie, Lavandula vera</i> DC. ou <i>angustifolia</i> Miller.....	238
• <i>Lavande aspic, L. latifolia</i> (L.f.) Medikus ou <i>spica</i> auct., non L.).	239
• <i>Basilic, Ocimum basilicum</i> L.....	239
-Sauge officinale, <i>S. officinalis</i> L.....	239
-Sauge d'Espagne, <i>S. lavandulifolia</i> Vahl.....	239
-Sauge sclarée, <i>S. sclarea</i> L.	239
-M. poivrée, <i>Mentha x piperita</i> (Ph. F 11 ^{ème} Éd. = hybride <i>M. aquatica</i> L. et <i>M. spicata</i> L.)	239
-M. verte = M. crêpue = M. douce, <i>M. viridis</i> = <i>M. spicata</i> L.	240
-M. des champs, <i>M. arvensis</i> L.	240
-M. pouliot, <i>M. pulegium</i> L.	240
•Mélisse (citronnelle), <i>Melissa officinalis</i> L.	240
•Marjolaine, <i>Origanum majorana</i> L.....	240
•Origans : ou Marjolaine sauvage, <i>Origanum vulgare</i> L.	240
•Thyms : commun, <i>Thymus vulgaris</i> L.	240
•Serpent, <i>T. serpyllum</i> L.	240
•Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	240
•Hysope, <i>Hyssopus officinalis</i> L.	240
<i>Astéracées (ex Composées)</i>	241
• <i>Matricaire</i> = Camomille allemande, <i>Matricaria recutita</i>	241
•Camomille romaine, <i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	241
•Armoise, <i>Artemisia vulgaris</i> L.	241
•Absinthe, <i>Artemisia absinthium</i> L.	241
DROGUES A OLEORESINES	243
1-Définitions.....	243
2-Etat naturel	243
3-Emplois	243
DROGUES A OLEORESINES - MONOGRAPHIES	244
Pin maritime = P. des Landes, <i>P. pinaster</i> Aiton = <i>P. maritima</i> Lam.,.....	244
• <i>Pin Sylvestre, Pinus sylvestris</i> L., Pinacées	244
• <i>Cyprès (cônes), Cupressus sempervirens</i> L., Cupressacées.....	244
• <i>Genévrier, Juniperus communis</i> L., Cupressacées.....	244
• <i>Juniperus oxycedrus</i> L., Cupressacées	244
• <i>Sabine, Juniperus sabina</i> L., Cupressacées	244
DROGUES A IRIDOÏDES.....	245
1- Définition	245
2- État naturel – Répartition	245
3- Structures de base.....	245
4- Biogénèse	245
5- Caractérisation - Essais.....	246

6- Propriétés physiologiques - Emplois	247
DROGUES A IRIDOÏDES – MONOGRAPHIES	249
A) Valériane, <i>Valeriana officinalis</i> L., Valérianacées	249
B) Harpagophytum, <i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC ex Meissn., Pédaliaées	249
C - L'olivier, <i>Olea europaea</i> L., Oléacées	250
D) Gentiane jaune, <i>Gentiana lutea</i> L., Gentianacées	250
Ellébore blanc ou vératre, <i>Veratrum album</i> , Liliacées	251
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - GENERALITES.....	253
1- Définition	253
2- Etat naturel	253
3- Biogenèse	253
3-1. Rappels biogenèse de l'isoprène	253
3-2. Aspects particuliers aux pyréthrinoïdes	253
4- Préparation - Extraction	253
5- Propriétés physiologiques - Emplois	253
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - MONOGRAPHIE	255
Drogue à "pyréthres"	255
• Pyrétre de Dalmatie (Chrysanthème insecticide) <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> (Trev.) Vis. = <i>Tanacetum cinerariifolium</i> (Trev.) Schultz Bip., Astéracées (ex Composées)	255
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES	257
1- Définition - nomenclature	257
2- État Naturel	257
3- Structures	257
3-1. Biogenèse des sesquiterpènes	257
3-2. Les principaux squelettes	257
4- Extraction	257
5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes lactones	257
5-1. Principes "amers"	257
5-2. Pouvoir antiparasitaire et antihelminthique	257
5-3. Cytotoxicité et propriétés antinéoplasiques	257
5- Plantes toxiques à sesquiterpènes lactones	258
5-1. Sesquiterpènes lactones de pollens d'Ambroisies et allergies	258
Ambroisies, <i>Ambrosia maritima</i> L., <i>A. trifida</i> , <i>A. artemisiifolia</i> , Astéracées	258
Corroyère = Redoul, <i>Coriaria myrtifolia</i> (Bauhin) L., Coriariacées : (= Sumac de Montpellier)	258
6- Emplois	258
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES - MONOGRAPHIES	259
1- Arnousse annuelle, <i>Quinghao</i> , <i>Artemisia annua</i> L., Astéracées	259
2- Grande camomille, <i>Tanacetum parthenium</i> L., Schultz-Bip., Astéracées	260
3- Arnica, <i>Arnica montana</i> L., Astéracées	260
4- Aunée, <i>Inula helenium</i> (L.), Astéracées	260
DROGUES A DITERPENES - GENERALITES	263
1-Généralités - nomenclature	263
2-Etat Naturel	263
3-Structures - Biogenèse	263
3-1. Biogenèse des diterpènes	263
3-2. Cyclisation par hétrolyse du résidu pyrophosphate	263
3-3. Cyclisation par protonation	263
4. Propriétés pharmacologiques des taxanes d'intérêt	263
5. Emplois des taxanes	264
6. Plantes toxiques par la présence de diterpènes	264
DROGUES A DITERPENES - MONOGRAPHIES	265
Ifs, <i>Taxus</i> sp., Taxacées	265
If du Canada, <i>Taxus brevifolia</i> Nutt	265
If à baies, <i>Taxus baccata</i> L., (if européen)	266
Obtention du taxotère (Docétaxel®)	267
Autres plantes à composés diterpéniques	269
• <i>Grindelia robusta</i> Nutt., Astéracées	269
• Coléus, <i>Coleus forskohlii</i> (Willd.) Briq., Lamiacées	269
• Ballote fétide, <i>Ballota nigra</i> L., Lamiacées	269
• Stévia, <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni, Astéracées	269
Plantes à diterpènes toxiques	270
Lamiacées	270
• Germandrée petit-chêne, <i>Teucrium chamaedrys</i> L.,	270
Thyméléacées	270
<i>D. laureola</i> L., Laurier des bois	270
<i>D. mezereum</i> L., "bois gentil"	270
<i>D. gnidium</i> L., "garou"	270

Euphorbiacées.....	270
<i>Croton flavens</i> L.,	270
<i>Euphorbia lathyris</i> L., “épurge”	270
<i>Euphorbia verrucosa</i> L., “herbe aux verrues”	270
CATEGORIES D'AGENTS CHIMIQUES « CANCERIGENES »	271
1- Cancérogènes primaires	271
2- Secondaires ou « procancérogènes »	271
3- « Cocancérogènes ».....	272
LES HETEROSIDES (RAPPELS)	273
A- Définition	273
B- Nomenclature	273
C- Propriétés physicochimiques	274
D- Détermination de leur structure.....	274
E- Importance des hétérosides en thérapeutique	274
EXEMPLES D'HETEROSIDES.....	275
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES	276
1- Généralités.....	276
2- Localisation - Répartition dans le règne végétal.....	276
3- Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.).....	276
3-A- Les génines.....	276
3-A-1- Biogénèse du squelette	276
3-A-2- Caractéristiques structurales.....	277
3-A-3 Variations structurales	277
3-B- Les oses :	277
4- Relations Structure-Activité	278
5- Propriétés physico-chimiques - Extraction.....	278
6- Propriétés pharmaco-physiologiques	278
6-A- Sur la contractilité	278
6-B- Sur la conductibilité	278
6-C- Sur l'automaticité	278
6-D- Actions secondaires	279
6-E- Conséquences	279
6-F- Parmacocinétique.....	279
6-G-Métabolisme.....	279
6-H- Effets indésirables	279
6-H-1- digestifs :	279
6-H-2- neurologiques :	279
7- Caractérisation	280
7-A- Réactions colorées	280
7-A-1- des sucres	280
7-A-2- des génines	280
7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B)	280
7-C- C.C.M.	280
8- Dosages	280
8-A- Méthodes Physicochimiques	280
8-A-1- Colorimétrique	280
8-A-2- Densitométrique	280
8-A-3- Pondérale	280
8-B- Méthode biologique	280
9- Emplois	281
9-A- Formes d'utilisation	281
9-B- Indications thérapeutiques	281
9-C- Principe de la prescription	281
9-D- Précautions d'emploi/Contre-indications	281
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES -MONOGRAPHIES	283
• Digital pourpre : <i>Digitalis purpurea</i> L., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)	283
• Digital laineuse : <i>Digitalis lanata</i> Ehrh., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)	283
* DIGOXINE NATIVELLE	284
* HEMIGOXINE NATIVELLE	284
• La scille : <i>Drimia maritima</i> (L.) Stearn, (syn : <i>Urginea maritima</i> (L.) Baker, <i>Urginea pancratium</i> , <i>Urginea scilla</i> , <i>Scilla maritima</i>), Asparagacées (ex Liliacees)	285
• Les strophanthus : <i>S. gratus</i> (Wall. et Hook.) Franchet (<i>S. kombe</i>), Apocynacées	285
• <i>Les plantes toxiques à Hétérosides Cardiotoxiques</i>	286
• <i>Convallaria majalis</i> L., Asparagacées (ex Liliacées), Muguet	286
• <i>Helleborus niger</i> L., Renonculacées (Hellébore)	286
• <i>Nerium oleander</i> L., Apocynacées (Laurier-rose)	286
DROGUES A SAPONOSIDES	287
1- Généralités - Définition	287

2- Structure des saponosides (ou saponines)	287
2-A- Structure des génines	287
2-A-1- Saponosides stéroïdiques	287
2-A-1-a- hexacycliques à 27 carbones : « spirostaniques ».....	287
2-A-1-b- Biogenèse des Saponosides stéroïdiques	287
2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones)	288
2-A-2-a- Saponosides triterpéniques tétracycliques	288
2-A-2-b- Saponosides triterpéniques pentacycliques	288
2-A-2-c- Biogenèse des saponosides triterpéniques	288
2-B- Structure des sucres	289
2-C- Variations	289
3- Propriétés physico-chimiques des saponosides	289
4- Extraction, purification	289
5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques	290
6- Emplois des saponosides	290
6-A- en pharmacie	290
6-B- Extrapharmaceutiques	290
DROGUES A SAPONOSIDES - MONOGRAPHIES.....	291
1- Drogues à saponosides triterpéniques à 5 cycles	291
La Réglisse, <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., Fabacées	291
Le Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> L., Hippocastanacées	292
Hydrocotyle, <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban, Apiacées (ex Ombellifères) (plante)	292
* <i>Polygala</i> de Virginie, <i>Polygala senega</i> L., Polygalacées	292
*Lierre, <i>Hedera helix</i> , Araliacées	292
*Saponaire, <i>Saponaria officinalis</i> L., Caryophyllacées	292
* Ficaire, <i>Ficaria ranunculoides</i> Roth., Renonculacées	292
2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles	293
Le Ginseng, <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, (sp.), Araliacées	293
Eleuthérocoque, <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim., Araliacées	293
3- Drogues à saponosides stéroïdiques	295
• Le petit houx, <i>Ruscus aculeatus</i> L., Liliacées (rhizome)	295
4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes	295
4-A- La diosgénine comme matière première	295
D. <i>composita</i>	295
D. <i>floribunda</i>	295
D. <i>spiculiflora</i>	295
D. <i>mexicana</i>	295
4-B- Hecogénine comme matière première	295
Les <i>Agaves</i> , <i>Agave sisalana</i> Perr., Amaryllidacées (Sisal)	295
4-C- Stigmastérol + sitostérol comme matières premières	296
Le <i>Soja</i> , <i>Glycine soja</i> Siebold et Zucc. = <i>Soja hispida</i> , Fabacées, Papilionacées	296
Le Pin maritime, <i>Pinus pinaster</i> Aiton, Abiétagées	296
4-D- Alcaloïdes stéroïdiques comme matières premières	296
<i>Solanum aviculare</i> Forst., Solanacées (feuilles);	296
<i>Solanum laciniatum</i> Ait., Solanacées (fruit);	296
<i>Solanum khasianum</i> Clarke, Solanacées (fruit).	296
4-E- Acides biliaires comme matières premières	296
4-F- graisses : cholestérol (27 C) comme matières premières	296
5- Plantes à saponosides toxiques	296
Les baies du Lierre, <i>Hedera helix</i> , Araliacées	296
Fruits du Tamier, <i>Tamus communis</i> , Dioscoréacées	296
Fruits du Phytolaque, <i>Phytolacca decandra</i> , Phytolaccacées	296
Fruits du Sceau de Salomon, <i>Polygonatum vulgare</i> , Liliacées	297
Fruits du Camérisier (Chèvrefeuille), <i>Lonicera etrusca</i> Santi, Caprifoliacées	297
Morelle douce-amère : <i>Solanum dulcamara</i> L., Solanacées	297
Morelle noire : <i>Solanum nigrum</i> L., Solanacées	297
Pommier d'amour : <i>Solanum pseudocapsicum</i> L., Solanacées	297
LES DROGUES A GLUCIDES	299
I- Les OSes	299
I-A-Nature	299
I-B- Propriétés physicochimiques	299
I-B-1- dues aux carbones asymétriques	299
I-B-2- dues aux hydroxyles	299
I-B-3- dues aux carbonyles	299
I-B-4- Conformations, isoméries, anomérie, mutarotation	299
I-C- Principaux Oses	300
I-C-1- Pentoses	300
I-C-2- Hexoses	300
I-C-3- Désoxysucres	300
I-C-4- Aminosucres	300

I-D- Dérivés des oses.....	301
I-D-1- Acides uroniques (oxydation).....	301
I-D-2- Polyols = "itolis" (réduction)	301
I-D-3- Dérivé des itols	301
I-E- Extraction, Caractérisation, Dosage.....	301
I-E-1- Extraction	301
I-E-2- Caractérisation	301
I-E-3- Dosage	301
I-F- Usages pharmaceutiques	301
I-F-1- Hexoses	302
le D-Glucose = dextrose (Ph.Fr).....	302
le Galactose (Ph.Fr)	302
le D-Fructose = lévulose	302
I-F-2- Itols	302
le D-mannitol (E421).....	302
le D-sorbitol (= D-glucitol) (E420).....	302
I-F-3- Dérivé des itols	303
La Vitamine C (= acide ascorbique)	303
I-F-4- Dérivé aminés	303
La D-glucosamine	303
II- Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes)	306
II-1- Diholosides.....	306
II-1-A- Diholosides homogènes	306
II-1-B- Diholosides hétérogènes	306
II-2- Oligoholosides (= oligosides)	307
II-3- Polyholosides (= polyosides)	307
II-3-A- Polyosides homogènes	307
II-3-A-1- Polyosides homogènes Neutres	307
II-3-A-2. Polyosides homogènes acides	309
II-3-B- Polyosides hétérogènes	309
II-3-B-1- Polyosides hétérogènes extraits des Algues	309
Caractérisation de la SAM alginate de Na	310
II-3-B-2- Polyosides hétérogènes extraits des Plantes Supérieures.....	315
DROGUES A LIPIDES (HUILES FIXES)	323
1- Définition - Généralités	323
2- Etat Naturel – Localisation.....	323
3- Structure des triglycérides (esters du glycérol et d'Ac. Gras)	323
3-a- nature des A.G. :	323
3-a-1 A.G. saturés: de C ₆ à C ₂₂	323
3-a-2 A.G. insaturés : en C ₁₈ majoritaires.....	323
3-a-3 A.G. alicycliques :	324
3-B- Structure des esters du glycérol.....	324
3-B-1- Les triglycérides	324
3-B-2- Les phospholipides	324
4- propriétés physicochimiques.....	324
4-a- Des triglycérides	324
4-b- Des A.G.	325
5- Obtention des huiles végétales.....	325
5-a- Extraction	325
5-b- Opérations de raffinage	325
5-c- Les tourteaux	325
6- Essais et contrôles	325
6-a- sur les Drogues à huiles végétales.....	325
6-b- sur les huiles "fixes"	326
7- Biogenèse chez les végétaux et importance pour les animaux	326
8- Emplois	327
DROGUES A HUILES FIXES - MONOGRAPHIES	329
1-Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique.....	329
1-A- à la Ph. Eur., 8 ^{eme} Éd.....	329
1-B - Huiles de « Flacourtiacées » antilépreuses (Achariacées)	331
2-Les dérivés des huiles à intérêt thérapeutique.....	331
2-A- Les plantes à Acides gras polyinsaturés (« Vit. F »).....	331
Lin, <i>Linum usitatissimum</i> L., Linacées	331
Pavot oeillette, <i>Papaver somniferum</i> var. <i>nigrum</i>	331
2-B- Les plantes à Insaponifiables	331
2-C- Les Excipients	332
2-C-1- huileux	332
Huile d'Arachide (cacahuète), <i>Arachis hypogea</i> L., Fabacées.....	332

Huile d'Olive, <i>Olea europaea</i> , Oléacées	332
2-C-2- solides pour suppositoires	332
Beurre de cacao, <i>Cacaoyer, Theobroma cacao</i> , Malvacées (ex Sterculiacées)	332
Le Coprah (du Cocotier), <i>Cocos nucifera</i> , Arécacées.....	332
2-C-3- émulsifiants	332
Lécithines de Soja, <i>Glycine max</i> (L.) Merr. ou <i>Glycine soja</i> Sieb. et Zucc. Fabacées	332
Stéarates et oléates de sorbitanes, → Tween® et Spans®.....	332
2-C-4- émulsions lipidiques pour voie parentérale	332
Huiles de Soja et de Coton, <i>Gossypium herbaceum</i> , Malvacées	332
2-D- Les Huiles en dermatopharmacie et cosmétologie	332
2-D-1- Huile d'Amande douce	332
Amandier, <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var <i>dulcis</i>	332
2-D-2- Huile de noyaux (Ph. F., X éd.) <i>Prunus</i> sp	332
<i>P. persica</i> (pécher), <i>P. domestica</i> (prunier), Rosacées	332
<i>P. cerasus</i> (cerisier), <i>P. armeniaca</i> (abricotier), Rosacées	332
2-D-3- Huile de noisette.....	333
Noisettier, <i>Corylus avellana</i> , Corylacées	333
3- <i>Les huiles (fixes) à usage alimentaire principal</i>	333
3-A- Remarques préliminaires	333
3-B- Notion d'Acides Gras Essentiels = A.G.E.....	334
3-C- Acides Gras et peroxydation	335
3-D- Les plantes sources d'A.G.E	336
3-D-1- GLA :	336
Onagre, <i>Oenothera biennis</i> , L., Onagracées	336
Bourrache, <i>Borago officinalis</i> , Boraginacées	336
3-D-2- LA et ALA : Huile alimentaires "d'assaisonnement"	336
Huile de Colza, Colza, <i>Brassica napus</i> , L. Brassicacées	336
3-D-3- LA et ALA : Huiles alimentaires de "friture"	337
Huile d'olive, <i>Olea europaea</i> L., Oléacées,	337
Huile d'Arachide <i>Arachis hypogaea</i> L., Fabacées	337
Huile de Tournesol, <i>Helianthus annuus</i> , L. Asteracées (ex Composées)	337
3-D-5- Huiles alimentaires "concrètes"	337
Huile de Coprah, <i>Cocotier</i> (voir ci-dessus)	337
Huile de palme, Palmier, <i>Elaeis guineensis</i> , Arécacées (ex Palmiers).....	337
Huile de sésame, <i>Sesamum indicum</i> , Pédaliacées	337
Beurre de Karité, <i>Vitellaria paradoxa</i> Gaertner f. (<i>Butyrospermum parkii</i> Kotschy), Sapotacées	337
Graisses et Alimentation – conseils diététiques	337
3-E- Les A.G. et les antioxydants.....	338
3-E-1- Additifs alimentaires.....	338
4- <i>Les Drogues à huiles à usage industriel</i>	339

Pharmacognosie

Générale



Définitions
Historique
Législation
Terminologie
Sites Internet®

1- Généralités

1-A- Définition :

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

Multidisciplinaire, au carrefour des disciplines pharmaceutiques, elle étudie les matières premières d'origine naturelle végétale ayant un intérêt médical, les SAM des plantes :

- **Plante** : définir identité, morphologie, origine, modes de production et leur influence sur la composition chimique.
- **SAM** d'origine naturelle : propriétés physico-chimiques = stabilité, solubilité, extractibilité (**VASAM** en **DFGSP2**, 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 :

SCC : Cours UE13 du DFGSP3

- ≠ 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, ...

SCC : T.P. de Pharmacognosie : la « **chaîne du médicament** »

Options :

- DFGSP2 : **UE optionnelle** (*La Chimie du vivant : un outil indispensable pour la conception du médicament*).

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

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

* Master 2 (bac + 5).

* Doctorat d'Université (bac + 8).

1-C- Lexique-glossaire :

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

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 : <ul style="list-style-type: none"> - par diminution des sécrétions intestinales. - par diminution de la motricité intestinale.
Antihémorragique	Substance qui arrête les hémorragies <ul style="list-style-type: none"> - par vasoconstriction. - par coagulation sanguine.
Antipyrrétique	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 tonicardiaque.
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>emmene</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>ókus</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 spastique.
Tænifuge	Vermifuge employé contre les ténias.
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

Voir aussi Cours VASAM UE3, p. 10.

1-D-1 - Ouvrages généraux

Précis de Matière Médicale : R.R. PARIS, H. MOYSE

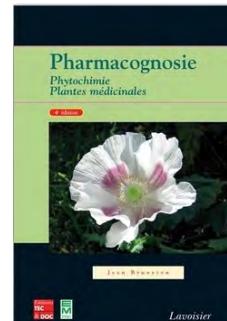
(en 3 tomes : I : 1976, II : 1967, III : 1971)

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)

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)

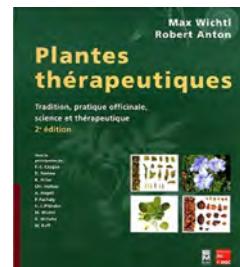
La Médecine par les Plantes à travers les âges : L. GIRRE (1981)

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

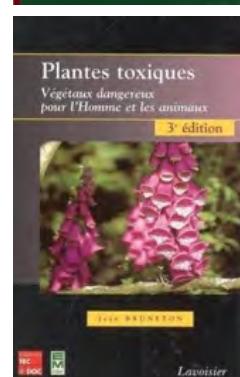
Plantes agressives et poisons végétaux : P. DELAVEAU (1974)

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)

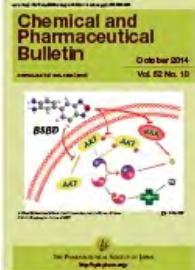
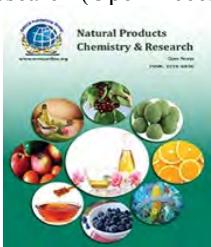
Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux (3^{ème} édition) : J. BRUNETON, Lavoisier (2005)



1-D-4 - Revues Scientifiques Spécialisées

Il s'agit des revues (Journaux) qui traitent de l'isolement, de la caractérisation et de la mise en évidence des activités biologiques, voire pharmacologiques, de Produits Naturels, qui sont tels, qu'ils présentent un intérêt comme nouveau PA, ou qui peuvent servir de modèle ou de « matière première » pour l'élaboration de dérivés plus actifs, moins toxiques... En ce qui concerne les PA d'origine végétale, les principales revues sont :

<i>Planta Medica</i> (6 n°/an, Allemagne) 	<i>Phytochemistry</i> (12 n°/an, PSE and PSNA) 	<i>Fitoterapia</i> (9 n°/an, Italie)
--	---	---

<p><i>J Pharm Sci</i> (12 n°/an, American Pharmacists Association)</p> 	<p><i>J Nat Prod</i> (12 n°/an, ex <i>Lloydia</i> ; ACS)</p> 	<p><i>Chem Pharm Bull</i> (12 n°/an, Ph Soc Japan)</p> 
<p>Natural Products Chemistry & Research (Open Access)</p> 	<p><i>Journal de Pharmacie de Belgique</i></p>	

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

Cet historique de la découverte du contenu des plantes en SAM, est utile pour comprendre comment ont été posés progressivement les grands principes qui ont rationalisé leur utilisation « médicale » par l'homme, pour leurs SAM. On distingue 2 périodes.

2-A- Période empirique

≈ 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.

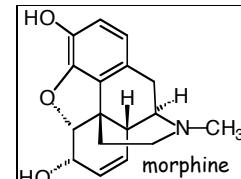
Moyen-âge : médicaments minéraux ; période de l'alchimie ! On recherche l'or et la « pierre philosophale ». La magie (charlatanisme) fait subir à la médecine un temps d'arrêt considérable, malgré des « épidémies » terribles (peste noire).

≈ 1530 ap JC **Paracelse** (1493-1541) : voir cours VASAM, p. 3.

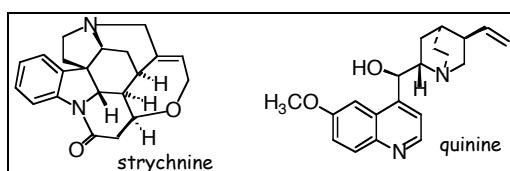
C'est le père de la **Théorie des Signatures** :

2-B- Période scientifique (isolement et caractérisation des PA)

≈ 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). Ils découvrirent la **strychnine** (1818), la **quinine** (1820) et la **caféine**, et mirent au point un procédé de fabrication du sulfate de quinine (voir p. 130).



≈ 1830 ap JC **LEROUX** (1830). **ROBIQUET** (1830). **NATIVELLE** (1868).

salicin (1830)	amygdaline (1830)	digitaline (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	Thébaine	Pelletier & Dumas
1842	Théobromine	Woskresenky
1848	Papavérine	Merck
1860	Cocaïne	Niemann

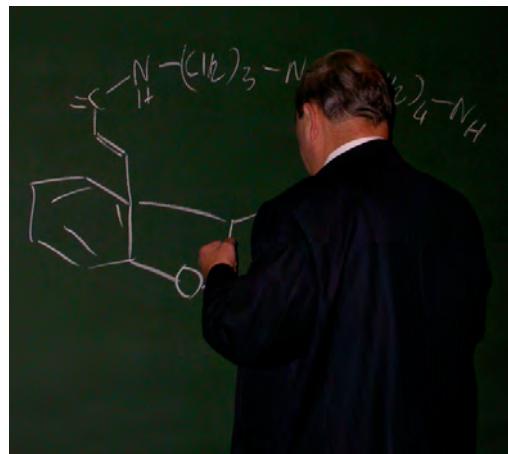
≈ 1870
ap JC

Claude BERNARD (1813-1878) : voir cours VASAM, p. 3.

≈ 2000
ap JC

De nos jours : on doit au Pr. Pierre POTIER (Pharmacien, ICSN, Gif sur Yvette (entré dans le « magasin du Père Bon Dieu », le 3 février 2006), quelques unes des SAM modernes les plus efficaces de la thérapeutique anticancéreuse :

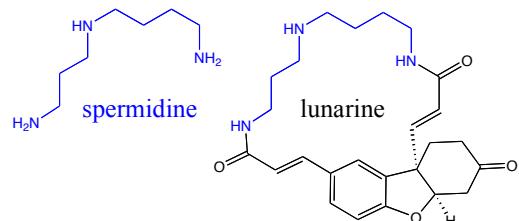
- Taxotère® (If européen ou if à baies, *Taxus baccata*, Taxacées)
- Navelbine® (Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, Apocynacées)



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



3- Terminologie

3-A- Plantes médicinales

voir cours VASAM, p. 3 et 4.

3-B- Drogues végétales

voir cours VASAM, p. 4.

3-C- SAM

voir cours VASAM, p. 4.

3-D- Autres définitions

Voir cours VASAM p. 4 et 5

- Les **médicaments à base de plantes**
- Les **drogues végétales**
- Les **préparations à base de drogue(s) végétale(s)**
- Les **constituants à effet thérapeutique**
- Les **matières premières** sont les produits (SAM, 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) **chimintaxonomique** : 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.



crédit : B. David, Lab. PF

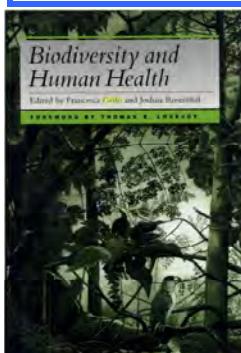
4) le hasard ...! : certainement plus mal considéré qu'il ne devrait l'être. Sans le hasard, la découverte de la pénicilline (A. FLEMING, suite à une pollution par *P. notatum*), ou des « anti-leucémiques » majeurs du *Catharanthus roseus*, dont les extraits induisaient une chute conséquente du nombre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

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%

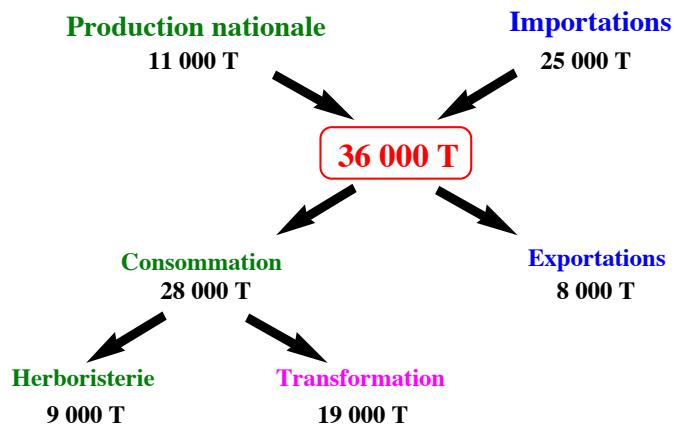


Données tirées de : F. GRIFO et J. ROSENTHAL, *The origins of Prescription Drugs, in Biodiversity & Human Health, Island Press 1997. IMS America, Top 150 "Prescription Drugs" = 99 molécules*

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 : \pm 2 500 T
 Produits transformés (opium, extraits alc., hétérosides) : \pm **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

Voir cours VASAM du DFGSP2.

8-A- Récolte

- a) organe = la drogue.
- b) époque = stade végétatif optimal.

8-B- Conservation

- a) dessication.
- b) stabilisation.
- 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,...). Péremption d'un an maximum (le plus souvent).

8-C- Contrôles

- a) identité.
- b) pureté.
- c) activité.

8-D- Normalisation

- a) Essais botaniques.
- b) Essais physicochimiques.
- c) Essais biologiques.

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"

Voir cours VASAM UE3 du DFGSP2.

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

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

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

- 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 SAM

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 ...

Les « médicaments à base de plantes » sont des « médicaments »

Les **médicaments à base de plantes** répondent à la définition de l'article L. 511 du Code de la Santé Publique (C.S.P.), et relèvent donc de la **réglementation générale du médicament**.

À ce titre, conformément à l'article L. 601 du C.S.P., toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament à base de plantes fabriqué industriellement, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, d'une **autorisation de mise sur le marché (A.M.M.)**, obtenue sur la base d'un dossier répondant aux dispositions des articles R. 5128 à R. 5136 du C.S.P. L'objectif du dossier d'AMM "plantes" est de garantir la **conformité, la sécurité, l'innocuité et la qualité**.

Pour les médicaments à base de plantes dont l'usage médical est bien établi, la demande d'A.M.M peut être faite sur la base d'un **dossier "abrégé"**, exempt de tout ou partie des essais pharmaco-toxico-cliniques, conformément à l'article R. 5133 du C.S.P.

- 1986** 1) B.O. n° 86/20 bis d'août **1986** étend à 112 plantes l'A.M.M. "abrégée" ;
1990 2) B.O. n° 90/22 bis de **1990** étend à **174 plantes de demande d'A.M.M. "abrégée"**.
1998 3) En **1998**, a été publié un avis sur les « Médicaments à base de plantes » (*Les Cahiers de l'Agence, 1998*) ; il s'agit d'une note explicative qui a pour objectif d'aider les demandeurs dans l'élaboration de leurs dossiers d'AMM. Il comporte une liste de **196 plantes médicinales** qui appartiennent toutes à la Pharmacopée Française 11^{ème} édition, avec **47 indications thérapeutiques** (29 par voie orale et 18 en usage local). C'est le document de référence. Elle se présente sous forme de tableaux et structurée en 2 parties :
- **Liste A** : "Plantes médicinales utilisées traditionnellement" ..., et
 - **Liste B** : "Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu".

Pour chaque plante médicinale, il est précisé le nom français de la plante, le nom scientifique actuellement admis, la famille botanique, la partie utilisée et, dans le cas de la **liste B**, la ou les parties de la plante connues pour leur **toxicité**.

Cette liste sera mise à jour au fur et à mesure de l'évolution des textes réglementaires ou des connaissances scientifiques concernant le médicament à base de plantes. Mais, la tendance est à la « simplification », dans un sens évident :

2005 À partir de 2005, la **liste A** indique **326 plantes médicinales au lieu de 454** précédemment. La **liste B** en comprend **113 au lieu de 79**.

Des plantes ont donc été retirées en 2005, pour les motifs suivants :

- **usage désuet**,
- **indications cosmétiques ou alimentaires exclusives**,
- **but autre que thérapeutique (excipient, colorant, aromatisant...)**.

La vente libre au détail, et le « monopole »

Selon l'article L.4211-1 5° du Code de la Santé Publique, « **est réservée aux pharmaciens, la vente au détail des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée, sous réserve des dérogations établies par décrets** ». Jusqu'en 2008, il existait 2 dérogations mineures :

1- Droit des herboristes :

La loi du 11/09/1941 + ordonnance du 23/05/1945 suppriment le diplôme. Leur vie durant, ils ont le droit d'exercer leur profession. Ce droit est limité par :

- a. Interdiction de vendre au public des **plantes non acclimatées ou non indigènes** (ex : Boldo, Chili).

- b. Interdiction de vendre des **plantes inscrites à l'une ou l'autre liste** des substances vénéneuses (dangereuses, toxiques ou stupéfiantes).
- c. Interdiction de vendre des **mélanges de plantes préparés à l'avance**, sauf pour les espèces appéritives, stomachiques, digestives, rafraîchissantes, pectorales ou vulnéraires.

2- Les plantes en vente libre :

- 1941** • La loi du 21 juin 1941 avait libéré **5 plantes** du monopole : camomille, menthe, oranger, tilleul, verveine (surlignées en **jaune** dans le tableau qui suit).
- 1979** • Depuis le 15/06/1979, un décret a étendu cette liste de 29 plantes (voir tableau ci-dessous), soit au total, **34 plantes** qui échappent au monopole. Le décret ajoute que les 5 plantes libérées en 1941 (en **jaune**), peuvent être librement **vendues en mélange**.
- 1986** • Depuis 1986, 2 plantes supplémentaires de cette liste (cynorrhodon et hibiscus) peuvent librement être vendues en **mélange** (en **bleu**).

Liste des 34 Plantes médicinales en vente libre
(Décret du 15 juin 1979)

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Drogue
1	Bardane	<i>Lappa major</i>	Composées	racine
2	Bouillon blanc	<i>Verbascum thapsus</i>	Scrofulariacées	fleurs
3	Bourgeons de Pin	<i>Pinus sylvestris</i>	Conifères	
4	Bourrache	<i>Borago officinalis</i>	Borraginacées	fleurs
5	Bruyère	<i>Erica vulgaris</i>	Ericacées	fleurs
6	Camomille	<i>Anthemis nobilis</i>	Composées	fleurs
7	Chiendent	<i>Agropyrum repens</i>	Graminées	rhizome
8	Cynorrhodon (Eglantier)	<i>Rosa canina</i>	Rosacées	“pseudo fruit”
9	Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i>	Myrtacées	feuille
10	Frêne	<i>Fraxinus excelsior</i>	Oléacées	feuille
11	Gentiane	<i>Gentiana lutea</i>	Gentianacées	racine
12	Guimauve	<i>Althaea officinalis</i>	Malvacées	racine-fleur
13	Hibiscus (Karkadé)	<i>Hibiscus subdariffa</i>	Malvacées	fleur
14	Houblon	<i>Humulus lupulus</i>	Urticacées-Cannabinées	cône : infl. femelle
15	Lavande	<i>Lavandula vera</i>	Labiées	fleurs
16	Lierre terrestre	<i>Glechoma hederacea</i>	Labiées	plante
17	Matricaire	<i>Matricaria chamomilla</i>	Composées	fleurs
18	Mauve	<i>Malva sylvestris</i>	Malvacées	fleurs
19	Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>	Labiées	feuille
20	Menthe poivrée	<i>Mentha piperita</i>	Labiées	feuille
21	Ményanthe (trèfle d'eau)	<i>Menyanthes trifoliata</i>	Gentianacées	feuille
22	Olivier	<i>Olea europea</i>	Oléacées	feuille
23	Oranger amer	<i>Citrus aurantium (v. amara)</i>	Rutacées	feuille, fleurs
24	Ortie blanche (Lamier blanc)	<i>Lamium album</i>	Labiées	plante, fleurs
25	Pariétaire	<i>Parietaria officinalis var. arvensis</i>	Urticacées	plante
26	Pensée sauvage	<i>Viola tricolor var. arvensis</i>	Violacées	fleurs
27	Pétales de rose	<i>Rosa centifolia</i> <i>Rosa gallica</i>	Rosacées	
28	Queues de Cerise	<i>Prunus cerasus</i>	Rosacées	
29	Reine des Prés (Ulmaire)	<i>Spiraea ulmaria</i>	Rosacées	fleurs, plante
30	Feuilles de Ronces	<i>Rubus fruticosus</i>	Rosacées	
31	Sureau	<i>Sambucus nigra</i>	Caprifoliacées	écorce, fleurs, fruit
32	Tilleul	<i>Tilia cordata</i>	Tiliacées	inflorescence
33	Verveine	<i>Lippia citriodora</i>	Verbénacées	feuille

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Drogue
34	Violette	<i>Viola odorata</i>	Violacées	fleurs

2006

- Un arrêté du 2 octobre 2006 a inscrit les **compléments alimentaires** parmi les marchandises dont les pharmaciens pouvaient faire le commerce dans leur officine.

2008

- Un nouveau texte en date du 22 août 2008 (**Décret no 2008-839**) indique que les **compléments alimentaires qui contiennent des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée** et d'emploi autorisé en application du décret n° 2006-352, peuvent être vendues par des personnes autres que les pharmaciens, sauf si ce sont des plantes inscrites sur la liste IV.7.B (voir liste ci-dessous).

2008

- Un autre **décret du 22 août 2008**, relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée, modifie l'article D. 4211-11 du code de la santé publique.

Article 1

L'article D. 4211-11 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes : « Art.D. 4211-11.

— Les plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée qui figurent dans la liste suivante peuvent, sous la forme que la liste précise, être vendues par des personnes autres que les pharmaciens : il fixe la liste des **plantes médicinales dont la vente est autorisée hors du monopole pharmaceutique**. Cette liste comporte actuellement **148 plantes vendues en l'état** ou même, pour quelques unes, sous la forme **d'extraits**.

Liste des 148 Plantes Médicinales en vente libre

(Décret du 22 août 2008)

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Drogue	forme
1	Acacia à gomme.	Acacia senegal (L.) Willd. et autres espèces d'acacias d'origine africaine.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme arabique.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
2	Ache des marais.	Apium graveolens L.	Apiaceae	Souche radicante.	En l'état En poudre
3	Achillée millefeuille. Millefeuille.	Achillea millefolium L.	Asteraceae	Sommité fleurie.	En l'état
4	Agar-agar.	Gelidium sp., Euchema sp., Gracilaria sp.	Rhodophyceae	Mucilage = gélose.	En l'état En poudre
5	Ail.	Allium sativum L.	Liliaceae	Bulbe.	En l'état En poudre
6	Airelle myrtille. Voir Myrtille.				
7	Ajowan.	Carum copticum Benth. et Hook. f. (= Psychotis ajowan DC.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
8	Alchémille.	Alchemilla vulgaris L. (sensu latiore).	Rosaceae	Partie aérienne.	En l'état
9	Alkékenge. Coqueret.	Physalis alkekengi L.	Solanaceae	Fruit.	En l'état
10	Alliaire.	Sisymbrium alliaria Scop.	Brassicaceae	Plante entière.	En l'état En poudre
11	Aloès des Barbades.	Aloe barbadensis Mill. (= Aloe vera L.).	Liliaceae	Mucilage.	En l'état En poudre
12	Amandier doux.	Prunus dulcis (Mill.) D. Webb var. dulcis.	Rosaceae	Graine, graine mondée.	En l'état En poudre
13	Ambrette.	Hibiscus abelmoschus L.	Malvaceae	Graine.	En l'état En poudre
14	Aneth.	Anethum graveolens L. (= Peucedanum graveolens Benth. et Hook.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état. En poudre
15	Aneth fenouil. Voir Fenouil doux.				
16	Angélique. Angélique officinale.	Angelica archangelica L. (= Archangelica officinalis Hoffm.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
17	Anis. Anis vert.	Pimpinella anisum L.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
18	Anis étoilé. Voir Badianier de Chine.				
19	Ascophyllum.	Ascophyllum nodosum Le Jol.	Phaeophyceae	Thalle.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
20	Aspérule odorante.	Galium odoratum (L.) Scop. (= Asperula odorata L.).	Rubiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
21	Aspic. Lavande aspic.	Lavandula latifolia (L. f.) Medik.	Lamiaceae	Sommité fleurie.	En l'état
22	Astragale à gomme. Gomme adragante.	Astragalus gummifer (Labill.) et certaines espèces du genre Astragalus d'Asie occidentale.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme adragante.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
23	Aubépine. Epine blanche.	Crataegus laevigata (Poir.) DC., C. monogyna Jacq. (Lindm.) (= C. oxyacanthoides Thunb.).	Rosaceae	Fruit.	En l'état
24	Aunée. Aunée officinale.	Inula helenium L.	Asteraceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
25	Avoine.	Avena sativa L.	Poaceae	Fruit.	En l'état En poudre
26	Badianier de Chine. Anis étoilé. Badiane de Chine.	Illicium verum Hook. f.	Magnoliaceae	Fruit = badiane de Chine ou anis étoilé.	En l'état, non fragmenté

Pharmacognosie Générale - Liste des Plantes médicinales en vente libre

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Droge	forme
27	Balsamite odorante. Menthe coq.	Balsamita major Desf. (= Chrysanthemum balsamita [L.] Baill.).	Asteraceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
28	Bardane (grande).	Arctium lappa L. (= A. majus [Gaertn.] Bernh.) (= Lappa major Gaertn.).	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état
29	Basilic. Basilic doux.	Ocimum basilicum L..	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
30	Baumier de Copahu. Baume de Copahu.	Copaifera officinalis L., C. guyanensis Desf., C. lansdorffii Desf.	Fabaceae	Oléo-résine dite « baume de copahu ».	En l'état
31	Bétoine.	Stachys officinalis (L.) Trevis. (= Betonica officinalis L.).	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
32	Bigaradier. Voir Oranger amer.				
33	Blé.	Triticum aestivum L. et cultivars (= T. vulgare Host) (= T. sativum Lam.).	Poaceae	Son.	En l'état En poudre
34	Bouillon blanc.	Verbascum thapsus L., V. densiflorum Bertol. (= V. thapsiforme Schrad.), V. phlomoides L..	Scrophulariaceae	Corolle mondée.	En l'état
35	Bourrache.	Borago officinalis L..	Boraginaceae	Fleur.	En l'état
36	Bruyère cendrée.	Erica cinerea L..	Ericaceae	Fleur.	En l'état
37	Camomille allemande. Voir Matricaire.				
38	Camomille romaine.	Chamaemelum nobile (L.) All. (= Anthemis nobilis L.).	Asteraceae	Capitule.	En l'état
39	Camomille vulgaire. Voir Matricaire.				
40	Canéfier.	Cassia fistula L..	Fabaceae	Pulpe de fruit.	En l'état
41	Cannelier de Ceylan. Cannelle de Ceylan.	Cinnamomum zeylanicum Nees.	Lauraceae	Ecorce de tige racée = cannelle de Ceylan.	En l'état En poudre
42	Cannelier de Chine. Cannelle de Chine.	Cinnamomum aromaticum Nees, C. cassia Nees ex Blume.	Lauraceae	Ecorce de tige = cannelle de Chine.	En l'état En poudre
43	Capucine.	Tropaeolum majus L..	Tropaeolaceae	Feuille.	En l'état
44	Cardamome.	Elettaria cardamomum (L.) Maton.	Zingiberaceae	Fruit.	En l'état En poudre
45	Caroubier. Gomme caroube.	Ceratonia siliqua L..	Fabaceae	Graine mondée = gomme caroube.	En l'état En poudre
46	Carragaheen. Mousse d'Irlande.	Chondrus crispus Lingby.	Gigartinaceae	Thalle.	En l'état
47	Carthame.	Carthamus tinctorius L..	Asteraceae	Fleur.	En l'état
48	Carvi. Cumin des prés.	Carum carvi L..	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
49	Cassissier. Groseiller noir.	Ribes nigrum L..	Grossulariaceae	Feuille, fruit.	En l'état
50	Centaurée (petite).	Centaurium erythraea Raf. (= Erythraea centaurium [L.] Persoon) (= C. minus Moench) (= C. umbellatum Gilib.).	Gentianaceae	Sommité fleurie.	En l'état
51	Cerisier griottier. Voir Griottier.				
52	Chicorée.	Cichorium intybus L..	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état
53	Chiendent (gros). Chiendent pied de poule.	Cynodon dactylon (L.) Pers..	Poaceae	Rhizome.	En l'état
54	Chiendent. Chiendent (petit).	Elytrigia repens [L.] Desv. ex Nevski (= Agropyron repens [L.] Beauv.) (= Elymus repens [L.] Gougl.).	Poaceae	Rhizome.	En l'état
55	Citronnelles.	Cymbopogon sp..	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
56	Citrouille. Voir Courge citrouille.				
57	Clou de girofle. Voir Giroflier.				
58	Cochléaire.	Cochlearia officinalis L..	Brassicaceae	Feuille.	En l'état
59	Colatier. Voir Kolatier.				
60	Coquelicot.	Papaver rhoeas L., P. dubium L..	Papaveraceae	Pétale.	En l'état
61	Coqueret. Voir Alkékenge.				
62	Coriandre.	Coriandrum sativum L..	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
63	Courge citrouille. Citrouille.	Cucurbita pepo L..	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
64	Courge. Potiron.	Cucurbita maxima Lam..	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
65	Criste marine. Perce-pierre.	Crithmum maritimum L..	Apiaceae	Partie aérienne.	En l'état
66	Cumin des prés. Voir Carvi.				
67	Curcuma long.	Curcuma domestica Vahl (= C. longa L.).	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
68	Cyamopsis. Gomme guar. Guar.	Cyamopsis tetragonolobus (L.) Taub..	Fabaceae	Graine mondée = gomme guar.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
69	Eglantier. Cynorrhodon. Rosier sauvage.	Rosa canina L., R. pendulina L. et autres espèces de Rosa.	Rosaceae	Pseudo-fruit = cynorrhodon.	En l'état
70	Eleuthérocoque.	Eleutherococcus senticosus Maxim..	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état
71	Estragon.	Artemisia dracunculus L..	Asteraceae	Partie aérienne.	En l'état En poudre
72	Eucalyptus. Eucalyptus globuleux.	Eucalyptus globulus Labill..	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
73	Fenouil amer.	Foeniculum vulgare Mill. var. vulgare.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
74	Fenouil doux. Aneth fenouil.	Foeniculum vulgare Mill. var. dulcis.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
75	Fenugrec.	Trigonella foenum-graecum L..	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre
76	Févier. Voir Gléditschia.				

Pharmacognosie Générale - Liste des Plantes médicinales en vente libre

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Droge	forme
77	Figuier.	<i>Ficus carica</i> L.	Moraceae	Pseudo-fruit.	En l'état
78	Frêne.	<i>Fraxinus excelsior</i> L., <i>F. oxyphylla</i> M. Bieb.	Oleaceae	Feuille.	En l'état
79	Frêne à manne.	<i>Fraxinus ornus</i> L.	Oleaceae	Suc épaissi dit « manne ».	En l'état En poudre
80	Fucus.	<i>Fucus serratus</i> L., <i>F. vesiculosus</i> L.	Fucaceae	Thalle.	En l'état En poudre
81	Galanga (grand).	<i>Alpinia galanga</i> (L.) Willd.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
82	Galanga (petit).	<i>Alpinia officinarum</i> Hance.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
83	Genévrier. Genièvre.	<i>Juniperus communis</i> L.	Cupressaceae	Cône femelle dit « baie de genièvre ».	En l'état
84	Gentiane. Gentiane jaune.	<i>Gentiana lutea</i> L.	Gentianaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
85	Gingembre.	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
86	Ginseng. Panax de Chine.	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer (= <i>Aralia quinquefolia</i> Decne. et Planch.).	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
87	Giroflier.	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry (= <i>Eugenia caryophyllus</i> (Sprengel) Bull. et Harr.).	Myrtaceae	Bouton floral = clou de girofle.	En l'état En poudre
88	Gléditschia. Févier.	<i>Gleditschia triacanthos</i> L., <i>G. ferox</i> Desf.	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
89	Gomme adragante. Voir Astragale à gomme.				
90	Gomme arabique. Voir Acacia à gomme.				
91	Gomme caroube. Voir Caroubier.				
92	Gomme de sterculia. Voir Sterculia.				
93	Gomme guar. Voir Cyamopsis.				
94	Gomme Karaya. Voir Sterculia.				
95	Gomme MBep. Voir Sterculia.				
96	Griottier. Cerisier griottier. Queue de cerise.	<i>Prunus cerasus</i> L., <i>P. avium</i> (L.) L.	Rosaceae	Pédoncule du fruit = queue de cerise.	En l'état
97	Groseiller noir. Voir Cassissier.				
98	Guar. Voir Cyamopsis.				
99	Guarana. Voir Paullinia.				
100	Guimauve.	<i>Althaea officinalis</i> L.	Malvaceae	Feuille, fleur, racine.	En l'état En poudre (racine)
101	Hibiscus. Voir Karkadé.				
102	Houblon.	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	Inflorescence femelle dite « cône de houblon ».	En l'état
103	Jujubier.	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill. (= <i>Z. sativa</i> Gaertn.) (= <i>Z. vulgaris</i> Lam.) (= <i>Rhamnus zizyphus</i> L.).	Rhamnaceae	Fruit privé de graines.	En l'état
104	Karkadé. Oseille de Guinée. Hibiscus.	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Malvaceae	Calice et calicule.	En l'état
105	Kolatier. Colatier. Kola.	<i>Cola acuminata</i> (P. Beauv.) Schott et Endl. (= <i>Sterculia acuminata</i> P. Beauv.), <i>C. nitida</i> (Vent.) Schott et Endl. (= <i>C. vera</i> K. Schum.) et variétés.	Sterculiaceae	Amande dite « noix de kola ».	En l'état En poudre
106	Lamier blanc. Ortie blanche.	<i>Lamium album</i> L.	Lamiaceae	Corolle mondée, sommité fleurie.	En l'état
107	Laminaire.	<i>Laminaria digitata</i> J.P. Lamour., <i>L. hyperborea</i> (Gunnerus) Foslie, <i>L. cloustonii</i> Le Jol.	Laminariaceae	Stipe, thalle.	En l'état Extrait sec aqueux (thalle)
108	Laurier commun. Laurier sauce.	<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	Feuille.	En l'état En poudre
109	Lavande. Lavande vraie.	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (= <i>L. vera</i> DC.)	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
110	Lavande aspic. Voir Aspic.				
111	Lavande stoechas.	<i>Lavandula stoechas</i> L.	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
112	Lavande vraie. Voir Lavande.				
113	Lavandin « Grosso ».	<i>Lavandula × intermedia</i> Emeric ex Loisel.	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
114	Lemongrass de l'Amérique centrale.	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
115	Lemongrass de l'Inde.	<i>Cymbopogon flexuosus</i> (Nees ex Steud.) J.F. Wats.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
116	Lichen d'Islande.	<i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach. sensu latiore.	Parmeliaceae	Thalle.	En l'état
117	Lierre terrestre.	<i>Glechoma hederacea</i> L. (= <i>Nepeta glechoma</i> Benth.).	Lamiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
118	Lin.	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linaceae	Graine.	En l'état En poudre
119	Livèche.	<i>Levisticum officinale</i> Koch.	Apiaceae	Feuille, fruit, partie souterraine.	En l'état En poudre
120	Macis. Voir Muscadier aromatique.				
121	Marjolaine. Origan marjolaine.	<i>Origanum majorana</i> L. (= <i>Majorana hortensis</i> Moench).	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
122	Maté. Thé du Paraguay.	<i>Ilex paraguariensis</i> St-Hil. (= <i>I. paraguayensis</i> Lamb.).	Aquifoliaceae	Feuille.	En l'état Extrait sec aqueux
123	Matricaire. Camomille allemande. Camomille vulgaire.	<i>Matricaria recutita</i> L. (= <i>Chamomilla recutita</i> [L.] Rausch.) (= <i>M. chamomilla</i> L.).	Asteraceae	Capitule.	En l'état
124	Mauve.	<i>Malva sylvestris</i> L.	Malvaceae	Feuille, fleur.	En l'état
125	Mélisse.	<i>Melissa officinalis</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état

Pharmacognosie Générale - Liste des Plantes médicinales en vente libre

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Droge	forme
126	Menthe coq. Voir Balsamite odorante.				
127	Menthe poivrée.	<i>Mentha × piperita</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
128	Menthe verte.	<i>Mentha spicata</i> L. (= <i>M. viridis</i> L.).	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
129	Ményanthe. Trèfle d'eau.	<i>Menyanthes trifoliata</i> L.	Menyanthaceae	Feuille.	En l'état
130	Millefeuille. Voir Achillée millefeuille.				
131	Mousse d'Irlande. Voir Carragaheen.				
132	Moutarde junciforme.	<i>Brassica juncea</i> (L.) Czern.	Brassicaceae	Graine.	En l'état En poudre
133	Muscadier aromatique. Macis. Muscade.	<i>Myristica fragrans</i> Houtt. (= <i>M. moschata</i> Thunb.).	Myristicaceae	Graine dite « muscade » ou « noix de muscade », arille dite « macis ».	En l'état En poudre (graine)
134	Myrte.	<i>Myrtus communis</i> L.	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
135	Myrtille. Airelle myrtille.	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Ericaceae	Feuille, fruit.	En l'état
136	Olivier.	<i>Olea europaea</i> L.	Oleaceae	Feuille.	En l'état
137	Oranger amer. Bigaradier.	<i>Citrus aurantium</i> L. (= <i>C. bigaradia</i> Duch.) (= <i>C. vulgaris</i> Rissso).	Rutaceae	Feuille, fleur, péricarpe dit « écorce » ou zeste.	En l'état En poudre (péricarpe)
138	Oranger doux.	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Pers. (= <i>C. aurantium</i> L.).	Rutaceae	Péricarpe dit « écorce » ou zeste.	En l'état En poudre
139	Origan.	<i>Origanum vulgare</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
140	Origan marjolaine. Voir Marjolaine.				
141	Ortie blanche. Voir Lamier blanc.				
142	Ortie brûlante.	<i>Urtica urens</i> L.	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
143	Ortie dioïque.	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
144	Oseille de Guinée Voir Karkadé.				
145	Panax de Chine Voir Ginseng.				
146	Papayer.	<i>Carica papaya</i> L.	Caricaceae	Suc du fruit, feuille.	En l'état En poudre (suc du fruit)
147	Passeroise. Voir Rose trémière.				
148	Paulinolia. Guarana.	<i>Paullinia cupana</i> Kunth. (= <i>P. sorbilis</i> Mart.).	Sapindaceae	Graine, extrait préparé avec la graine = guarana.	En l'état En poudre (extrait)
149	Pensée sauvage. Violette tricolore.	<i>Viola arvensis</i> Murray, <i>V. tricolor</i> L.	Violaceae	Fleur, partie aérienne fleurie.	En l'état
150	Perce-pierre. Voir Criste marine.				
151	Piment de Cayenne. Piment enragé. Piment (petit).	<i>Capsicum frutescens</i> L.	Solanaceae	Fruit.	En l'état En poudre
152	Pin sylvestre.	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinaceae	Bourgeon.	En l'état
153	Pissenlit. Dent de lion.	<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Asteraceae	Feuille, partie aérienne.	En l'état
154	Pommier.	<i>Malus sylvestris</i> Mill. (= <i>Pyrus malus</i> L.).	Rosaceae	Fruit.	En l'état
155	Potiron. Voir Courge.				
156	Prunier.	<i>Prunus domestica</i> L.	Rosaceae	Fruit.	En l'état
157	Queue de cerise. Voir Griottier.				
158	Radis noir.	<i>Raphanus sativus</i> L. var. <i>niger</i> (Mill.) Kerner.	Brassicaceae	Racine.	En l'état
159	Raifort sauvage.	<i>Armoracia rusticana</i> Gaertn., <i>B. Mey.</i> et Scherb. (= <i>Cochlearia armoracia</i> L.).	Brassicaceae	Racine.	En l'état En poudre
160	Régissole.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
161	Reine-des-prés. Ulnaire.	<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (= <i>Spiraea ulmaria</i> L.).	Rosaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
162	Romarin.	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
163	Ronce.	<i>Rubus</i> sp.	Rosaceae	Feuille.	En l'état
164	Rose trémière. Passeroise.	<i>Alcea rosea</i> L. (= <i>Althaea rosea</i> L.).	Malvaceae	Fleur.	En l'état
165	Rosier à roses pâles.	<i>Rosa centifolia</i> L.	Rosaceae	Bouton floral, pétales.	En l'état
166	Rosier de Damas.	<i>Rosa damascena</i> Mill.	Rosaceae	Bouton floral, pétales.	En l'état
167	Rosier de Provins. Rosier à roses rouges.	<i>Rosa gallica</i> L.	Rosaceae	Bouton floral, pétales.	En l'état
168	Rosier sauvage. Voir Eglantier.				
169	Safran.	<i>Crocus sativus</i> L.	Iridaceae	Stigmate.	En l'état En poudre
170	Sarriette des jardins.	<i>Satureja hortensis</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
171	Sarriette des montagnes.	<i>Satureja montana</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
172	Sauge d'Espagne.	<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
173	Sauge officinale.	<i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
174	Sauge sclarée. Sclarée toute-bonne.	<i>Salvia sclarea</i> L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
175	Sauge trilobée.	<i>Salvia fruticosa</i> Mill. (= <i>S. triloba</i> L. f.).	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
176	Seigle.	<i>Secale cereale</i> L.	Poaceae	Fruit, son.	En l'état En poudre

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Drogue	forme
177	Serpolet. Thym serpolet.	Thymus serpyllum L. sensu latoire.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
178	Sterculia. Gomme Karaya. Gomme M'Bep. Gomme de Sterculia.	Sterculia urens Roxb., S. tomentosa Guill. et Perr.	Sterculiaceae	Exsudation gommeuse = gomme de Sterculia, gomme Karaya, gomme M'Bep.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
179	Sureau noir.	Sambucus nigra L.	Caprifoliaceae	Fleur, fruit.	En l'état
180	Tamarinier de l'Inde.	Tamarindus indica L.	Fabaceae	Pulpe de fruit.	En l'état En poudre
181	Temoë-lawacq.	Curcuma xanthorrhiza Roxb.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état
182	Thé du Paraguay. Voir Maté.				
183	Théier. Thé.	Camellia sinensis (L.) Kuntze (= C. thea Link) (= Thea sinensis (L.) Kuntze).	Theaceae	Feuille.	En l'état Extrait sec aqueux
184	Thym.	Thymus vulgaris L., T. zygis L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
185	Thym serpolet. Voir Serpolet.				
186	Tilleul.	Tilia platyphyllos Scop., T. cordata Mill. (= T. ulmifolia Scop.) (= T. parvifolia Ehrh. ex Hoffm.) (= T. sylvestris Desf.), T. × vulgaris Heyne ou mélanges.	Tiliaceae	Aubier, inflorescence.	En l'état
187	Trèfle d'eau. Voir Ményanthe.				
188	Ulmaire. Voir Reine-des-prés.				
189	Verveine odorante.	Aloysia citrodora Palau (= Aloysia triphylla (L'Hérit.) Britt.) (= Lippia citriodora H.B.K.).	Verbenaceae	Feuille.	En l'état
190	Vigne rouge.	Vitis vinifera L.	Vitaceae	Feuille.	En l'état
191	Violette.	Viola calcarata L., V. lutea Huds., V. odorata L.	Violaceae	Fleur.	En l'état
192	Violette tricolore. Voir Pensée sauvage.				

2012 La liste **2012** des plantes médicinales de la Pharmacopée française (11^{ème} Éd.) comprend, **365** plantes médicinales publiées dans la **liste A** (au lieu des 332 de la liste A révisée en 2005) et dans la liste B, **123** plantes médicinales (au lieu des **112** de la liste B révisée en 2005).

Sites Internet® d'intérêt :

(actualisés au 5 septembre 2013)

- url site de gnosie : <http://jpm2001.free.fr/gnosie/index.htm>
site sur lequel sont disponibles les polycopiés du cours, des TP et des enseignements coordonnés, en couleurs et au format PDF, téléchargeables et imprimables (bcp de Mo !).
- <http://www.ansm.sante.fr/> : Le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Sur ce site figure, depuis le 2 juillet 2012, une mise à disposition de la 11^{ème} édition de la Pharmacopée française dont il n'y a plus de version « papier » ([http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/La-Pharmacopee-francaise-11e-edition/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/La-Pharmacopee-francaise-11e-edition/(offset)/2)) !
- <http://online6.edqm.eu.www.ezp.biu-montpellier.fr/ep705/> : 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). L'édition actuelle est la 7^{ème}, 5^{ème} supplément.
- <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 la liste des nouveaux 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. Le site www.biam2.org a disparu et le nom de domaine n'est plus disponible (site de traduction en ligne !). Depuis septembre 2004, VIDAL met encore à la disposition des professionnels de santé "[En substance, la lettre BIAM](#)" (<http://www.biam.fr/accueil.asp>) mais les publications ont cessé en 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://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://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsonabled=true : Le nouveau site Internet® de l'**European Medicines Agency** située à Londres. 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'EMEA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée).
- <http://www.fda.gov/> : L'Agence Américaine de l'Alimentation et 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 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.phi.asso.fr/> : Site de Pharmaciens Sans Frontière, devenu PHARMACIE HUMANITAIRE INTERNATIONALE le 4 août 2004, ... Vous pouvez partir !!!



- <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/> : le site de l'Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophone. Avec les données sur la Pharmacognosie à l'adresse :



- http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2009_Montpellier_Vercauteren_Pharmacognosie.pdf
Formations initiale et continue des sciences pharmaceutiques en langue française.



campanule



ornithogale



lin

Pharmacognosie Spéciale



Étude,

par grandes classes chimiques,
des **SAM** issues des **plantes**.



datura



Plan du cours de Pharmacognosie – DFGSP3 – UE13

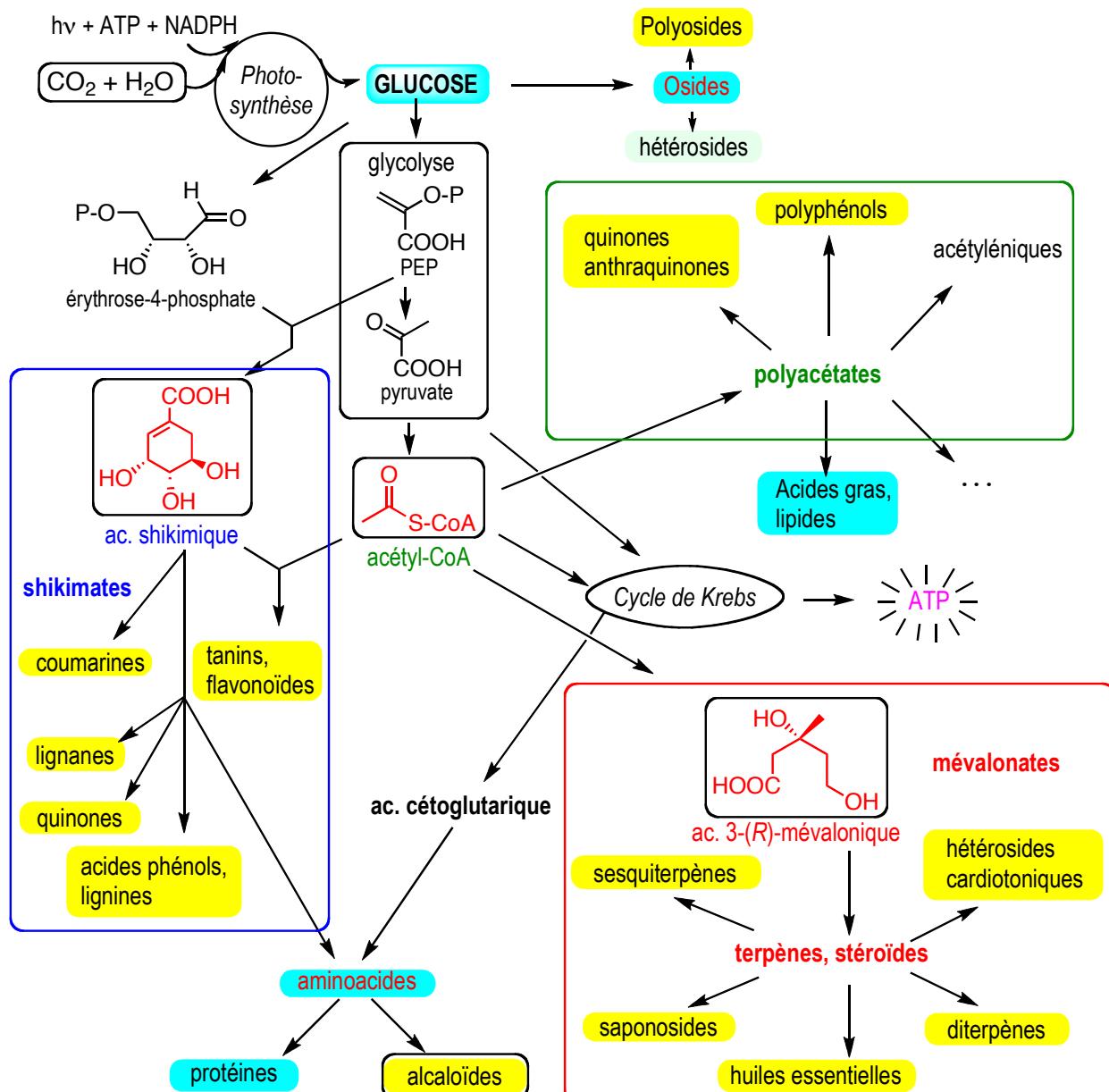
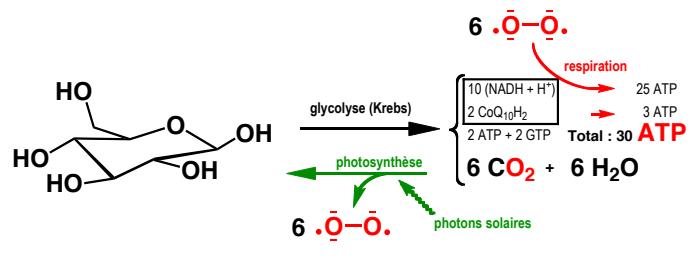


arbousier

Les plantes sont autotrophes : elles produisent leur énergie et la matière organique (métabolites I^{aires} et II^{aires}). Certains sont exclusifs des végétaux → souvent vitales pour l'animal (vitamines, ... !)

Nous verrons en premier, par ordre de complexité décroissante, les SAM qui sont des métabolites II^{aires} :

- issus des acides aminés = **alcaloïdes** ;
- issus des **acétates/polyacétates** du **shikimate** ou mixtes :
- shikimates+acétates = polyphénols** ;
- issus des **polyacétates = quinones** ; issus des **mévalonates = terpénoïdes**, et nous terminerons par les SAM qui sont des métabolites I^{aires} (**glucides, lipides**).



Les principales classes de SAM : relations biogénétiques entre métabolites primaires et secondaires

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.

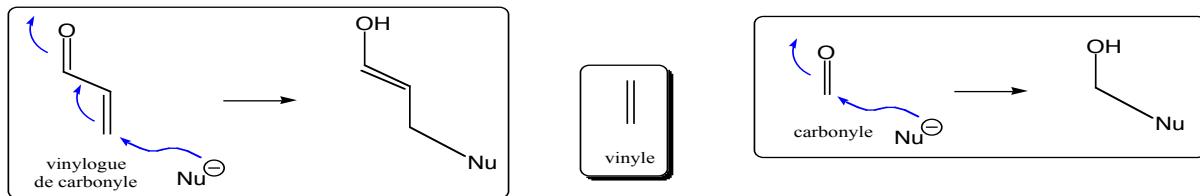
L'intérêt de bien connaître notamment, les réactions de transformation des « précurseurs biogénétiques » en métabolites secondaires = biogénèse (cas des acides aminés → alcaloïdes) est d'avoir de bons moyens mnémotechniques pour retrouver les formules parfois complexes des SAM.

- 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, ...,

De plus, *elles permettent de comprendre également bon nombre des mécanismes par lesquels les SAM exercent leurs propriétés biologiques :*

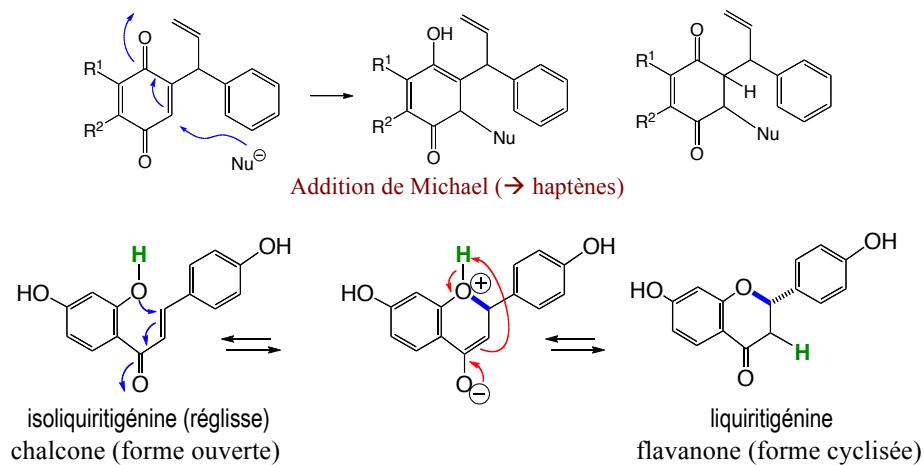
- relations structure-activité,
- modes d'action au niveau moléculaire,
- formation d'adduits covalents (« haptènes », quinones, lactones alpha-bêta insaturées, ...),
- formation d'adduits « cancérogènes » (furocoumarines, psoralènes, ...),
- diminution, voire perte d'activité (racémisation, épimérisation par activation d'un centre chiral protonné = alcaloïdes des Solanacées, alcaloïdes de l'ergot, hétérosides cardiotoniques, ...).

« **Vinylogie** » : la propriété d'un groupe fonctionnel s'exprime (est relayée) à travers une (ou plusieurs) double liaison = un "vinyle" :

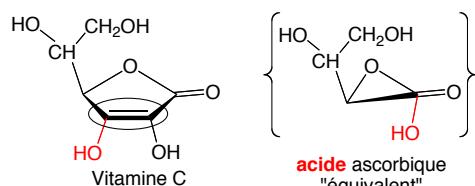


Importance en pharmacologie (pharmacophores), réactions d'alkylation, acidité, ... :

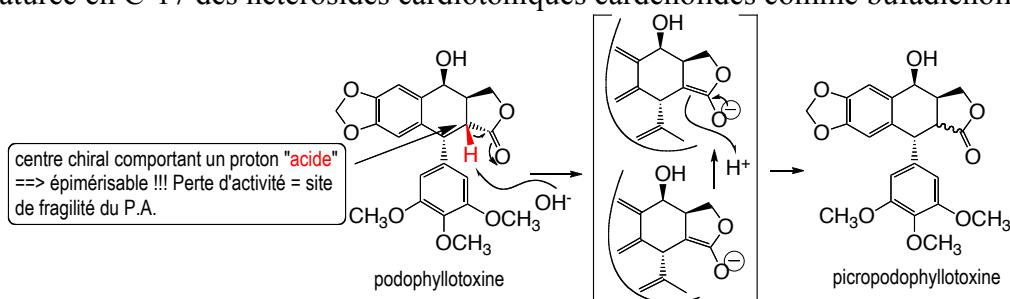
réaction de Michael = **addition conjuguée** à un électrophile (= *accepteur* de Michael ; carbonyle, ester, nitryle, amide, ...) d'un nucléophile (= *donneur* de Michael ; thiol, anion, amine, ...). Cette réaction est catalysée en milieu alcalin comme en milieu acide et elle est donc « réversible », aussi, dans des conditions identiques ! Elle est très fréquente dans la biogénèse des SAM végétaux (flavonoïdes, ...) mais aussi dans des réactions d'alkylation d'électrophiles (formation des « complexes hapténiques » avec les quinones, ...):



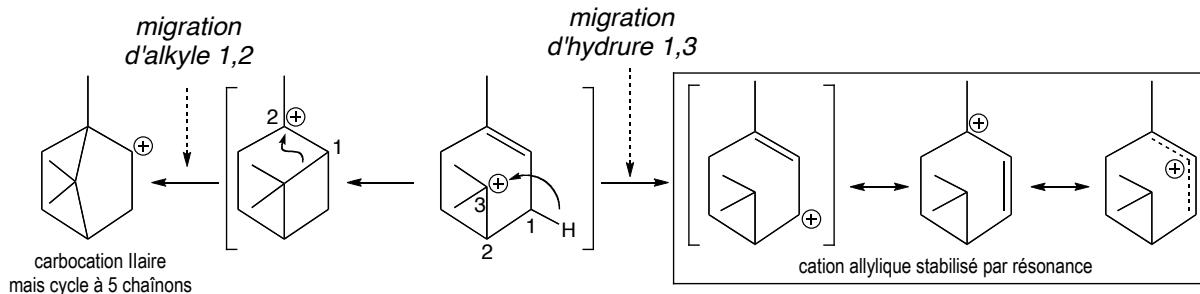
acidité de la vit. C :



fragilité de nombreuses SAM dont l'épimérisation d'un centre chiral porteur d'un proton est largement favorisée par activation (acidité) par un groupe électro-attracteur (carbonyle, carboxyle, ester, lactone, oléfine (position allylique), ...), cette activation pouvant être « relayée » au travers d'une (ou plusieurs) double(s) liaison(s) (lactone insaturée en C-17 des hétérosides cardiotoniques cardénolides comme bufadiénolides, ...)

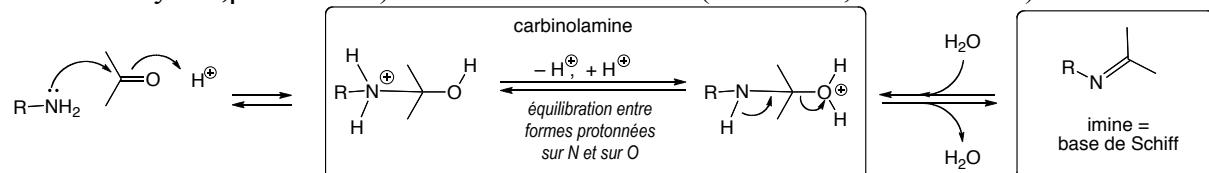


Réarrangements de Wagner-Meerwein : migrations [1,2] ou [1,3] d'hydrure : cation secondaire → cation tertiaire, plus stable ou relâchement de contraintes ou de tensions de cycle. Ceci explique les réarrangements cationiques (en milieu acide) fréquents chez les dérivés terpénoïques (triterpènes, stéroïdes réarrangés = stérols, ...):

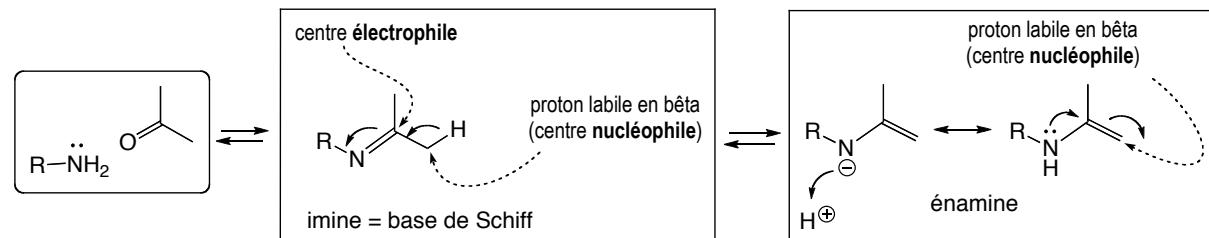


Additions nucléophiles :

Formation de **base de Schiff (imine)** : les liaisons C–N de nombreux produits naturels résultent presque toujours de la condensation (en milieu aqueux, acide) entre un **carbonyle électrophile** (aldéhyde ou cétone), ou son équivalent "vinylique" (acrylate, carbonyle α,β -insaturé) et une fonction **aminée** (ammoniac, amine I ou II) :



La "carbinol-amine" formée peut se déshydrater pour donner une **imine** (base de « Schiff »), ou un **iminium** (si l'azote est protonné ou s'il s'agit d'une amine secondaire). Cette base de Schiff évolue de diverses manières : par **hydrolyse**, pour redonner les produits initiaux, par condensations directes en tant qu'**électrophile** (**Mannich**, Bieschler-Napiralski) ou après équilibration vers l'**énamine** (si un proton existe en position bêta) formant une entité nucléophile en bêta de l'azote :



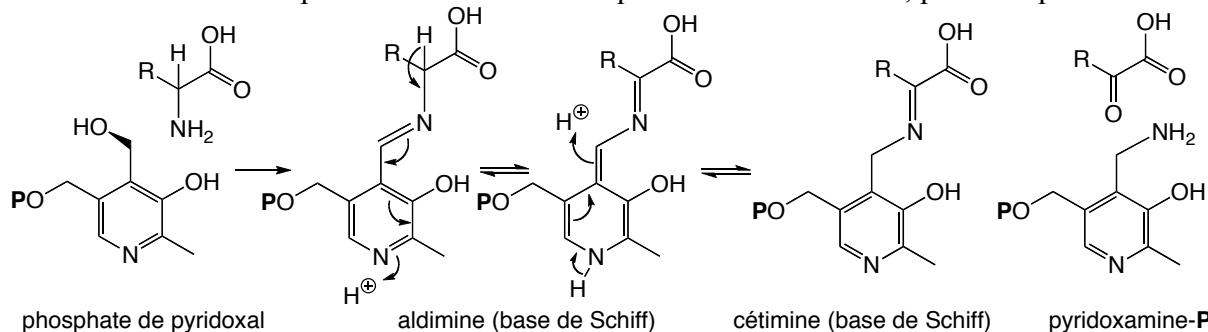
→ **réaction de Mannich** : **addition nucléophile sur l'imine (ou l'iminium)** : création de liaisons covalentes définitives (cyclisation, alkylation, ...) : formation de bêta-carbolines, d'isoquinoléines, ...

→ **Implications physiologiques biomoléculaires in vivo** : **réaction Maillard** → réarrangement d'Amadori → glycation = formation des "AGEs" ...

Les sucres sont des espèces **électrophiles** (fonction carbonylées) → formation de produits d'addition nucléophile d'aminoacides (peptides, protéines, enzymes, ...) = **bases de Schiff**. Ces imines sont en équilibre avec leur produit de réarrangement par prototropie 1,3 → **énamines**. Étant issues de sucres, ces énamines sont **bêta-hydroxylées** et sont aussi des **énols**, qui évoluent en cétones correspondantes, thermodynamiquement favorisées,

appelées « **produits d'Amadori** ». Ces **énaminocétones** sont encore davantage **réductrices** que ne le sont les sucres dont elles dérivent et subissent alors diverses réactions d'oxydation qui conduisent aux « **produits terminaux d'alkylation** » (AGEs).

Transamination : importance *in vivo* : passage d'un dérivé aminé aux composés amine et carbonyle correspondants (par oxydation = formation d'une base de Schiff (imine) ; puis hydrolyse de l'imine ou iminium par addition d'eau) : phénomène inverse de la formation des acides aminés par addition d'ammoniaque sur des céto-acides, par exemple.

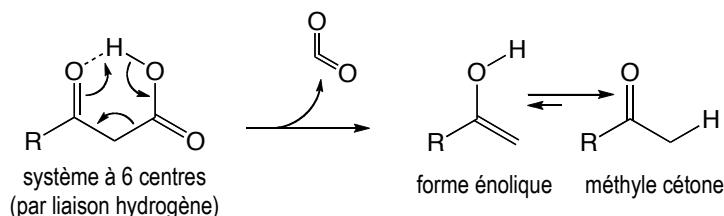


Il est donc possible de considérer la plupart des **dérivés aminés** comme des « équivalents » de l'**amine** et du composé **carbonylé** résultants de la **coupure oxydative et hydrolysante** de la liaison C–N ("désamination oxydative")

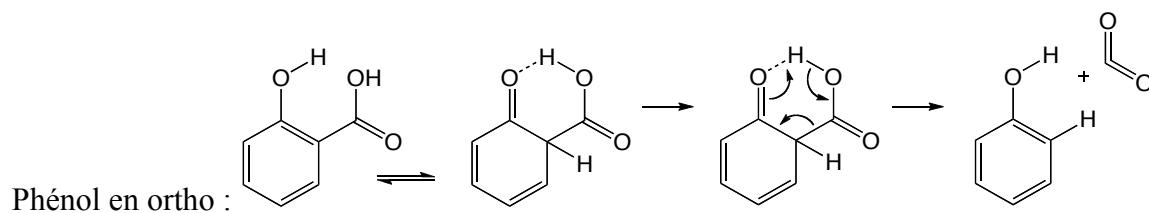
On rencontre ceci notamment dans les biogenèses des alcaloïdes (à partir de leur acide aminé précurseur).

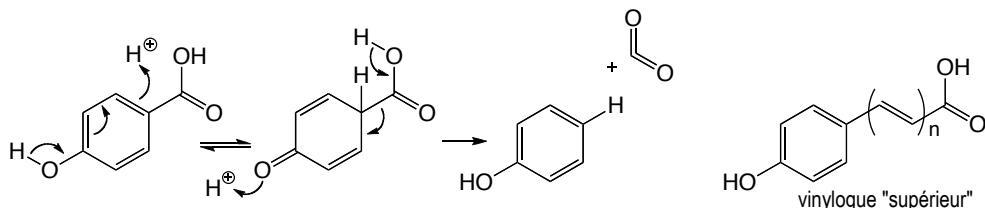
Décarboxylation : les conditions de perte d'un groupement carboxylique (COO⁻), sont favorables chaque fois que la charge anionique (résultant de la coupure de la liaison C–COO, nécessaire à la décarboxylation) est « **stabilisée** », par mésomérie (formation d'un énolate, d'un imidate, ...), par le reste de la molécule qui perd son carboxyle.

C'est le cas chaque fois qu'il y a un carbonyle en bêta (**bêta-céto acides**) :



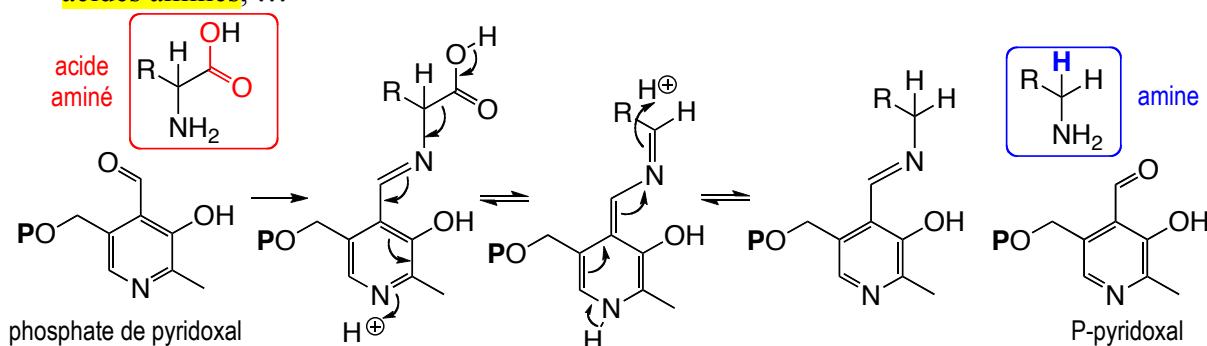
ou de son équivalent, un "énol" (comme dans les phénols ; voir biogenèse des **anthracénosides**, des **stilbénoides**, ...) :





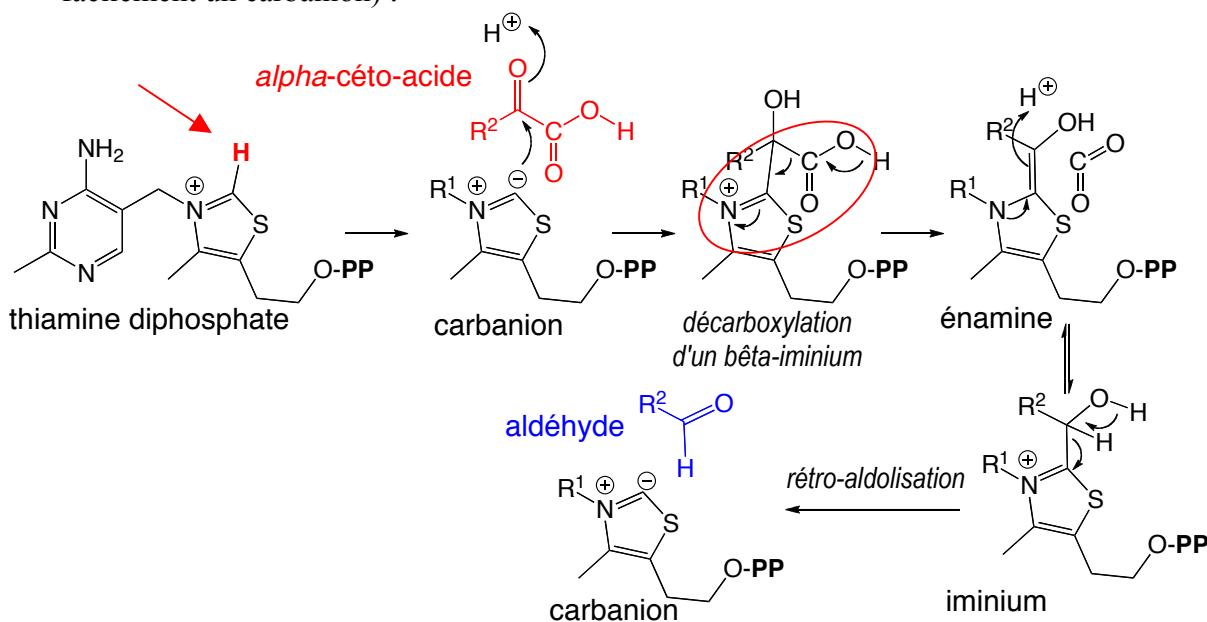
Phénol en para :

Les « décarboxylases » utilisent un cofacteur (le **phosphate de pyridoxal** = **Vit. B6**) capable de former une imine (base de Schiff) avec le résidu aminé. Cette imine est un équivalent chimique du carbonyle et stabilise l'anion qui se forme lors de la **décarboxylation des acides aminés**, ...

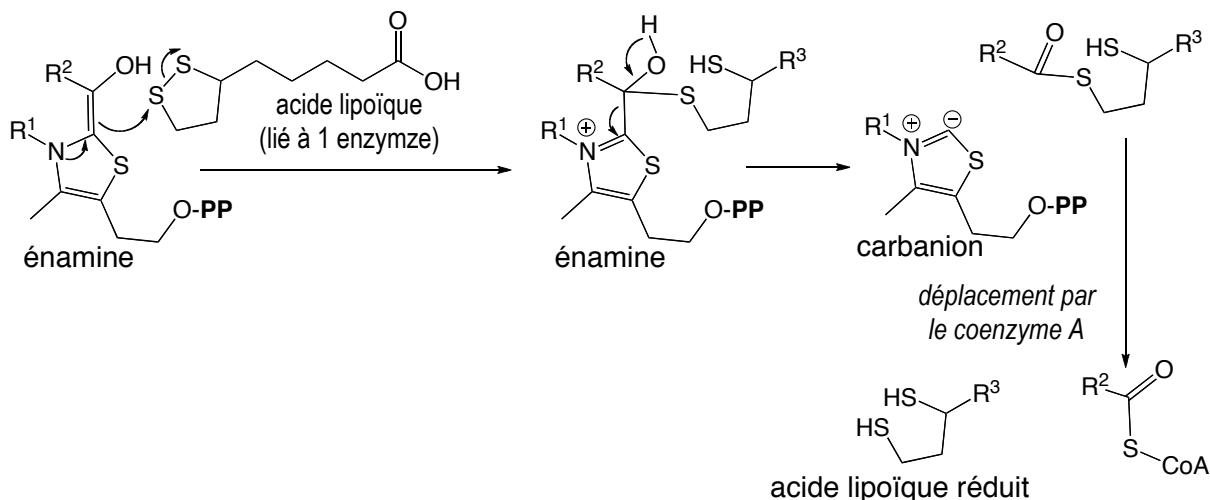


Présence d'un carbonyle en alpha (alpha-céto acides) :

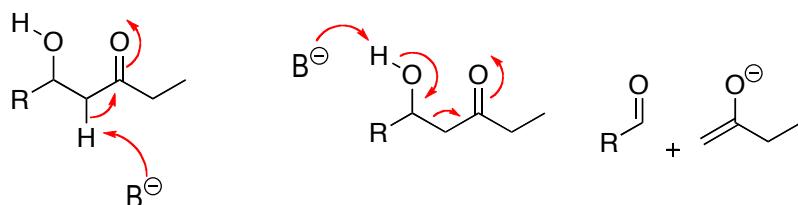
Ceci est une réaction courante du métabolisme primaire = **pyruvate** en **acétaldéhyde** (glycolyse). Ces deux types de réactions sont dépendantes d'enzymes à « TPP » (thiamine pyrophosphate = **Vit. B1**) dont **un des protons est très acide** → forme facilement un carbanion :



ou en (b) **acetyl CoA** (exemple de décarboxylation oxydative complète avant d'entrer dans le cycle de Krebs) :



Aldolisation – rétroaldolisation (bêta hydroxy-cétones ou équivalents).



Réactions radicalaires : mode d'action des piégeurs de radicaux libres chimiques (BHT) et biologiques (Vit E et C).

Potentiel redox (Vit. C réduit la Vit. E, pas le contraire !).

partie oxydante du couple	partie réductrice du couple	
$\text{CH}_3\text{COOH} + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CHO}$		$E'0 = -0.58 \text{ V}$
$2 \text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2$		$E'0 = -0.42 \text{ V} (\text{pH}=7.0)$
$\text{NAD}^+ + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{NADH} + \text{H}^+$		$E'0 = -0.32 \text{ V}$
$\text{NADP}^+ + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{NADPH} + \text{H}^+$		$E'0 = -0.324 \text{ V}$
$\text{Ubiquinone10 (Q}_0\text{)} + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Ubiquinol-10 (Q}_0\text{H}_2\text{)}$	sens de réduction	$E'0 = +0.06 \text{ V}$
$\text{radical ascorbyl} + \text{H}^+ + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{ascorbate (Vit. C)}$		$E'0 = +0.14 \text{ V}$
$\text{radical quercétine} + \text{H}^+ + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{quercétine}$		$E'0 = +0.33 \text{ V}$
$\text{radical tocophéryl} + \text{H}^+ + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{tocophérol (Vit. E)}$		$E'0 = +0.48 \text{ V}$
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$		$E'0 = +0.82 \text{ V}$
$\text{O}_2^\bullet + \text{H}^+ + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{HO}_2^-$		$E'0 = +1.06 \text{ V}$

Table de $E'0$: potentiels rédox standard (calculés au pH “physiologique” 7.0, $[\text{H}^+] = 10^{-7} \text{ M}$).

Mode de formation des « espèces oxygénées réactives » et autres radicaux délétères : OH[·], anion superoxyde (réaction de Fenton, ...).

Réaction en chaîne dans les membranes (**lipoperoxydation**).

Oxydation « chimique » des AGPI (formation des **prostanoïdes** via la cascade "arachidonique" : **cyclooxygénases**, **lipoxygénases** ... avec formation des PG, TX et LT), peroxydation des lipides et des LDL-cholestérol, ...).

Action au sein des **phagosomes macrophagiques** (ClO⁺, peroxynitrites, NO[·], etc...). Voir en Biochimie : monoxygénases, dioxygénases, peroxydases (GPX).

Ces réactions sont impliquées très fréquemment, chez les plantes : dans l'évolution des composés **phénoliques** (ex. : biogénèse des polyphénols), des **alcaloïdes** isoquinoléiques = formation de liaisons covalentes par **couplage radicalaire**.

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 pour les rendre « **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, sont doués de propriétés pharmacologiques marquées, à faible dose. Groupe de substances naturelles le plus vaste : plus de 10000 décrites.

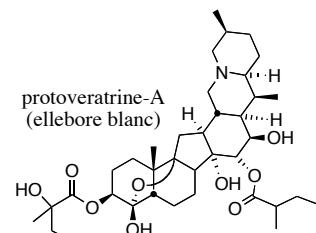
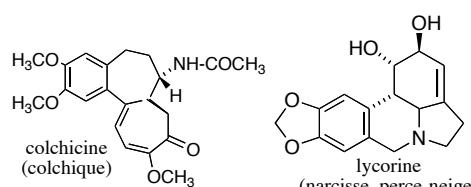
D'une manière générale, les **amino-acides** et **peptides**, les **amino-sucres**, les **vitamines azotées**, les **bases nucléiques** (dérivés **puriques**, incluant les **xanthines**), les **porphyrines** ne sont pas considérées comme étant des alcaloïdes.

2- Etat naturel

Pratiquement absents chez les gymnospermes ! Très répandus chez les dicotylédones.

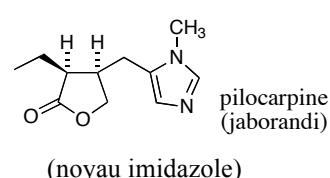
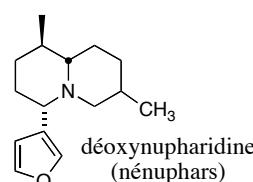
2-A- Monocotylédones

Liliacées = Colchique,
Vérâtre ; **Amaryllidacées** =
Galanthus sp.



2-B- Dicotylédones

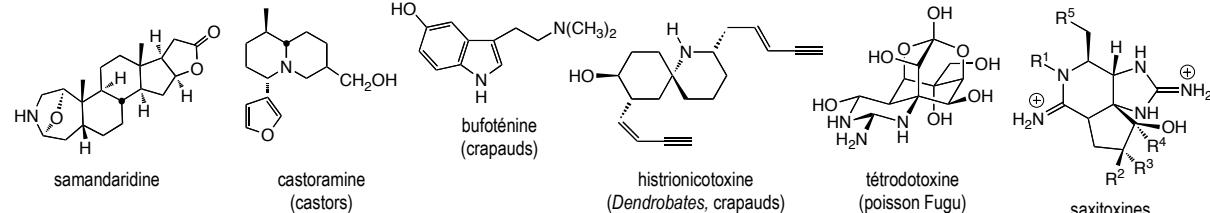
Apocynacées (*Vinca, Rauwolfia*) ;
Fabacées (*Sarothamnus* = genêt) ;
Loganiacées (*Strychnos*) ;
Papavéracées (*Papaver*) ;
Rubiacées (*Quinquina, Yohimbe*).
Rutacées (*Pilocarpus*, paraΣ⁺) ;
Solanacées (*Atropa, Datura*) ;



150116

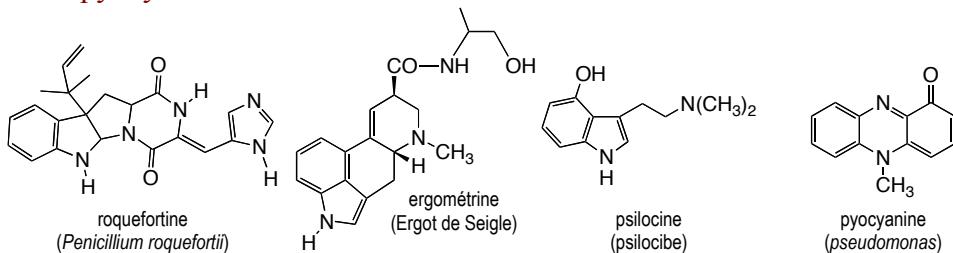
2-C- Animaux

Salamandre : samandarine ; 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

Pénicillium : roquefortine ; Ergot de seigle : ac. lysergique ; Psilocybe: psilocine ; *Pseudomonas* : pyocyanine.



2-E- Bactéries

Pseudomonas : pyocyanine

3- répartition - Rôle

3-A- Répartition géographique

Surout dans les plantes des régions chaudes (exceptions : petite pervenche, lupins, ...)

3-B- Localisation dans les structures végétales

Peuvent être présents dans toutes les parties de plantes mais sont :

- localisés le plus souvent dans certains organes : Ipécas (racines), Coca (feuilles).
- Différents selon l'organe : Quinquina (écorces de tronc = quinoléiques, feuilles = indoliques), Vomiquier (la graine, mais pas dans la pulpe du fruit !), ...

Sont dissous dans le suc vacuolaire :

- sous forme de sels organiques (acétates, citrates, malates, méconates, ...), ou
- à l'état d'hétérosides (glucoalcaloïdes des solanacées), ou encore,
- de combinaisons insolubles avec les tanins (quinquina).

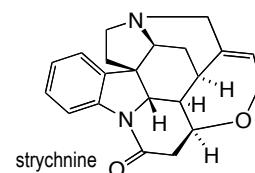
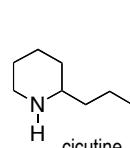
3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante

Mal connu.

- Seraient des substances de déchets de l'azote → pourquoi pas dans les feuilles seulement ? Pourquoi une telle diversité structurale ?
- Seraient des substances de défense : possible mais peu de champignons y sont sensibles !
- Forme de réserves azotées ? Très improbable : engagé dans des cycles complexes.

4- Structure des Alcaloïdes

Se répartissent dans des groupes de structures très variées. Les uns sont très simples (cicutine), les autres, beaucoup plus complexes (strychnine, dimères antileucémiques), mais ce sont tous des alcaloïdes :



4-A- Remarques générales

Masse moléculaire de 110 à plus de 900.

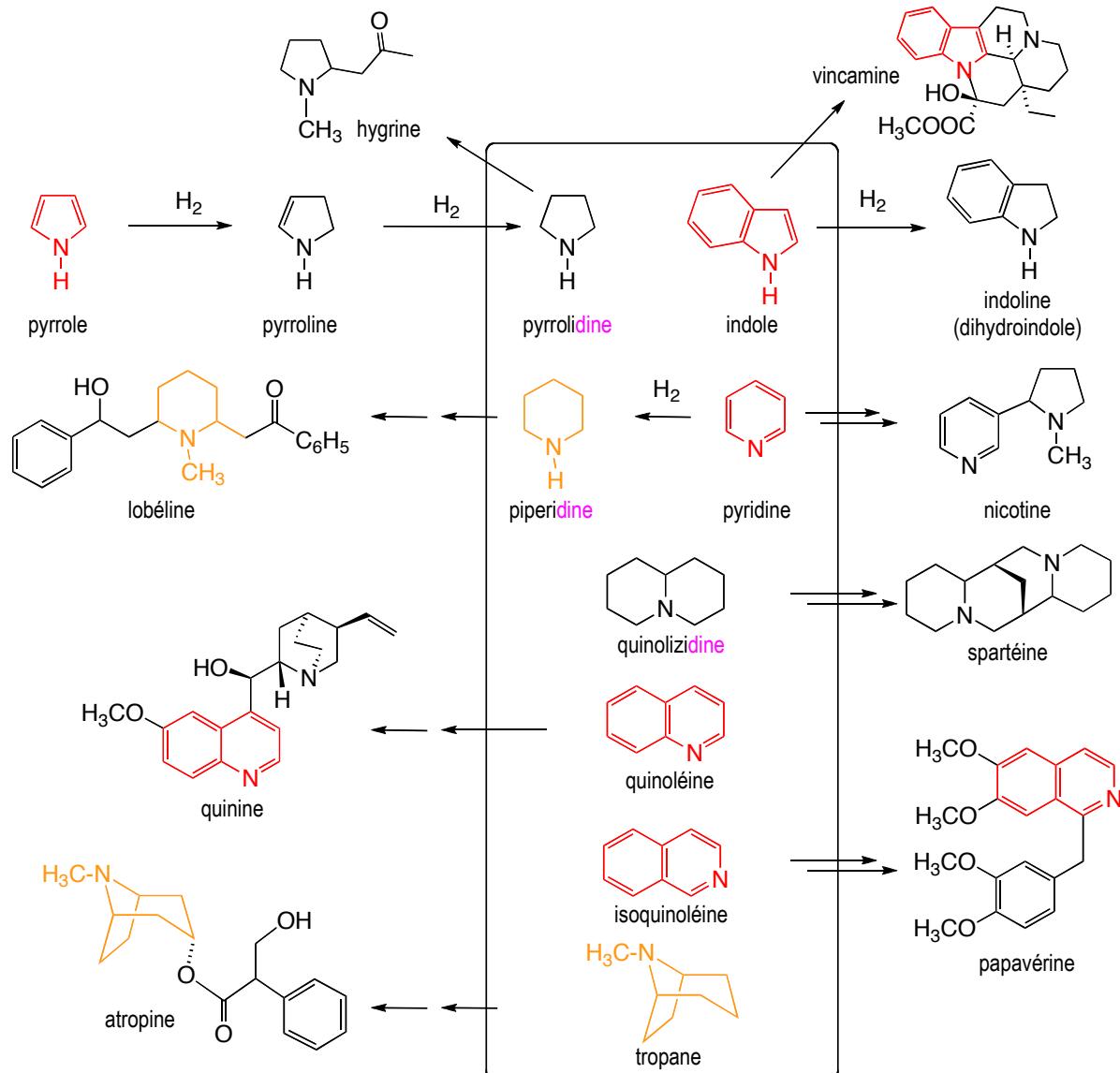
Leur point commun est la présence d'**au moins un atome d'azote** (+ ou - basique).

Constitués aussi de C, H et O (assez souvent) ou S (rare).

Leur nom se termine par le suffixe « **ine** ».

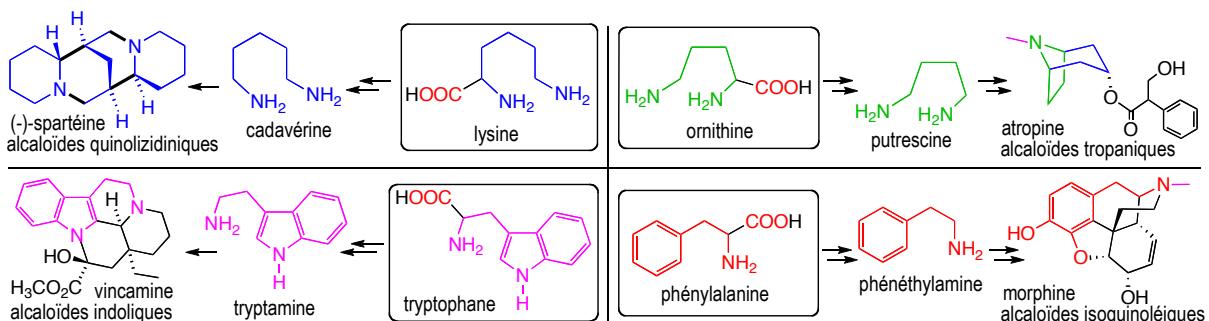
4-B- Noyaux de base (classification)

4-B-1- Quelques rappels



4-B-2 - Biogénèse des alcaloïdes – Généralités

Il n'existe pas de schéma général. Sont très souvent issus d'un acide aminé (source de l'azote), qui devient amine après décarboxylation :



La méthionine intervient dans processus de trans-méthylation (donneur de méthyle).
La biogénèse sera traitée pour chaque groupe d'alcaloïdes.

5- Propriétés Physico-chimiques

5-1 - Caractères physiques

Liquides à T° ambiante si base de faibles PM et non oxygénée (spartéine, coniine, ...). Sont entraînables par la vapeur d'eau ou sublimables. Si oxygénées et de haut PM : solides cristallisables, incolores. Ceux cristallisés sont à point de fusion net, supérieur à 200°C. Le plus souvent doués du pouvoir de dévier le plan de polarisation de la lumière. De saveur amère.

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)	- - -	+/-	+++

6- Extraction

Voir cours VASAM. Rappels : basée sur ces différences considérables de solubilité dans la phase aqueuse en fonction de son pH acide ou alcalin.

À chaque étape on vérifie l'épuisement total de la drogue ou de la phase extraite (réactifs généraux, voir plus loin).

6-A- Par solvants organiques non polaires

Voir cours VASAM.

6-B- Par solvants organiques polaires

Voir cours VASAM.

6-C- Par eau acide

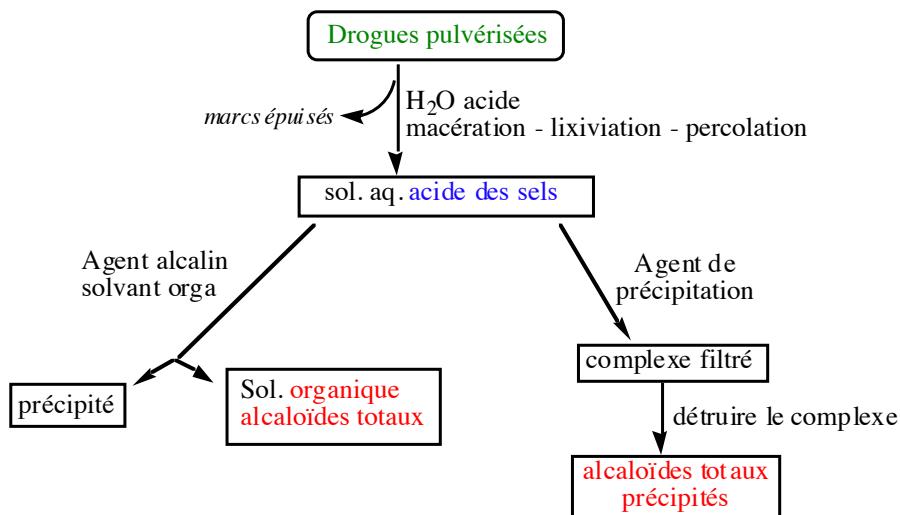


Schéma d'extraction par eau acide

En résumé, l'extraction des alcaloïdes comporte les étapes suivantes :

- Soit, déplacement des alcaloïdes de la drogue à extraire par un agent alcalin fort (chaux / soude), suivie d'une extraction par un solvant non polaire (CH_2Cl_2 , ...).
- Soit, déplacement des alcaloïdes de la drogue à extraire par un agent acide (HCl , H_2SO_4 , ...), suivie d'une extraction par un solvant polaire (méthanol, eau).
- Purification possible par extraction de la phase organique par de l'eau acide (H_2SO_4 2%) des sels d'alcaloïdes.
- Cristallisation, parfois.

Remarques : la formation « d'artefacts » ; le **dégraissage** préalable (*délipidation*).

7- Caractérisation

7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes

Techniques simples, rapides, sensibles et fiables sur un petit échantillon. Après une extraction en phase aqueuse acide, consistent en une précipitation par des réactifs "généraux" ou spécifiques.

7-B- Caractérisation spécifique - Réactions de précipitation

Réactifs **généraux** des alcaloïdes (toujours sur une phase aqueuse acide) :

- **Réactif de MAYER** (mercuri-iodure de K^+) : précipité **jaunâtre** ;
- **Réactif de BOUCHARDAT** (iodo-iodurée) : précipité **brun** ;
- **Réactif de DRAGENDORFF** (tétraiodo-bismuthate de K^+) : fin précipité **orange**.



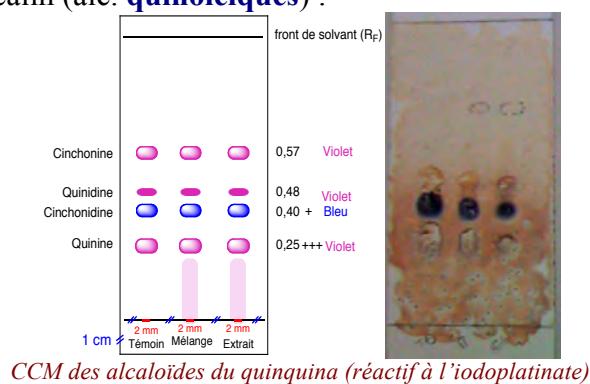
- R. silico-tungstique : réactif de Bertrand
- Acide picrique
- Tanins.

Réactifs spécifiques de catégories d'alcaloïdes :

- R. de Vitali-Morin (HNO_3 fumant + KOH, alc. **tropaniques**),
- R. de Van Urk (*p*-DMAB, alc. de l'ergot : **indoloisopréniques**),
- R. au sulfate cérique ammoniacal (alc. **indolomonoterpéniques**),
- R. à l'iodoplatinate alcalin (alc. **quinoléiques**) :



Vitali-Morin : coloration violette = alc. tropaniques



8- Dosages

8-A- Gravimétriques

8-B- Volumétriques

8-B-1- indirect (dosage « en retour »)

8-B-2- Protométrie en milieu non aqueux (acOH glacial/ HClO_4)

8-C - CLHP

9-Emplois-Intérêts

SNC : dépresseurs : morphine, scopolamine, ... ;
stimulants : ac. lysergique, strychnine, caféine, ...

SNA : Σ^+ (éphédrine, ...) ; Σ^- (ajmalicine, yohimbine ...) ;
 $\text{para}\Sigma^+$ (= inhibit. cholinestérases : galanthamine, éserine, ...) ;
 $\text{para}\Sigma^-$ (= anticholinergiques : hyoscyamine, scopolamine, ...),

Curarisants (dimères : *d*-tubocurarine, *Nor-C*-toxiférine, ...)

Anesthésiques locaux (cocaïne),

Anti-arythmiques (quinidine),

Anticancéreux (VLB, VCR, camptothécine,...),

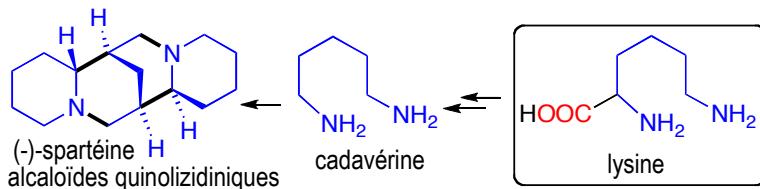
Antipaludiques (quinine, ...).

...

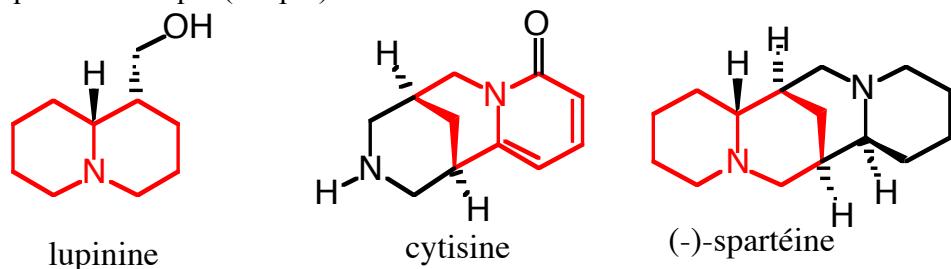
Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques

1- Généralités - définitions

Alcaloïdiques issus de la lysine



Le noyau quinolizidinique (simple)

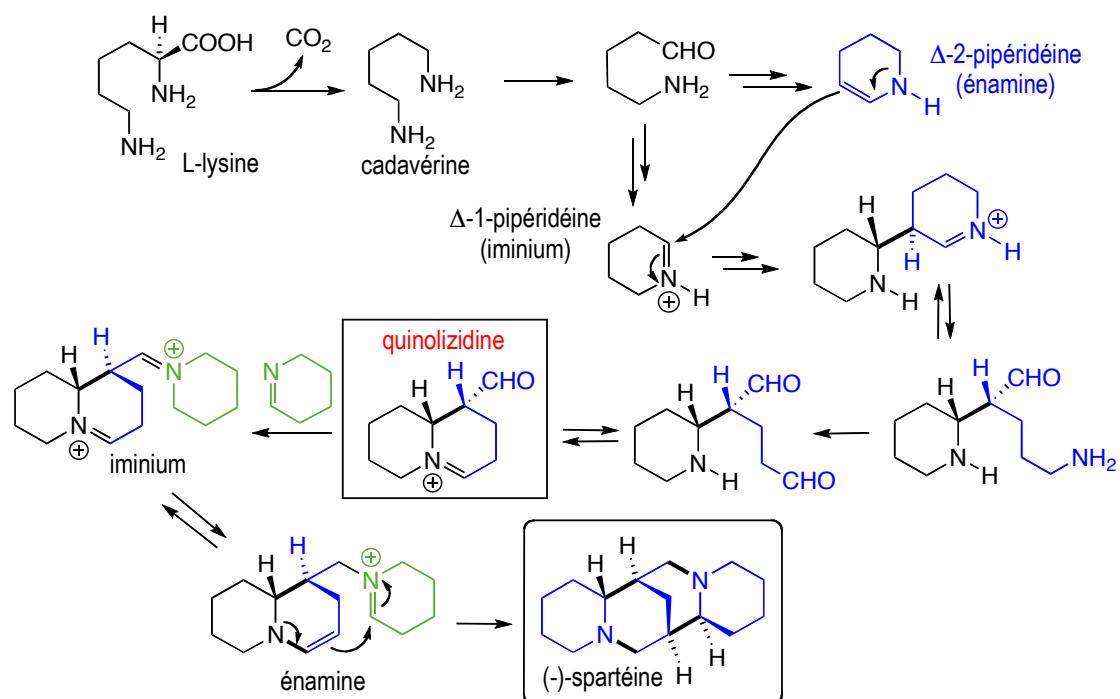


2- Répartition dans la nature

Fabacées :

Lupins, cytise, genêt.

3- Biogénèse à partir de la lysine



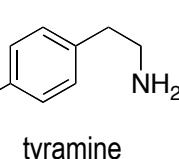
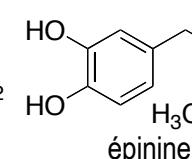
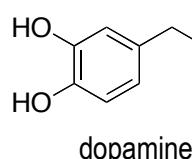
Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques - Monographie

Le Genêt à balais, Cytisus scoparius (L.) Link. = Sarothamnus scoparius (L.) Wimmer ex Koch, Fabacées

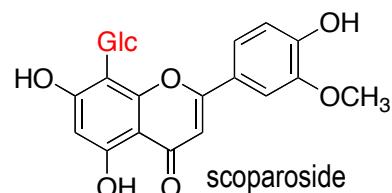
Ph. Fse, 11^{ème} Éd.. Drogue : Rameaux + sommités fleuris.

Composition chimique :

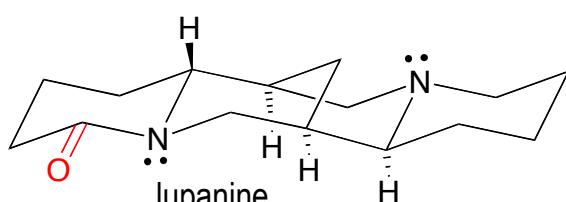
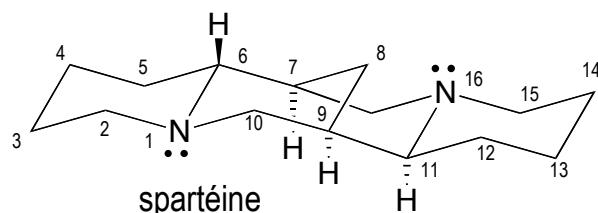
- Amines aromatiques :



- C-hétérosides de flavones :



- Alcaloïdes : (-)-spartéine (liste II) = 6R, 7S, 9S et 11S



+ dérivés oxydés = luponine (concentrés surtout dans les graines et les gousses).

Falsifications

Par d'autres genêts =

G. d'Espagne (Spartium junceum)

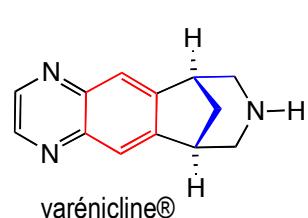
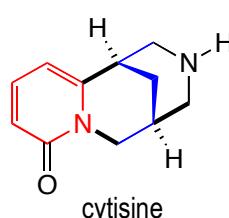
Cytise, Cytisus laburnum L., Laburnum anagyroides Med., Fabacées

fleurs jaunes !!! (différent du Robinier faux-acacia : fleurs blanches) contenant de la cytisine : agoniste des sous-unités $\alpha 4\beta 2$ des récepteurs nicotiniques centraux à ACh, impliqués dans la dépendance tabagique. Alc. cardio et neurotoxique, à l'origine d'une symptomatologie voisine de l'intoxication nicotinique → troubles digestifs (vomissements, nausées), tachycardie, convulsions. Toxicité hépatique importante.



cytise (toxique)

Désintoxication tabagique → varénicline (quinoxaline = champix®, Pfizer).



Drogues à alcaloïdes et amides pipéridiniques - Monographies

Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques

La Lobélie enflée, Lobelia inflata L., Campanulacées (ex Lobéliacées)



Drogue : Tiges fleuries (Ph. Fse, XIème Éd.).

Composition chimique : 0,5% AT : (-)-lobéline. Analéptique respiratoire (excite la réactivité des centres bulboprotubérantiels au CO₂). Bonchondilatateur, excito-ganglionnaire (effet β-adrénergique).



Préparations galéniques

Extrait et teinture (spécialités pour affections bronchopulmonaires). 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., 8^{ème} Éd. 01/2008:1988, **corrigé 7.0**)

Le Grenadier, Punica granatum L., Lythracées (ex Punicacées)

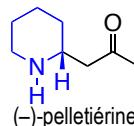
Drogue : Écorces de racines (Ph. Fse, 11^{ème} Éd.).

Composition chimique : 0,6% AT :

(-)-pelletierine

Anthelminthique (taenicide) ; grande toxicité, **abandonné**.

Fruits : donnent le sirop de « grenadine ».

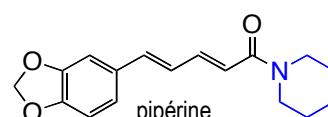


Les drogues à amides pipéridiniques

Le Poivrier commun, Piper nigrum L., Pipéracées

Drogue : graines (Ph. Fse, 11^{ème} Éd.).

Composition chimique : 3% huile essentielle = terpènes + 10% d'amides (principes brûlants) : pipérine

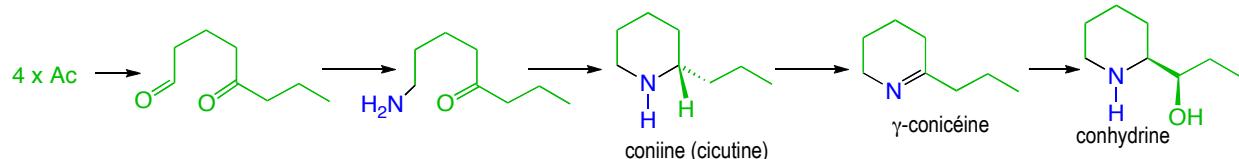


Pipérine = **dépresseur SNC, anticonvulsivant**.

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) : → léthargie + perte de sensibilité.



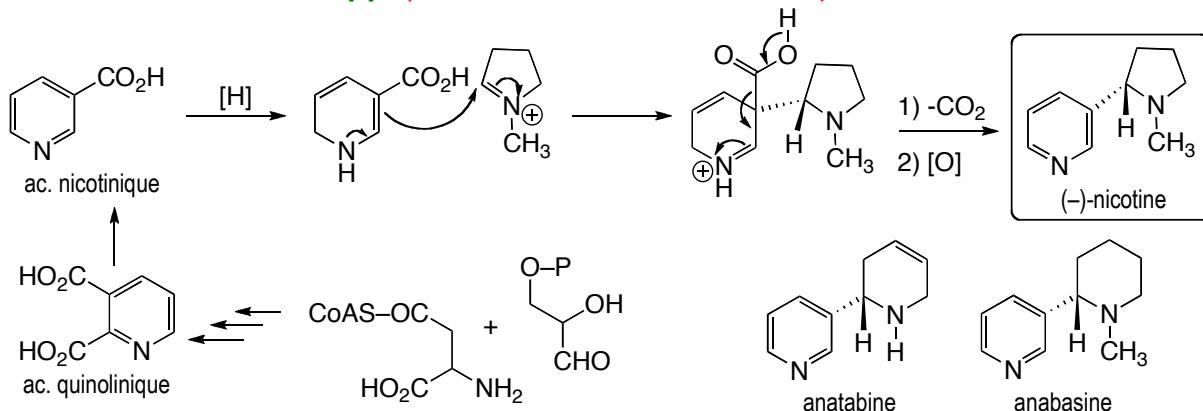
Conium maculatum

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 (paralysie respiratoire).
- Sur la musculature lisse intestinale : **augmente le tonus** et le péristaltisme.
- Sur plaque neuro-musculaire : excitation ganglionnaire brève → **ganglioplégie**.

Elle est inducteur enzymatique (augmente le catabolisme des xénobiotiques).

Emplois : traitement de la dépendance tabagique ... (gomme, patch) ;

sulfate = **insecticide** (pucerons).

Syndrôme de Gilles de la Tourette (tics moteurs compulsifs) : blocage des récepteurs dopaminergiques ?

L'aréquier, Areca catechu, L.
Arécacées (ex Palmiers)

La graine (noix d'Arec) compose la « **chique de Betel** » (enveloppée dans la feuille de *Piper betle* L., Pipéracées).

Arécoline : **parasympathomimétique**

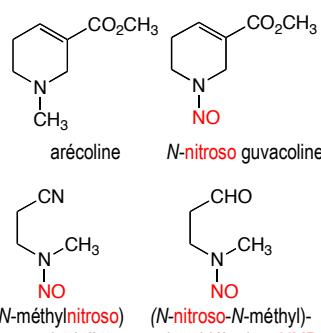
(agoniste des récepteurs muscariniques puis nicotiniques). Vasodilatation, tachycardie réflexe, hypersécrétions (salive, sueur), myosis.

Tænicide vétérinaire.

Testée comme protecteur des neurodégénérescences type Alzheimer.

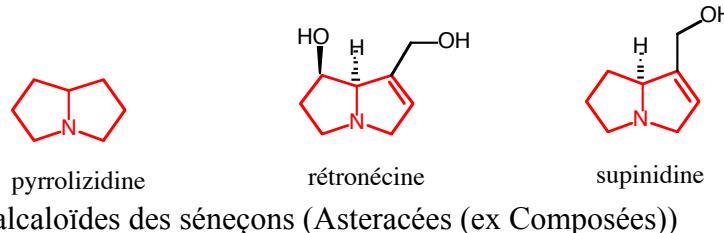
NMPA : cytotoxique, cancérogène → cancers de la bouche chez ceux qui mastiquent le bétel.

25/01/16

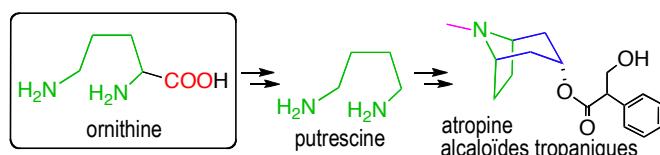


Drogues à Alcaloïdes Tropaniques

1 - Introduction



Alcaloïdiques issus de l'ornithine



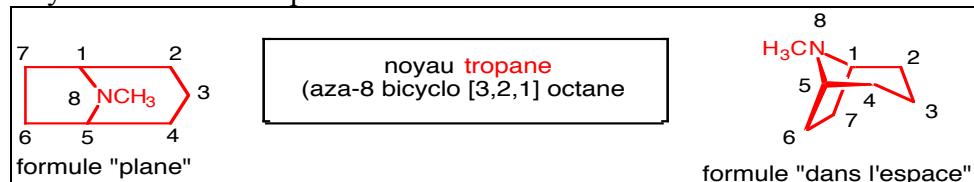
Convolvulacées, Euphorbiacées, Solanacées (alc. para Σ^-), Linacées (alc. anesthésiques).



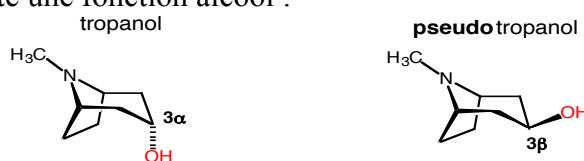
Tussilage : *Tussilago farfara* (voir espèces pectorales)

2 – Structure des alcaloïdes

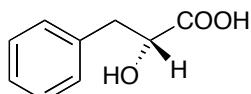
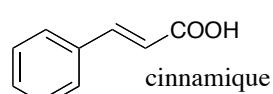
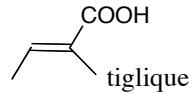
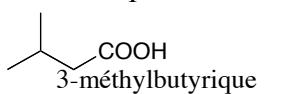
Le noyau de base = « tropane »



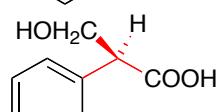
Le carbone 3 porte une fonction alcool :



Cet alcool est estérifié par divers acides dont :



(R)- α -hydroxy- β -phénylpropionique



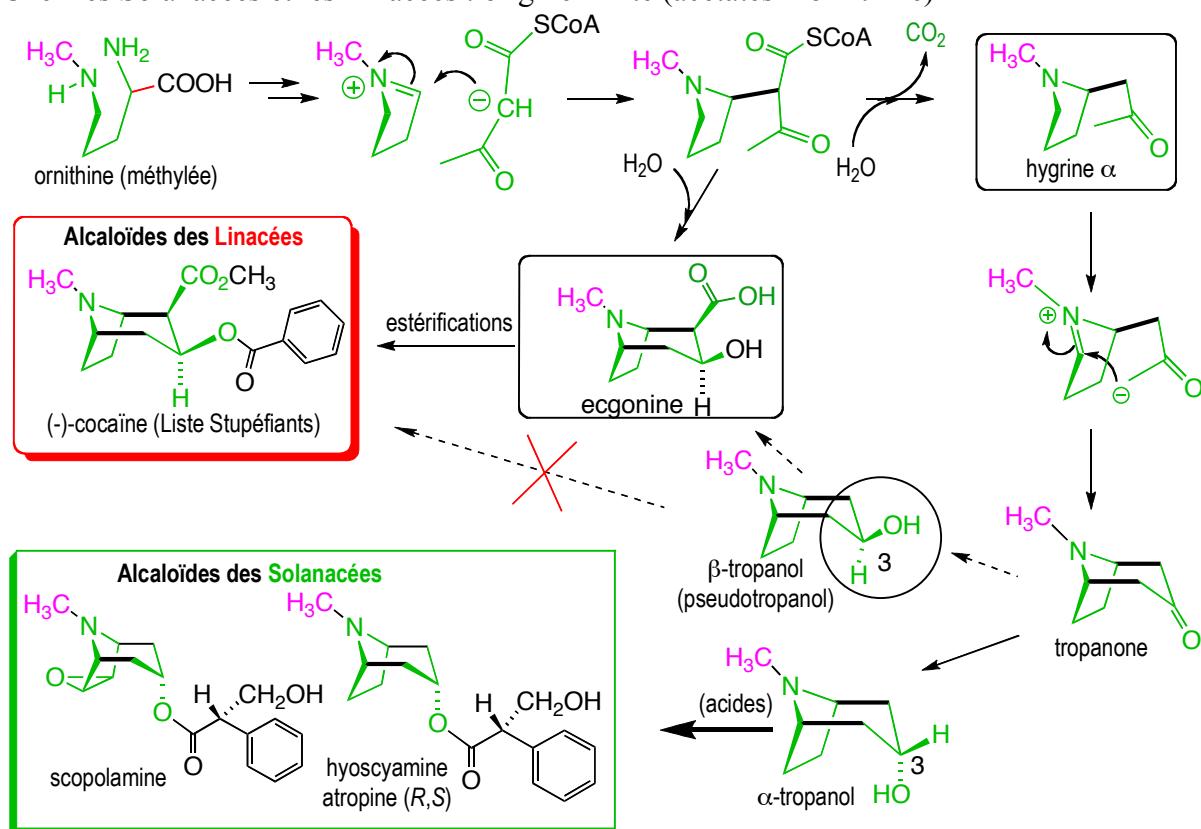
Ac. (S)-(S)-tropique

3 - Répartition botanique

- Convolvulacées, Euphorbiacées
 - Solanacées (alc. para Σ^-), Érythroxylacées (ex Linacées ; alc. anesthésiques).

4 - Biogénèse du noyau tropane

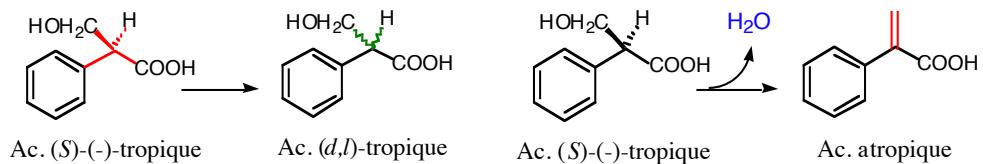
Chez les Solanacées et les Linacées : origine mixte (acétates + ornithine) =



Biogénèse 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 (HNO_3 fumant + KOH, acétone).



Vitali-Morin : coloration violette = alc. tropaniques

7- Propriétés Pharmacologiques

- parasympatholytique (3- α -OH)
- anesthésique local (3- β -OH).

Drogues à Alcaloïdes Tropaniques - Monographies

A- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol

(alcaloïdes parasympatholytiques → « anticholinergiques »)

A1- La Belladone, *Atropa belladonna* L., (liste I)

Drogue = **FEUILLE DE BELLADONE** (*BELLADONNAE FOLIUM*, Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 01/2012:0221) : Feuilles seules ou mêlées de sommités florifères et, parfois, fructifères, séchées d'*Atropa belladonna* L. *Teneur* : au minimum 0,30 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine ($C_{17}H_{23}NO_3$; M_r 289,4) (drogue desséchée). Les alcaloïdes sont principalement constitués d'hyoscyamine associée à de faibles quantités de scopolamine (hyoscine).



BELLADONE (POUDRE TITREE DE), *Belladonnae pulvis normatus* (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 01/2008:0222) : Feuille de belladone pulvérisée (180) (2.9.12) ajustée, si nécessaire, avec du lactose en poudre ou une poudre de feuille de belladone à faible teneur en alcaloïdes.

teneur : 0,28 % à 0,32 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine (M_r 289,4) (drogue desséchée).

EXTRAIT SEC TITRE DE FEUILLE DE BELLADONE, *Belladonnae Folii Extractum Siccum Normatum* (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 01/2009:1294) : Extrait sec titré obtenu à partir de Feuille de belladone (0221). Teneur : 0,95 % à 1,05 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine ($C_{17}H_{23}NO_3$; M_r 289,4) (extrait desséché).

BELLADONE (FEUILLE DE), TEINTURE TITREE DE, *Belladonnae Folii Tinctura Normata* (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 01/2008:1812) : Teinture produite à partir de Feuille de Belladone (0221).

Teneur : 0,027 % à 0,033 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine ($C_{17}H_{23}NO_3$; M_r 289,4). Parmi ces alcaloïdes, l'hyoscyamine nettement prépondérante est accompagnée de faibles quantités de scopolamine.

Falsification : B. de Hongrie, ***Scopolia carniolica*** Jacq. (raphides oxalate Ca)
Fleurs violettes, calice accrescant persistant. Fruits = baies noires.

Composition chimique :

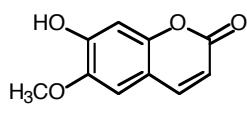
Principes banals : Minéraux (12-15%). Amines volatiles :



N-méthyl pyrrolidine



pyrrolidine



scopolétol

: une coumarine (≠ des 2 autres)

Les P. A. : 0,3 à 0,6% d'AT tropaniques :

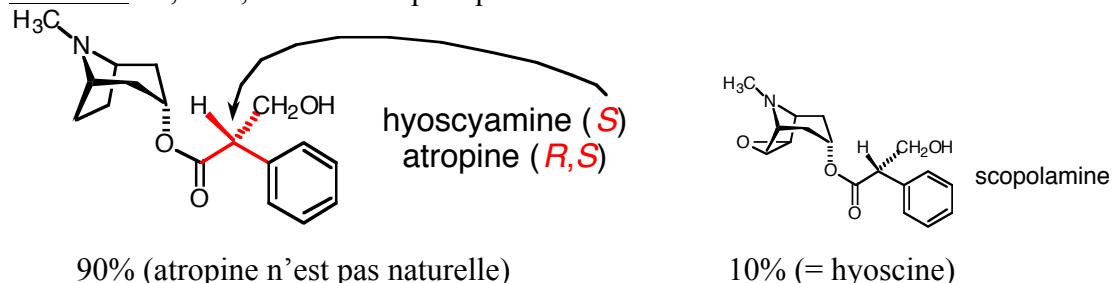
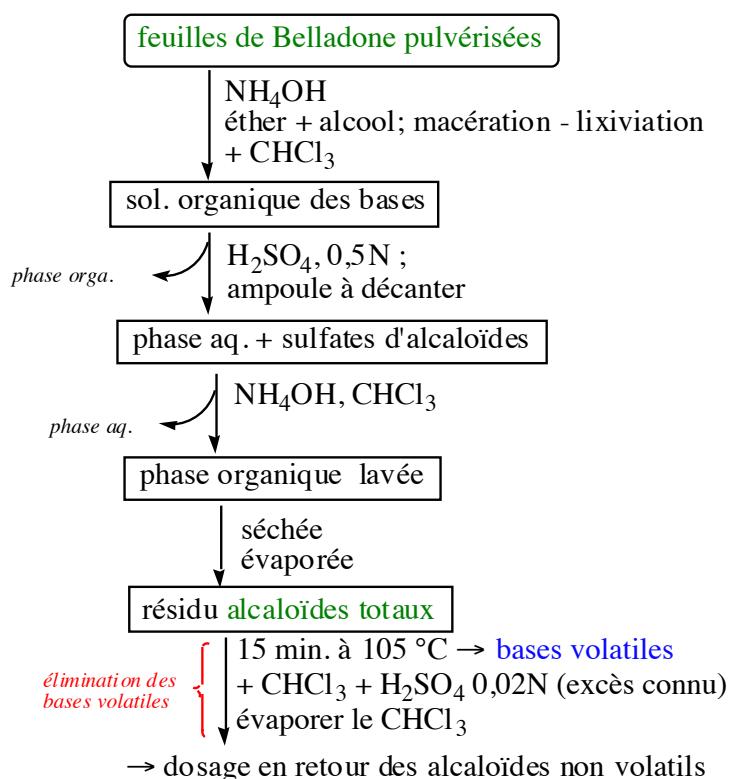


Schéma d'extraction : dosage =



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 enrâgée" 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 salivaire (→ sécheresse buccale) et sudorale, pancréatiques) → **contre indications !**
- spasmolytiques neurotropes
- → dilatation de la pupille (mydriase passive = paralysie du sphincter irien)

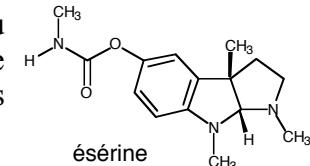
Propriétés de la scopolamine

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 parasympatholytiques : **ésépine** ou physostigmine, du *Physostigma venenosum*, Balf., Fabacées = Fève de Calabar, éséré (voir p. 106). Inhibiteur des cholinestérases, 10 000 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 homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des **angines non bactériennes** (inflammation, douleur, rougeur, fièvre))
COMPLEXE LEHNING GELOSEUMIUM N° 70 sol buv (Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les manifestations fonctionnelles des **états anxieux**, de l'**hyperémotivité** (nervosité, trac, stress))
DROSERA COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (Toux spasmodiques)

FORMICA RUFA COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (Traitement adjuvant de la **lithiasie urinaire**)
HELONIAS COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv
L.107 sol buv
PARAGRIPPE cp
SANTAHERBA sol buv
SCROFULARIA COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (**états lymphatiques**)
TABACUM COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (**Mal des transports. États nausseux**)

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** ; **spigérie antihelminthique, teinture 0,004 µg** ; **gelséum 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))

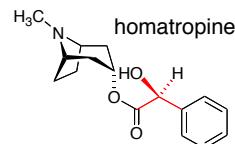
Atropine (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 07/2010:2056).

Sulfate d'atropine (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 04/2008:0068 corrigé 7.0).

Homatropine hydrobromide (Ph. Eur., 8^{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 + principes toxiques de l'amanite tue-mouches (muscarine), ou par les médicaments parasympathomimétiques ou cholinomimétiques.

Effets secondaires : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardie, tendance à la constipation.



Contre-indications absolues

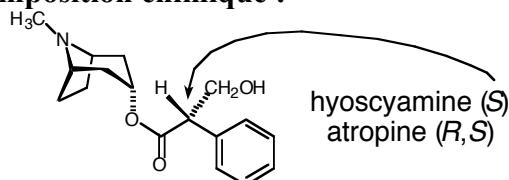
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Risque de **glaucome** par fermeture de l'angle.
- Risque de **rétention urinaire** lié à des troubles **uréto-prostatiques**.
- Femme qui allaite : cf Grossesse/Allaitement.

A2- Le *Datura officinal*, (= la stramoine), *Datura stramonium L.* (liste I)

Drogue = **FEUILLES** : (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 04/2010:0246).

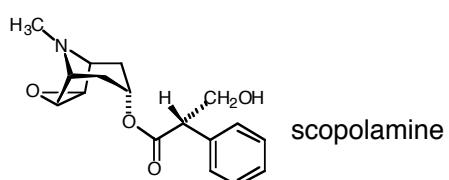


Composition chimique :



65%

(Cigarettes antiasthmatiques !).



35%

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
HOMEOPENE 46 cp

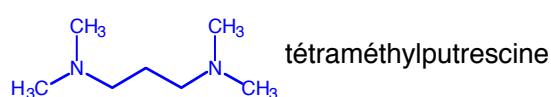
NOCTIUM sirop
QUIETUDE sirop
SANTAHERBA sol buv
SOMNIDORON sol buv en gte

A3- La Jusquiaume noire, *Hyoscyamus niger L.* (liste I)

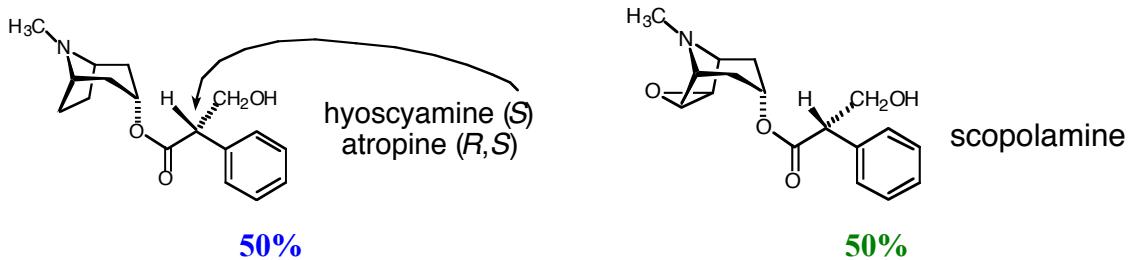


Matières minérales (20%).

Bases volatiles en quantité :



SAM : alcaloïdes =



Formes galéniques

- teinture au 1/10 (liste II) et médicaments en contenant :

ABBE CHAUPITRE N° 7 sol buv

BORIPHARM N°3 gél

COMPLEXE LEHNING IPECA N° 65 sol buv

COMPLEXE LEHNING LOBELIA N° 74 sol buv

COMPLEXE LEHNING OENANTHE CROCATA N° 78 sol buv

• poudre à 0,05 0,07% AT (liste I)

• Huile de jusquiambe composée ("baume tranquille").

COMPLEXE LEHNING TARENTULA N° 71 sol buv

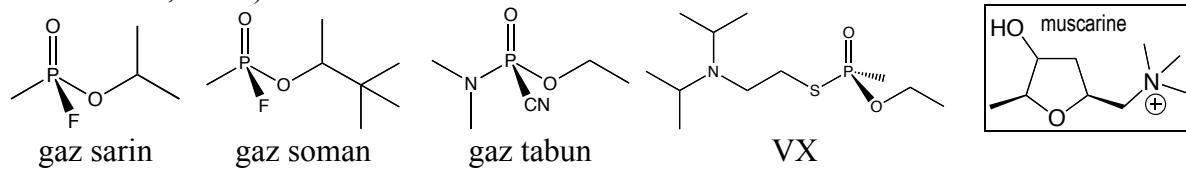
HOMEogene 46 cp

L.72 sol buv

QUIETUDE sirop

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.
- Traitements symptomatiques des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
- Traitements symptomatiques 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 **parasympathomimétiques** (cholinomimétiques) :
 - Traitement des bradycardies sinusales et des BAV (réflexe vagal, digitaliques, bêta-bloquants, etc).
 - Intoxication par les insecticides organophosphorés, les carbamates anticholinestérasiques, les médicaments parasympathomimétiques, les champignons (syndrome muscarinique) et les neurotoxiques organophosphorés (gaz sarin, soman, tabun, VX...).



Médicaments à base d'atropine :

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL :

Anesthésie Réanimation : **atropine**

Antispasmodique anticholinergique : **atropine sulfate**

Intoxication par les anticholinestérasiques + Prémédication anesthésique : **parasympatholytiques : atropine**

ATROPINE ALCON 0,3 % collyre

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,25mg/ml sol inj

ATROPINE ALCON 0,5 % collyre

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,25mg/ml sol inj

ATROPINE ALCON 1 % collyre

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5mg/1ml sol inj

ATROPINE FAURE 1 % collyre

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 0,5 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 0,5 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,25mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 0,5 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,25mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 1 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,5mg/1ml sol inj

ATROPINE RENAUDIN 1 mg/ml sol inj SC IV

ATROPINE SULFATE LAVOISIER 0,5mg/1ml sol inj

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,25mg/ml 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
 chez l'adulte : 0,25 à 1 mg toutes les 6 heures, posologie maximale : **2 mg/24 h**

chlorhydrate, pralidoxime méthylsulfate). Antidote : intoxication par les agents organophosphorés

Indications de INEUROPE : Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés tels que Sarin, Soman, Tabun et VX.

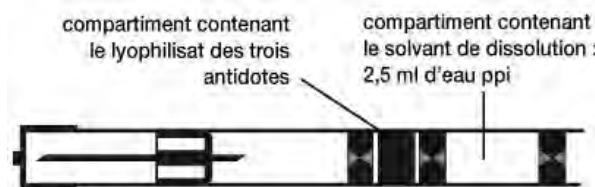
Les signes de leurs intoxications aiguës associent :

- un **syndrome cholinergique** dont le tableau clinique est le suivant :
 - syndrome muscarinique associant hypersécrétion salivaire et bronchique, sueurs profuses, myosis, bronchospasme, bradycardie, hypotension, douleurs abdominales et diarrhées, confusion et convulsions,
 - syndrome nicotinique associant fasciculations musculaires puis paralysie musculaire périphérique et respiratoire ;
- un **syndrome central** : convulsions, état de mal, coma.

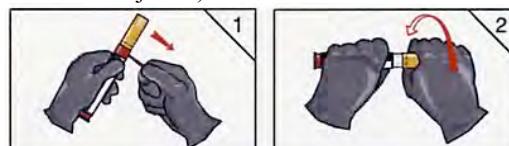
En l'absence de traitement, l'évolution est fatale par asphyxie.

L'auto-injecteur est un dispositif contenant dans un compartiment les 3 principes actifs sous forme lyophilisée et dans un autre compartiment le solvant (eau ppi).

Le schéma suivant décrit l'auto-injecteur, utilisé en 2 temps :



1^{er} temps (reconstitution de la solution à injecter)



2^{ème} temps (injection intramusculaire après retrait de la sécurité d'injection, par pression sur le corps inférieur de l'auto-injecteur mis en contact de la face externe de la cuisse, à travers les vêtements)



Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Mydriatique**

BROMHYDRATE D'HOMATROPINE FAURE 1% COLLYRE EN SOL

SULFATE D'ATROPINE 0,3 % COLLYRE

ISOPTO-HOMATROPINE 1 % COLLYRE

Uvées 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 : Fl/10ml (**hyoscyamine sulfate**)

Liste des médicaments contenant la SAM : **Scopolamine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Soins palliatifs : râle 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 :

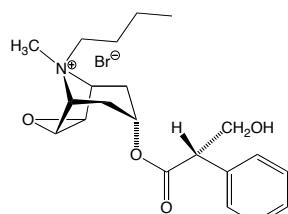
Traitements symptomatiques des **manifestations douloureuses aiguës** liées aux troubles fonctionnels du **tube digestif** et des **voies biliaires**.

Traitements symptomatiques des **manifestations douloureuses aiguës** en gynécologie.

Traitements 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, mégacôlon 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

Jusquia me 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, Érythroxylacées (ex Linacées)

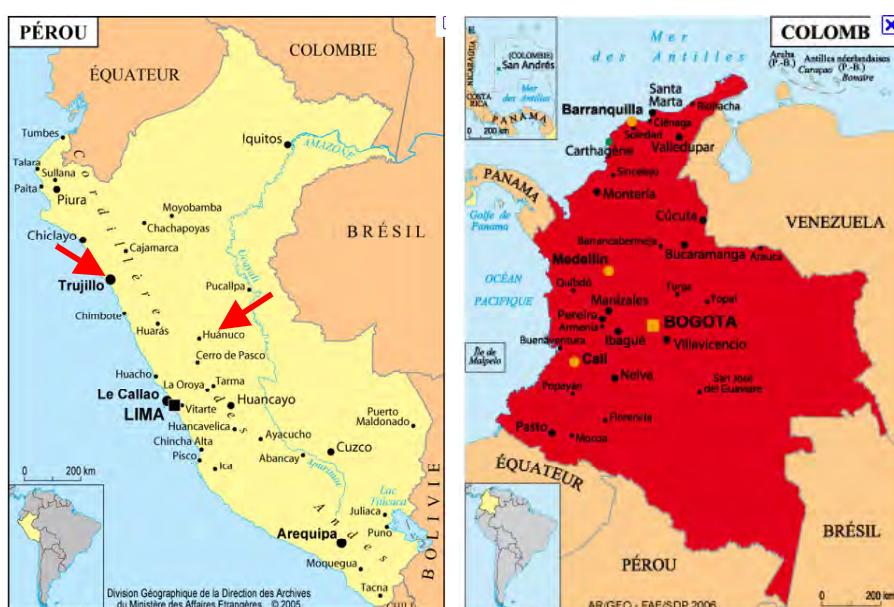
Liste des Stupéfiants.

Variétés :

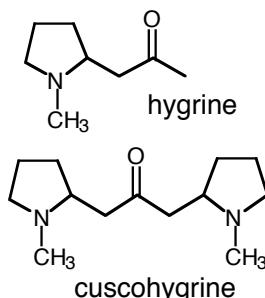
- E. coca var. *coca*
- *E. coca* var. *coca* = (limbe elliptique large, vert foncé) : cultivé Pérou + Bolivie.
- *E. novogranatense* var. *novogranatense Bolivianum* = Coca de Huanuco
- *E. novogranatense* var. *Truxillense* = Coca de Truxillo (limbe très étroit, vert pâle)



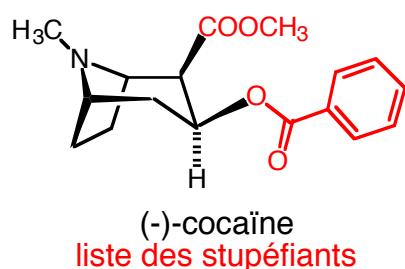
20 g de feuilles → 50 mg de cocaïne (2,5 g/kg).



Bases volatiles :



P.A. : alcaloïdes issus de l'ecgonine

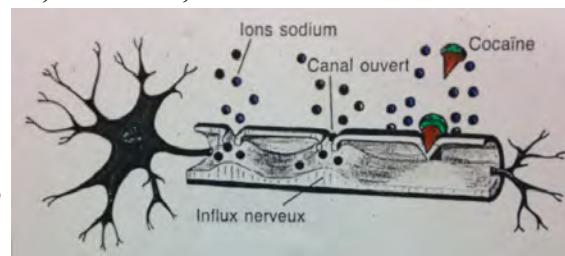
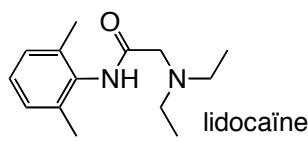
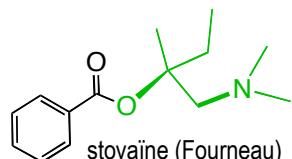


20 g de feuilles → 50 mg de cocaïne (2,5 g/kg)

Propriétés de la cocaïne

Anesthésique local (« de surface ») puissant : bloque les échanges ioniques (Na⁺) de la membrane neuronale des nerfs sensitifs (stoppe le message sensitif).

Sert de modèle aux anesthésiques locaux de synthèse : amides isostères, esters ac. *p*-aminobenzoïque : lidocaïne (= xylocaïne), benzocaïne, tétracaïne, ...



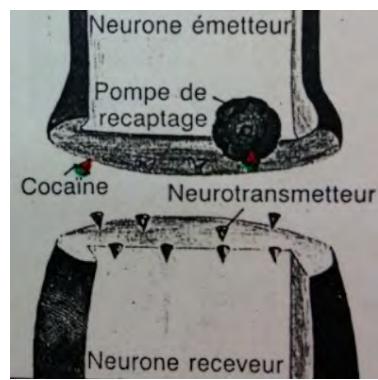
Sur SNA :

sympathomimétique : stimulation adrénnergique en bloquant le recaptage des médiateurs synaptiques (dopamine, noradrénaline) → hyperthermie, mydriase, vasoconstriction (hypertension, accélération cardiaque).

Sur SNC : stimulante (excitatrice)

1^{ère} phase transitoire de stimulation des fonctions psychiques, sensorielles et motrices :

- euphorie,
- stimulation intellectuelle,
- désinhibition,
- hyperactivité,
- diminue la sensation de fatigue (chique 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 fumée.



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

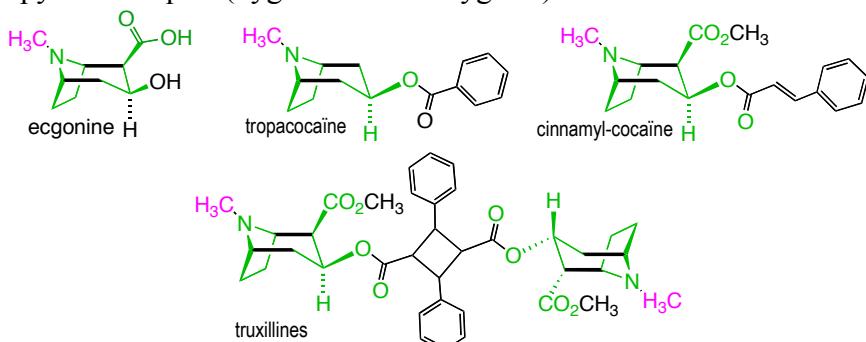
[Maintenant \(2015\)](#) : La feuille est la seule à contenir des alcaloïdes. Elle contient des PA aux propriétés pharmaceutiques **intéressantes**. Une huile essentielle à salicylate de méthyle, des polysaccharides, des flavonoïdes et principalement des alcaloïdes représentant de 0,2 % à 1,3 % de la composition de la feuille de coca. Parmi **Ses** principes actifs, on peut énumérer :

la cocaïne (méthyle **-benzoyl-ecgonine**) ;

l'ecgonine : **qui agit au niveau du métabolisme des glucides, générant de l'énergie, il est un complément aux diètes** ;

d'autres dérivés de l'ecgonine : cinnamylcocaïnes, tropacocaïne, et truxilline ;

des alcaloïdes pyrrolidiniques (hygrine et cuscohygrine).



Cent grammes de feuilles de coca contiennent :

9,40 mg de bétacarotène ;

1 540 mg de calcium ;

911 mg de phosphore ;

40 mg de vitamine E ;

299 mg de magnésium ;

136 mg de fer ;

1,91 mg de riboflavine (vitamine B2).

Mais on revient de très loin :

[Anciennement](#) : Elle contient en tout **14 alcaloïdes** (???) aux propriétés pharmaceutiques intéressantes. Parmi **Ses** SAM on peut énumérer :

- la **papaïne**, ferment qui aide à la digestion en l'accélérant, 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 3000 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),

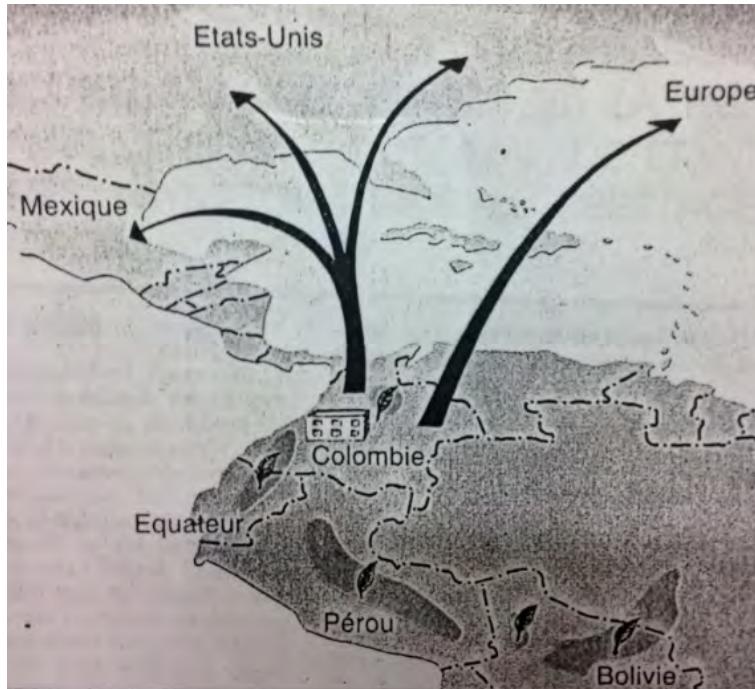
- la **piridine** qui stimule la circulation sanguine, facilitant l'oxygénation - particulièrement du cerveau - réduit par l'écoulement plus lent du sang, à cause de la polyglobulie, qui est la réponse physiologique immédiate aux hautes altitudes,
- la **réserpine** qui réduit la haute-pression sanguine,
- la **cocamine** qui possède des effets anesthésiques,
- la **coniine** qui est un anesthésique local puissant,
- la **cocaïne** (metil - ester de benzoïl-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** rafraîchit 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



extraction par du kérosoène, récupération de la « neige » (cristallisée)

Pérou et Bolivie, principaux pays producteurs de coca → dans les années 1980 exportées vers la Colombie où elle est extraite (50 000 T de feuilles → 250 T cocaïne/an) : "coke, blanche, neige, divine, ...".) → cartel de Medellin, les FARC ...



La cocaïne est 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).

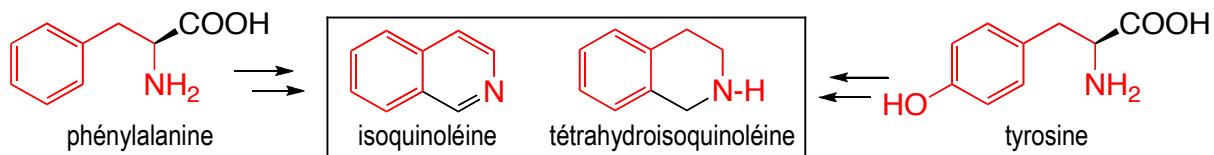
Rappels de culture générale : J. S. Pemberton (1880) met au point le « *French wine of Coca, Ideal Tonic* ». Coca-Cola Cie naît en 1892, sous l'impulsion d'un autre pharmacien (A.G. Candler) : cette boisson a contenu de la cocaïne jusqu'en 1903, date où elle fut remplacée par la caféine ...

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques

Généralités

Un grand nombre d'alcaloïdes proviennent des ac. aminés aromatiques (**phénylalanine et tyrosine**) qui réagissent après décarboxylation (\rightarrow aryléthylamines) avec des dérivés d'aminoacides après désamination comme des acides en "C₆-C₃" (phénylpropionique) ou aldéhydes en "C₆-C₂" (phénylacétaldéhyde) ou de monoterpènes (sécologanoside). Ils possèdent alors un squelette "**isoquinoléique**".

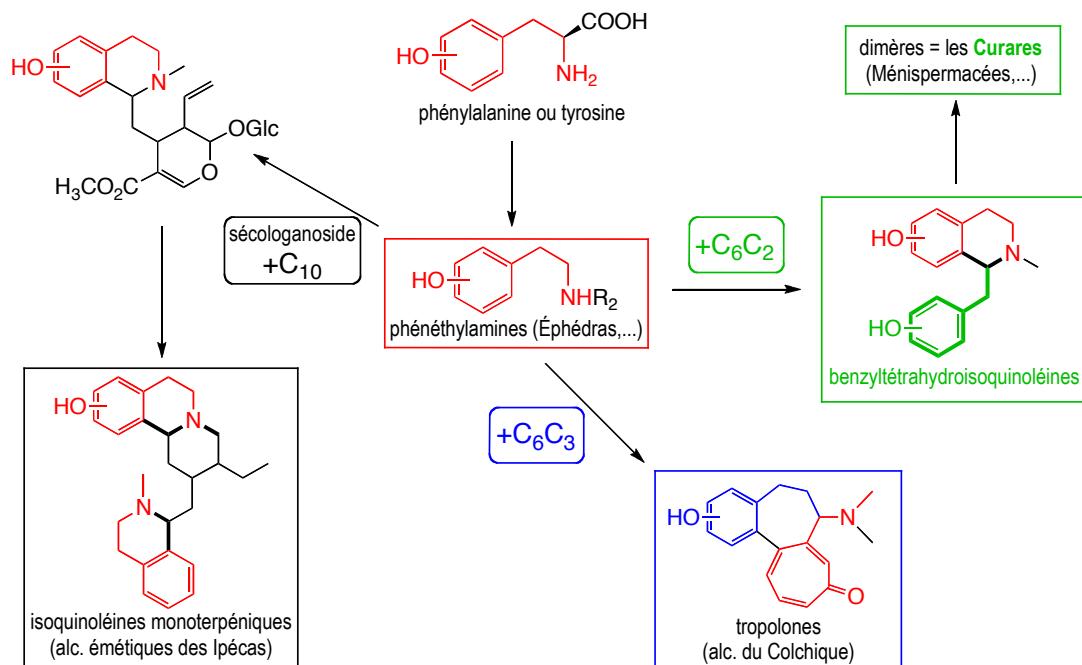
Le plus souvent il existe sous forme tétrahydrogénée : alcaloïdes **tétrahydroisoquinoléiques**.



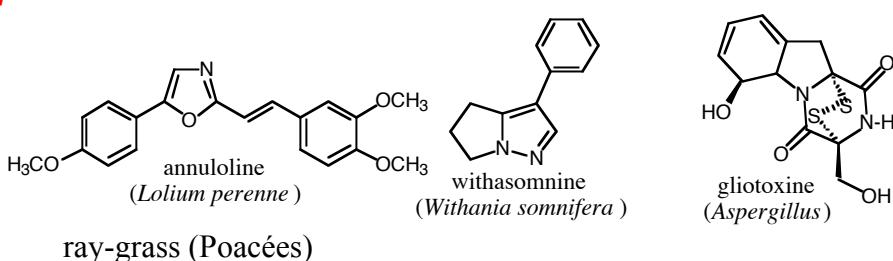
1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :

1-A- Types de noyaux et classification

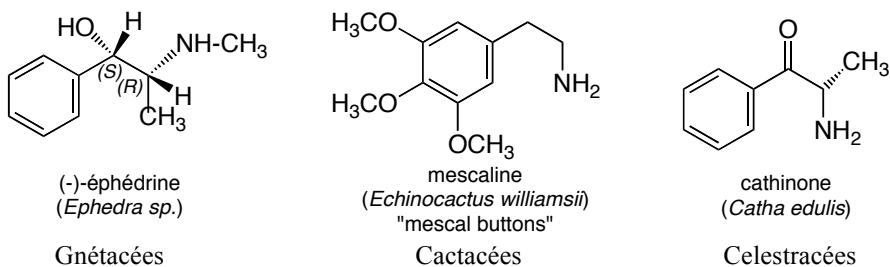
Selon la nature du 2^{ème} dérivé avec lequel la réaction a lieu, on distingue 4 groupes principaux d'alcaloïdes isoquino/tétrahydroisoquinoléiques (THIQ) :



1-B- Exemples de structures rencontrées



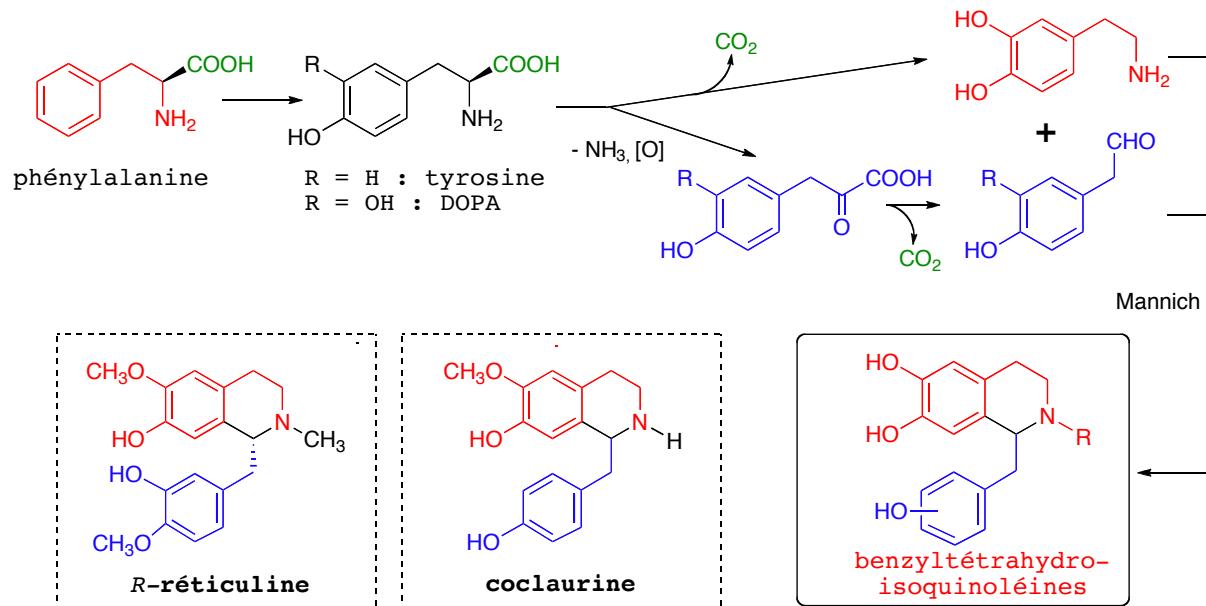
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phényléthylamine



2 - Biogenèse du noyau iso (ou tétrahydro)-isoquinoléique

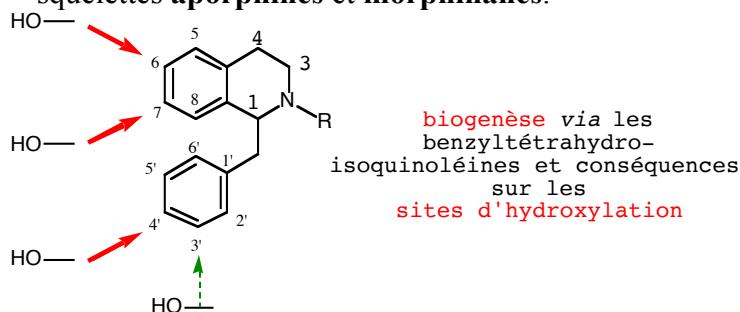
Tous ces alcaloïdes sont formés à partir des aminoacides précurseurs (Phe, Tyr) par :

- décarboxylation → dopamine
- désamination → ac. dihydroxyphénylpypyruvique

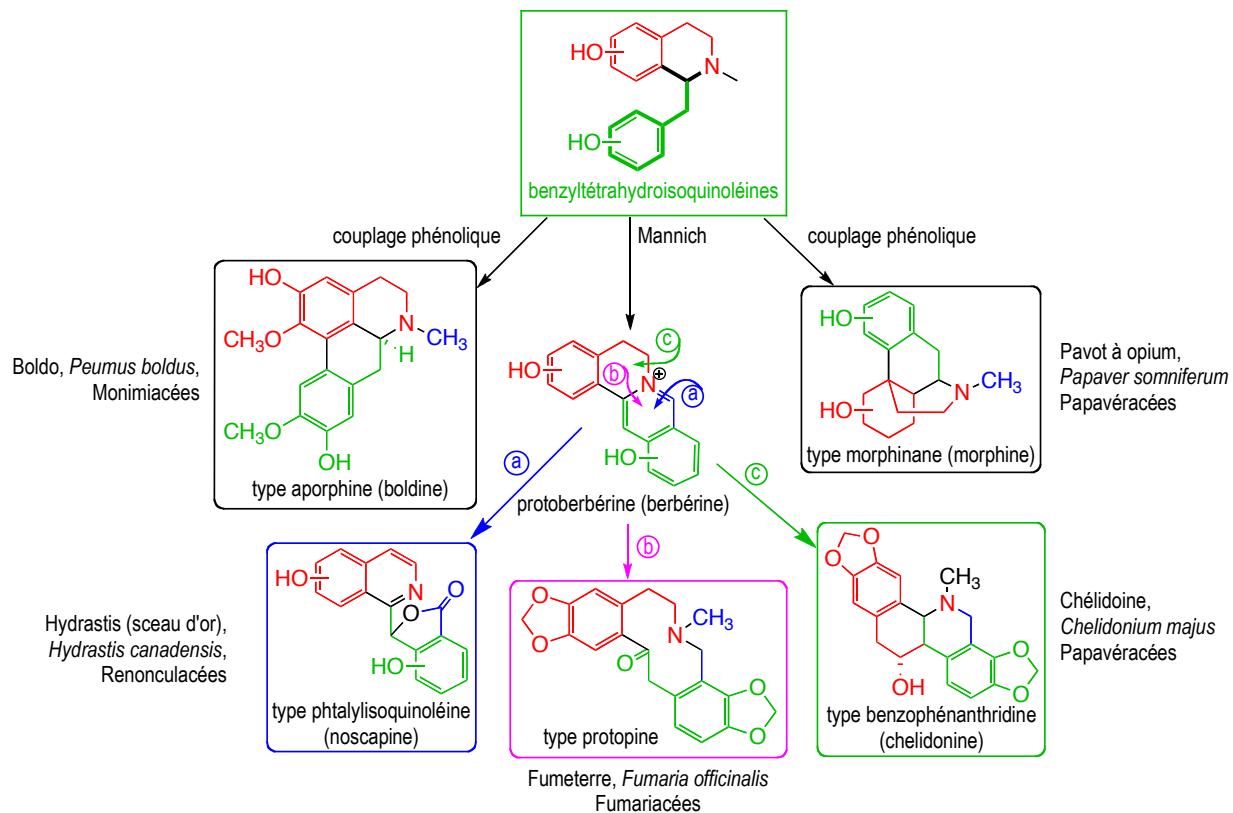


* Via les benzyltétrahydroisoquinoléines (Nor-laudanosoline).

- À l'origine de la grande diversité structurale à partir de ce squelette, le couplage oxydatif des phénols (voir chap. "drogues à composés phénoliques" p. 152) : → conséquences sur les sites d'hydroxylation : → squelettes **aporphines** et **morphinananes**.



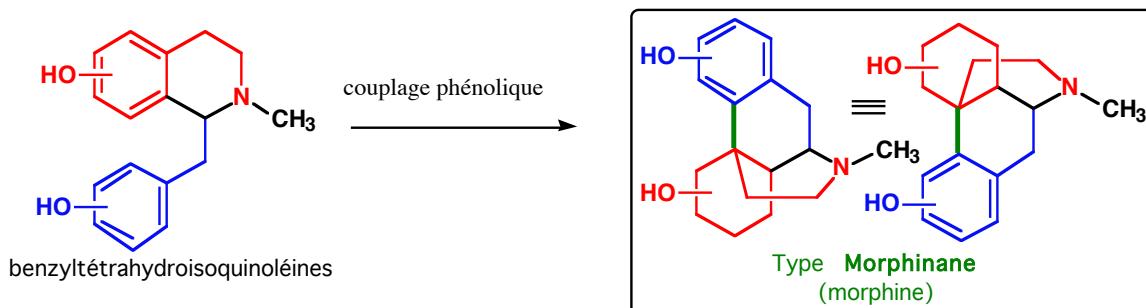
- Cyclisation de type Mannich : → squelette **protoberbérine**



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 bisbenzylisoquinoléine) = tubocurares.

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type morphinane - Monographies



1- Les Papavéracées

Généralités : herbes à feuilles isolées et fleurs régulières ayant un appareil sécréteur = "pseudo laticifères". La plupart sont riches en alcaloïdes localisés principalement dans le latex qu'il sécrète. Notre intérêt pour cette famille est dû au g. *Papaver* qui compte une centaine d'espèces et dont le squelette morphinane est spécifique.

A - Le Pavot somnifère, *Papaver somniferum* L.

A-1- Botanique :

"variété" *album* (\rightarrow opium). 1 à 1,5m, vert glauque \pm poilues, fleurs solitaires blanc à rose à calice caduc et corolle de 4 pétales préfloraison chiffonnée. Fruits indéhiscents surmontés d'un plateau stigmatique à nombreuses graines (20 à 30000), blanches et oléagineuses.

P. somniferum var. *glabrum* et *P. somniferum* var. *setigerum*.



A-2- Drogues fournies par *Papaver somniferum* :

- "var". *album* : opium brut. Après incision, toutes les parties de la plante laissent s'écouler un latex blanc ... \rightarrow opium.
- "var". *nigrum* : graines \rightarrow huile d'oeillette, feuilles, capsules et tiges = paille (\rightarrow morphine). De plus en plus, les besoins de l'industrie pharmaceutique mondiale en alcaloïdes sont aussi couverts par l'**extraction directe à partir de la paille** de ce pavot « œillette ».

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**.

26/01/16

A-2-I - L'opium brut

A2-I-1- Définition de l'opium

L'opium brut (Ph. Eur., 8.0 **01/2008:0777, corrigé 6.0**) = latex séché à l'air obtenu par incision des capsules (laticifères) encore vertes de *Papaver somniferum* L, contenant au minimum 10% de morphine (M) et 2% de codéine (p:p de MS à 105°C).

Opium + ses préparations + conc. paille de pavot (>20% M), la M et ses dérivés hémi et synthétiques : **Liste Sub classées STUPÉFIANTS (ann. I)**.

L'opium brut n'est destiné qu'à servir de matière première dans la fabrication de préparations galéniques. Il n'est pas délivré tel quel.

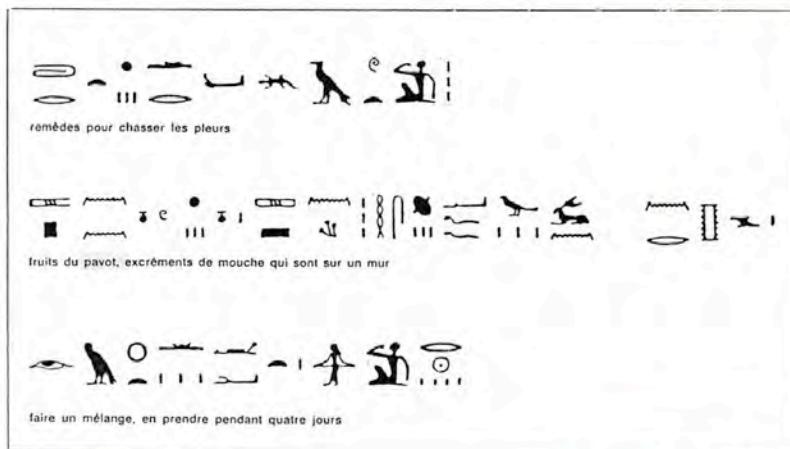
Historique : L'homme s'intéresse au pavot depuis + 4000 ans du fait des constituants de l'opium.

A2-I-2- Culture et récolte des drogues : licite, illicite.

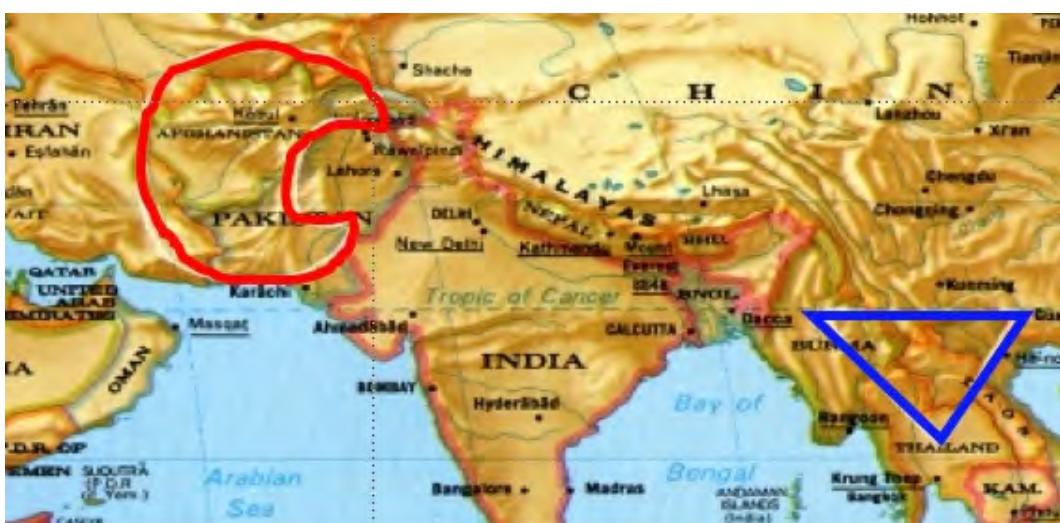
La production **licite** de l'opium : limitée dès 1953 à **sept pays** (Iran, Turquie, URSS, Yougoslavie, Grèce, Bulgarie, Inde) est désormais réservée à **l'Inde** seule : **650 T d'opium/an**.

* Conduite de la culture : semis, incision, "raclage", pétrissage.

Les cultures illicites de pavot qui alimentent le marché mondial de l'héroïne sont principalement localisées dans le « **croissant d'or** » et le « **triangle d'or** » : au total, plus de **4905 T d'opium / 2012 sur 236000 ha !**



Papyrus d'Ebers (2000 ans BC)



Croissant d'or : Pakistan, Afghanistan (3700 T), Iran

Triangle d'or : Thaïlande, le Myanmar (ex-Birmanie : 690 T) et la RPD Lao

Les opiacés et opioïdes sont les drogues problématiques qui causent les plus forts taux de morbidité et de mortalité liée aux drogues dans le monde.

Le Rapport mondial sur les drogues 2013 fait état d'une stabilité de la consommation des drogues traditionnelles et d'un développement alarmant des **nouvelles substances psychoactives (NSP)**.

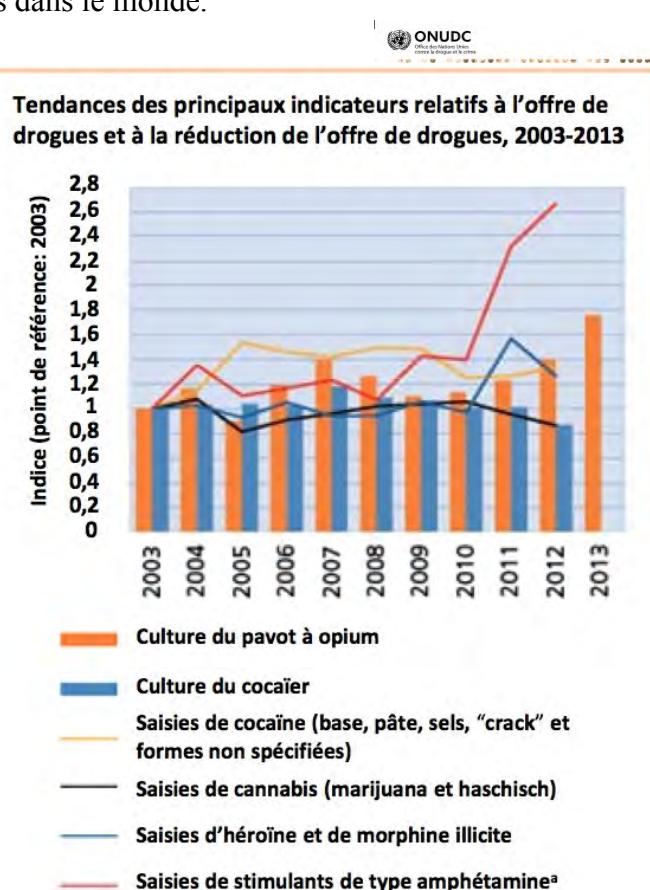
Vendues comme « euphorisants légaux » et « drogues de synthèse », les NSP prolifèrent à un rythme sans précédent et posent des défis de santé publique inédits. Selon le rapport, le nombre de NSP rapportées à l'ONUDC par les États membres est passé de 166 à la fin de l'année 2009 à 251 à la mi-2012, ce qui représente une augmentation de plus de 50 %. Le nombre de NSP a, pour la première fois, dépassé le nombre total de substances sous contrôle international (234). Étant donné que de nouvelles substances nocives font leur apparition sur le marché des drogues avec une régularité sans faille, le système de contrôle international des drogues doit désormais faire face à la rapidité et à la créativité du phénomène des NSP.

Ce problème est alarmant - pourtant ces drogues sont légales. Vendues librement, y compris sur internet, les NSP ne sont pas testées afin de savoir si elles sont sans risques. Elles peuvent donc se révéler bien plus dangereuses que les drogues traditionnelles. Les noms « épice », « miaou miaou » et « sels de bain » induisent les jeunes en erreur en leur faisant croire qu'ils s'adonnent à un plaisir quasi sans risques.

Globalement, la consommation de drogues traditionnelles, telles que l'héroïne et la cocaïne, semble être stable. En Europe, l'usage d'héroïne semble être en déclin. Par ailleurs, le marché de la cocaïne semble être en expansion en Amérique du Sud et dans les économies émergentes en Asie. L'usage d'opiacés (héroïne et opium) reste en revanche stable (environ 16 millions de personnes, soit 0,4 % des 15-64 ans), bien qu'une forte prévalence de consommation d'opiacés ait été rapportée en Asie du Sud-est et en Asie centrale, en Europe de l'Est et du Sud-est et en Amérique du Nord.

A-2-I-3- Caractères de l'Opium

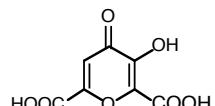
Pâte de saveur amère et âcre, à odeur terreuse.





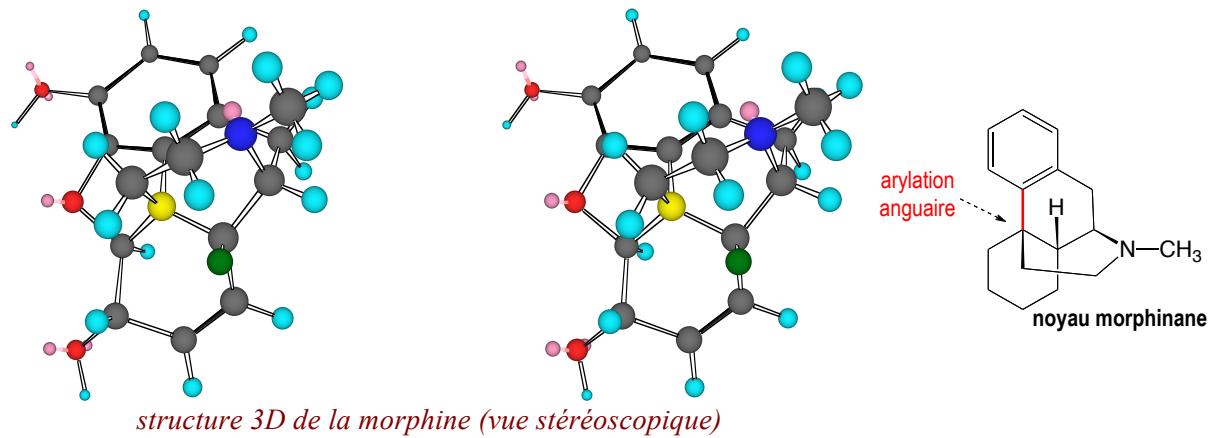
A-2-I-4- Composition chimique

- Composés banals (ac. méconique)
- P.A. : alcaloïdes isoquinoléiques
(10-20% de l'opium) → 4 groupes :

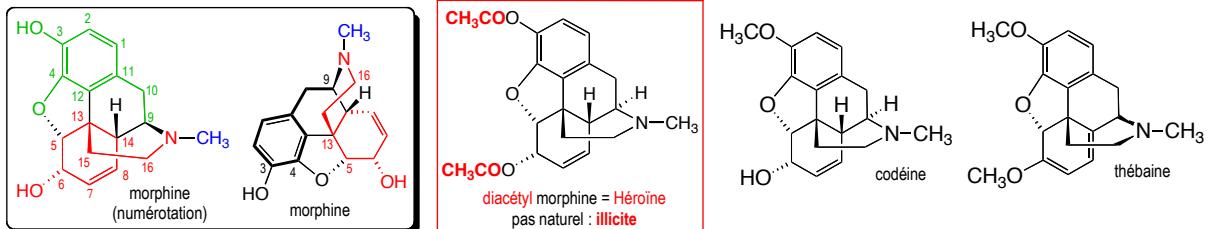


(ac. 3-hydroxy-γ-pyroneddicarboxylique)

A-2-I-4-1- groupe des morphinanes (majoritaire) :



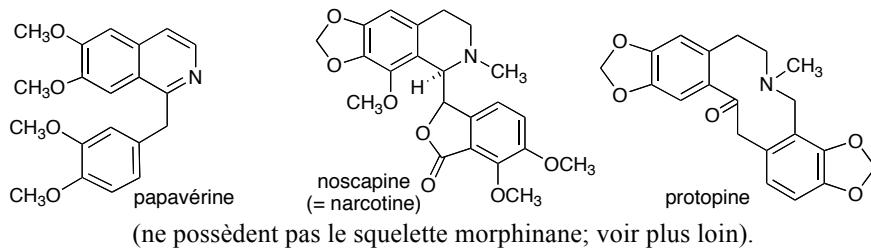
structure 3D de la morphine (vue stéréoscopique)



A-2-I-4-2- groupe de la papavérine

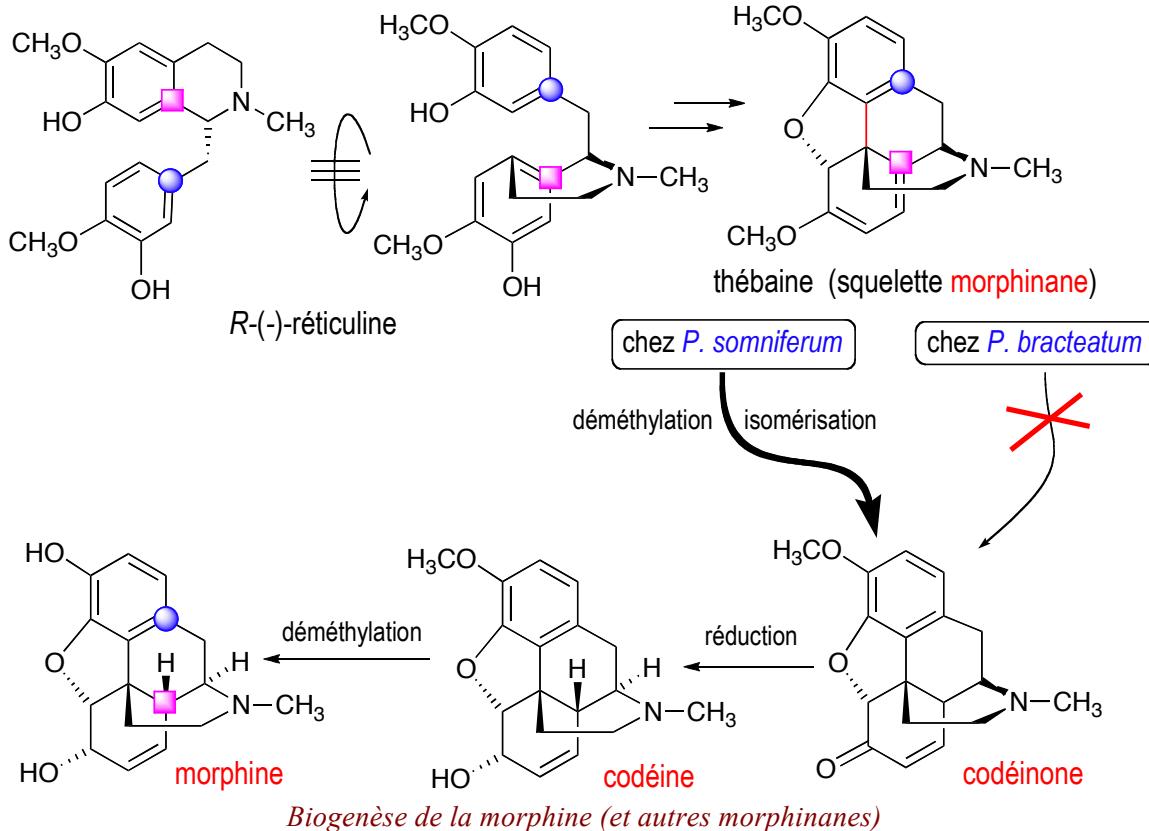
A-2-I-4-3- groupe de la noscapine (= narcotine)

A-2-I-4-4) groupe de la protopine



(ne possèdent pas le squelette morphinane; voir plus loin).

A-2-I-5- Biogenèse de la morphine (et autres morphinanes)



Biogenèse de la morphine (et autres morphinanes)

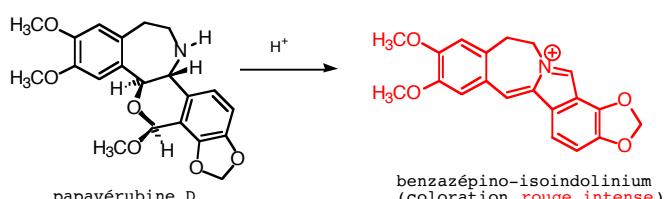
A-2-I-6- Essais de l'opium

A-2-I-6-a- botanique

A-2-I-6-b- Physicochimiques

a) Essais qualitatifs

- réactions de caractérisation de l'acide méconique (rouge en présence de FeCl_3).
- de la porphyroxine (papavérubine D) : opium de l'Inde.
- CCM.



b) Essais quantitatifs

- Perte à la dessication.
- 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 :

- antalgique de palier III, récepteurs limbiques (cornes dorsales moelle épinière); ligands naturels = enképhalines (endorphines, sub. P) ...
- Autres effets dépresseurs centraux : **respiratoire** (dépression respiratoire), **hypothermante**.
- Toxicomanogène.

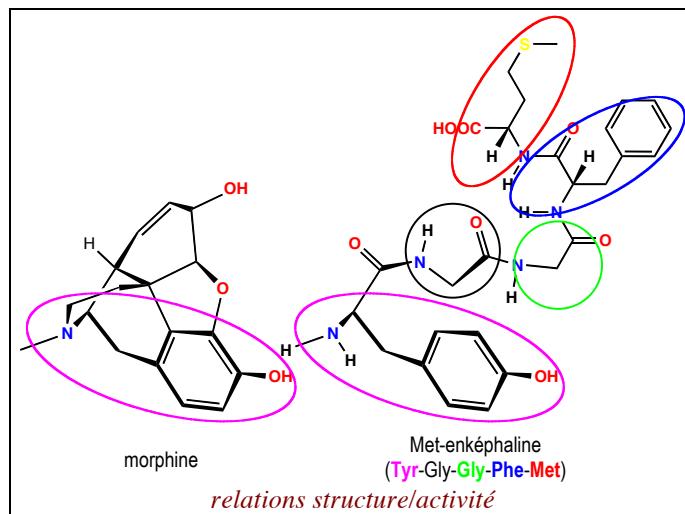
L'ANSM a publié en 2010, des recommandations de bonne pratique relatives à l'**utilisation hors AMM de certains médicaments à visée antalgique, en cas de douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte**.

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](#), ANSM (juin 2010)
[Argumentaire - Douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte](#), ANSM (juin 2010)



2) Sur fibres lisses

- longitudinales (↓), circulaires (↑) = constipation.

3) Autres actions :

- bronchoconstrictrice (*histamino-libératrice*)
- Franchit barrière placentaire.

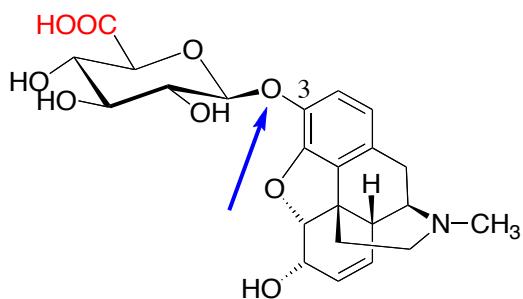
Syndrôme de sevrage : sueurs, larmoiements, algies, agressivité, hyperthermie, hallucinations, nausées, vomissements → cure désintoxication.

4) Métabolisme de la morphine :

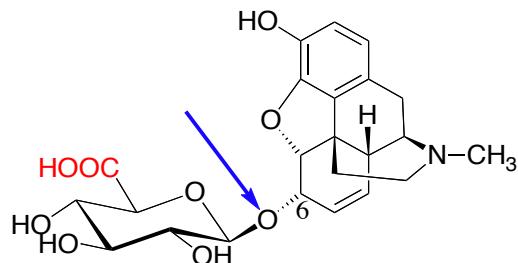
Glucuronoconjugués → urines, sueur, salive (dépistage possible)

morphine-3-O-glucuronate

morphine-6-O-glucuronate



(antagoniste des effets analgésiques)



(+ analgésique et + longue durée que la morphine)

A-2-I-7-b- Propriétés pharmacologiques de la codéïne

- Sur SNC : analgésique < à morphine (palier II),

- Sédatif puissant de la toux
- autres effets : **toxicomanie** (idem M).

A-2-I-7-c- Propriétés pharmacologiques de la *papavérine*

- Spasmolytique
- Vasodilatateur coronarien
- Excite les centres respiratoires (inverse M)

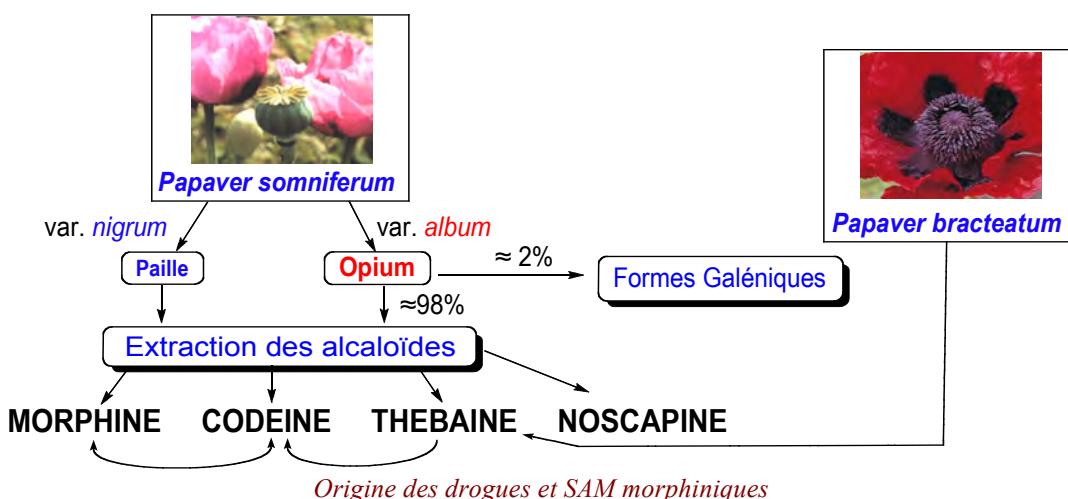
A-2-I-7-d- Propriétés pharmacologiques de la *noscapine*

- Sédatrice de la toux

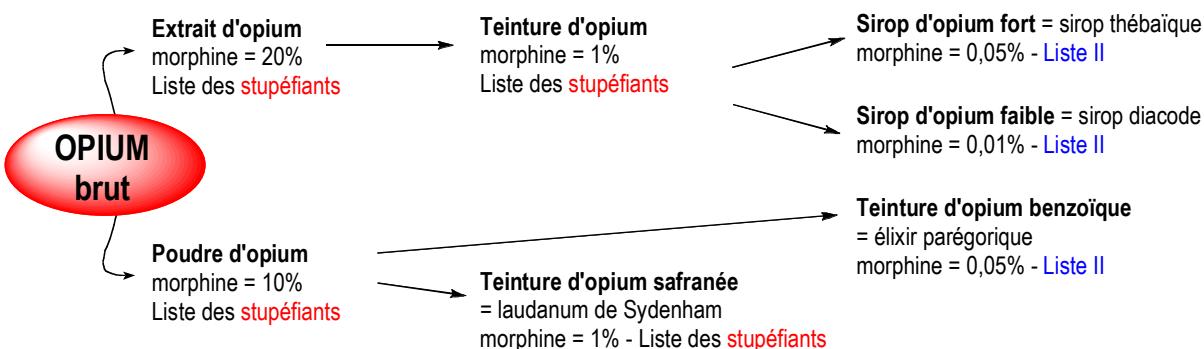
A-2-I-7-e- Propriétés pharmacologiques de l'*opium total*.

= celles de la morphine, mais plus « anti-diarrhéique → élixir parégorique

A-2-I-8- Emplois de l'opium



A-2-I-8-a- Préparations galéniques « morphiniques ».



Liste des médicaments contenant la SAM : opium

COLCHIMAX 1 mg cp pellic LISTE I : tiémonium méthylsulfate 50 mg ; **opium** poudre 12,5 mg ; colchicine cristallisée 1 mg

Accès aigu de goutte. Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant. Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.

IZALGI 500 mg/25 mg Gél Plq/100 ou 16 LISTE I : paracétamol 500 mg ; **opium** poudre 10 mg.

Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.

LAMALINE gél LISTE II : paracétamol (DCI) 300 mg ; **opium** poudre 10 mg titrée à 10 % (m/m) en morphine base anhydre ; caféine 30 mg

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

PAREGORIQUE LAFRAN cp : **opium** poudre 5 mg Soit morphine 0,5 mg ; acide benzoïque 5 mg ; anis essence 5 mg ; camphre 2 mg

Antidiarrhéique : ralentisseur du transit intestinal

A-2-I-8-b- Extraction des alcaloïdes

L'opium résulte d'un procédé très spécifique à cette seule catégorie de SAM, pour ce qui concerne la concentration et l'isolement des SAM, à partir de la drogue : aucun solvant ni aucune base n'a été utilisé pour obtenir ce totum alcaloïdique du Pavot. Le suc produit par les capsules, se concentre fortement en alcaloïdes morphiniques (12 à 25%), lors du séchage (évaporation naturelle de l'eau).

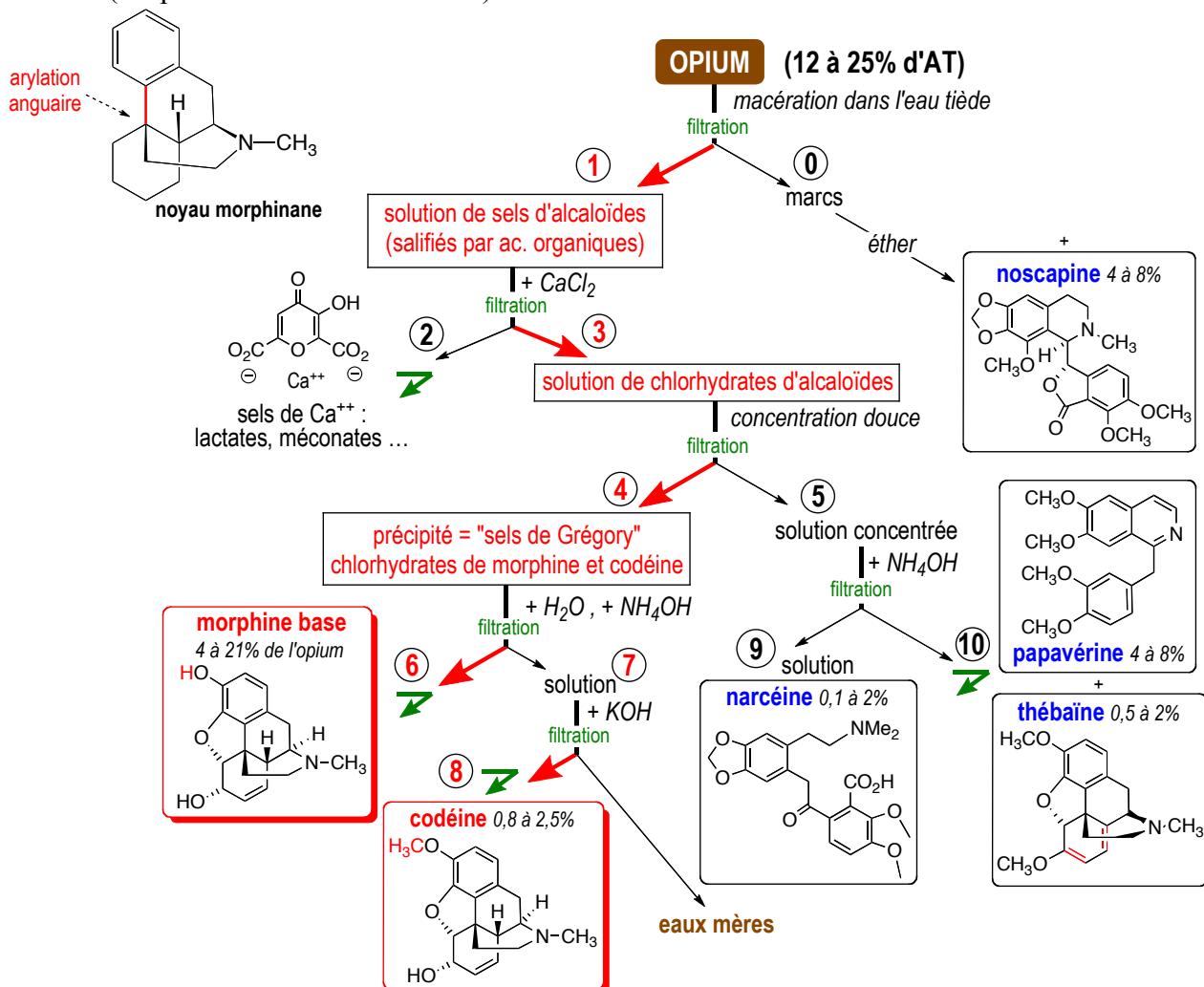


schéma d'obtention des SAM morphiniques de l'opium (méthode dite des « sels de Grégory »)

La masse brute ainsi obtenue (opium), est traitée de manière spécifique pour obtenir chaque alcaloïde ou groupe d'alcaloïdes morphiniques à l'état pur ou enrichi. Le procédé utilisé pour

résoudre ce mélange complexe en ses différents composants est dû à Grégory et Robertson :

L'opium brut émietté est placé à macérer dans l'eau tiède ($\leq 38^{\circ}\text{C}$). À mesure qu'elle est saturée, l'eau est filtrée et cette opération est renouvelée plusieurs fois. Les alcaloïdes sont naturellement salifiés par les acides organiques abondants dans l'opium, et sont donc solubles dans l'eau ①. Seule, la **noscapine** (= **narcotine**), trop peu basique pour être protonnée, dans ces conditions (\rightarrow insuffisamment polaire), n'est pas extraite par l'eau : très soluble dans l'éther, elle est facilement extraite des "marcs" ②, après macération dans ce solvant.

Les macérâts ③ sont réunis et additionnés de CaCO_3 (neutralise l'excès d'acides organiques), puis concentrés par évaporation jusqu'à consistance sirupeuse. L'ajout de CaCl_2 en excès au sirop déplace les alcaloïdes des sels qu'ils formaient avec les acides organiques (faibles), et, par réaction avec le chlorure (acide fort), les transforme en chlorhydrates (tous, également solubles). Le chauffage de la solution est poursuivi $\frac{1}{2}$ heure.

Voir cours de VASAM du DFGSP2.

Lors du refroidissement, les acides organiques, salifiés par le calcium (cation divalent), deviennent insolubles et forment un précipité floconneux. Par filtration, ils sont séparés ④, de la solution des chlorhydrates d'alcaloïdes de l'opium ⑤. Sa concentration lente précipite les seuls chlorhydrates de morphine et codéine (ce sont les "**sels de Grégory**", qui donnent leur nom au procédé global). Ils sont séparés par filtration ⑥ des 3 autres principaux alcaloïdes de l'opium, qui restent en solution ⑦.

La morphine et la codéine sont obtenues séparément à partir des "**sels de Grégory**" ⑧ : l'addition d'ammoniaque à la solution dans l'eau tiède provoque la précipitation de la seule **morphine base**, qui est filtrée ⑨. L'acalinisation du filtrat (solution résultante) ⑩ par la potasse (base plus forte) fait cristalliser à son tour la **codéine base** ⑪, séparée des eaux-mères de cristallisation par filtration.

La concentration et l'acalinisation par l'ammoniaque de la solution ⑫ (de laquelle ont précipité les sels de Grégory), provoque la précipitation conjointe de la **thébaïne** et de la **papavérine** ⑬, tandis que la narcéine ⑭ (qui n'a pas un squelette morphinane), reste en solution.

A-2-I-9- Emplois des alcaloïdes purifiés de l'opium

A-2-I-9-a- La **morphine** : *Antalgique majeur*

Chef de file des "**antalgiques** morphiniques"
Comparatif (« équianalgésie ») des différents morphiniques oraux retrouvés dans la littérature (www.globalrph.com/narcotic.cgi).

Morphinique	Dose équivalente
Morphine	1
Hydrocodone	0,7
Hydromorphone	0,25
Oxycodone	0,7
Oxymorphone	0,35
Codéine	7

Nombre de patients affectés (mondial, annuel)	
douleurs de cancer, pas traitées	5,4 million
douleurs de VIH, pas traitées	1 million
blessures létales	0,8 million
douleurs de chirurgie	8-40 million
infections VIH évitables	130.000
mortalité maternelle due aux hémorragies post-partum	75.000



douleurs non traitées...

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

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).

Formes actuellement utilisées :

Formes utilisées : **chlorhydrate** (M,HCl), **sulfate** (comprimés à lib. prolongée) M,H₂SO₄.

- voie orale : **chlorhydrate**

- 10 à 20 mg de M,HCl
- Doses usuelles : toutes les 4 h (6 x 10 mg/j). 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 nycthémère.
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 (1/10^{ème} IV), sous arachnoïdienne, intrathécale (1/100).

Législation sur la morphine et le pharmacien : Actualités Pharmaceutiques (Avril 98, n° 363)

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 ».

Liste des STUPEFIANTS → ordonnance sécurisée nécessaire.

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 d'un docteur vétérinaire.

Le pharmacien doit tenir un registre spécial ("balance" reportée mensuellement).

Spécialités ayant, seule ou en association, la SAM '**morphine sulfate**'

• **destinées à la voie orale** :

ACTISKENAN gél STUPÉFIANTS ; **prescription limitée à 28 jours** : **morphine sulfate** 5 mg, ou 10 mg, ou 20 mg, ou 30 mg

MOSCONTIN cp enr LP STUPÉFIANTS ; **prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion** : **morphine sulfate** 10 mg, ou 30 mg, ou 60 mg, ou 100 mg, ou 200 mg

ORAMORPH buv STUPÉFIANTS ; **prescription limitée à 28 jours** : **morphine sulfate** 10 mg, ou 30 mg, ou 100 mg

SEVREDOL cp pellic séc STUPÉFIANTS ; **prescription limitée à 28 jours** : **morphine sulfate** 10 mg, ou 20 mg

SKENAN LP gél (ugle LP) STUPÉFIANTS ; **prescription limitée à 28 jours** : **morphine sulfate** 10 mg, ou 30 mg, ou 60 mg, ou 100 mg, ou 200 mg

Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse

• **pour préparations injectables** : la voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.

MORPHINE (SULFATE) sol inj STUPÉFIANTS : prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion : morphine sulfate 1 mg/ml (offices, hôpitaux), ou 15 mg/ml (hôpitaux), ou 50 mg/ml (offices, hôpitaux).

Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.

Spécialités ayant, seule ou en association, la SAM 'morphine chlorhydrate'

pour préparations injectables : la voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la **voie sous-cutanée**.

Les voies **péridurale, intrathécale** et **intraventriculaire**, nécessitent que la morphine utilisée soit sans conservateur et que la solution soit filtrée avant l'injection à travers un filtre de 0,22 µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule).

MORPHINE (CHLORHYDRATE) sol inj ; STUPÉFIANTS : prescription limitée à 28 jours : morphine **chlorhydrate** 0,1 mg/ml (offices, hôpitaux, présentation réservée à l'administration par voie intrathécale), ou 1 mg/ml (hôpitaux, présentation réservée à l'administration par voie péridurale.), ou 10 mg/ml (offices, hôpitaux), ou 20 mg/ml (offices, hôpitaux), ou 40 mg/ml (offices, hôpitaux) ou 50 mg/ml (hôpitaux)

Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

A-2-I-9-b- Emploi de la codéine

Spécialités ayant, seule ou en association, la SAM 'codéine' comme antalgique-antipyrétique : ceux à la Liste I → ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable) :

ALGICALM cp : paracétamol (DCI) 400 mg ; codéine phosphate hémihydraté 25 mg (soit en codéine : 18,4 mg/cp)
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

ALGISEDAL cp LISTE I : paracétamol 400 mg ; codéine phosphate hémihydrate 25 mg
Douleurs modérées ou intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques.

ANTARENE CODEINE cp pellic LISTE I : ibuprofène (DCI) 200 mg ou 400 mg ; codéine phosphate hémihydraté 30 ou 60 mg
Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

CLARADOL CODEINE cp séc : paracétamol 500 mg ; codéine phosphate hémihydrate 20 mg
Traitement des douleurs modérées à intenses qui ne sont pas soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls.

CODENFAN sirop LISTE I : Codéine phosphate hémihydraté exprimée en codéine 1 mg/ml.
Douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls, chez l'enfant à partir de 1 an.

CODOLIPRANE cp séc ad et enf 400 mg/20 mg cp : paracétamol 400 mg ; codéine phosphate hémihydrate 20 mg
COMPRALGYL cp séc : paracétamol 400 mg ; codéine phosphate hémihydrate 20 mg
DAFALGAN CODEINE cp efferv séc et pellic : paracétamol (DCI) 500 mg ; codéine phosphate hémihydraté 30 mg
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

GAOSEDAL CODEINE cp : paracétamol 500 mg ; codéine phosphate 20 mg, soit codéine 14,73 mg
KLIPAL CODEINE cp LISTE I : paracétamol (DCI) 300 ou 600 mg ; codéine phosphate hémihydraté 25 ou 50 mg
LINDILANE cp : paracétamol (DCI) 400 mg ; codéine phosphate hémihydraté 25 mg
MIGRALGINE gél : paracétamol 400 mg ; caféine 62,5 mg ; codéine phosphate hémihydrate 20 mg
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls

NOVACETOL cp : acide acétylsalicylique 300 mg ; paracétamol (DCI) 250 mg ; codéine chlorhydrate 10 mg (soit en codéine base anhydre : 8,05 mg/cp)
Traitement symptomatique des affections douloureuses, des affections fébriles.

PARACETAMOL CODEINE cp efferv séc : paracétamol 400 ou 500 mg ; codéine phosphate 20 ou 30 mg
PRONTALGINE cp : paracétamol (DCI) 400 mg ; caféine anhydre 50 mg ; codéine phosphate hémihydraté 20 mg
SEDASPIR cp : acide acétylsalicylique 500 mg ; caféine monohydratée 50 mg (soit en caféine anhydre : 45,80 mg/cp) ; codéine phosphate hémihydraté 20 mg

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

Spécialités ayant, seule ou en association, la SAM 'codéine' comme antitussive : ceux à la Liste I → ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable)

CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 % sol buv : codéine base sous forme de phosphate hémihydraté : 19,2 mg/c à s)

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

DINACODE AVEC CODEINE sirop ad : codéine 19 mg ; sodium benzoate 285 mg ; serpolet teinture 567 mg

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Remarque : l'association d'un

antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

EUCALYPTINE LE BRUN sirop : cinéole 0,2135 mg/ml ; codéine 1,22 mg/ml

EUPHON sirop : codéine 15 mg ; érysimum officinale, extrait sec aqueux 45 mg

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

NEO-CODION cp enr, sirop ad et enf : codéine camphosulfonate 25 mg, soit en codéine : 14,93 mg/cp ; sulfogaiacol (DCI) 100 mg/cp ; grindélia, extrait hydroalcoolique mou 20 mg/cp

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Remarque : l'association d'un antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

PADERYL 0,1 % sirop et cp enr : codéine phosphate hémihydraté 21,9 mg (soit en codéine : 16,12 mg/c à s), 19,5 mg (soit en codéine : 15,22 mg/cp),

POLERY sirop ad et sans sucre ad : codéine 11,8 mg ; érysimum (Sisymbrium officinale [L] Scop.), extrait fluide hydroalcoolique (22 % v/v) 442,8 mg

PULMOBALLY sol buv : codéine 12 mg/c à s ; gaïacol 225 mg/c à s

PULMOSERUM sol buv : codéine 12 mg/c à s ; gaïacol 75 mg/c à s

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

RHINATUX gél : codéine phosphate hémihydrate 14,36 mg soit codéine anhydre 10,58 mg ; dexchlorphéniramine maléate 1 mg

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne.

THIOPECTOL sirop ad : codéine 15 mg ; terpine élixir 6,187 g

Utilisé dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Remarque : l'association d'un antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

TUSSIPAX cp pellic : codéine 10 mg ; éthylmorphine ou codéthyline, chlorhydrate 10 mg

TUSSIPAX sol buv (LISTE I) : codéine 0,1 mg/gttes ; éthylmorphine ou codéthyline, chlorhydrate 0,1 mg/gttes

TUSSIPAX sirop adulte enfant : codéine 9 mg/c à s ; éthylmorphine ou codéthyline, chlorhydrate 9 mg/c à s (soit en éthylmorphine : 7,74 mg/c à s) ; espèces pectorales, extrait fluide hydroalcoolique 0,54 g/c à s

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

A-2-I-9-c- Emploi de la noscapine

Spécialités ayant, seule ou en association, la SAM 'noscapine' (ou ses dérivés)

TUSSISEDAL sirop : Noscapine (DCI) résinate exprimée en noscapine 15 mg ; Prométhazine (DCI) résinate exprimée en prométhazine 7,5 mg (/c. à s.)

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

A-2-I-9-d- Emploi de la papavérine.

Spécialités ayant, seule ou en association, la SAM : 'papavérine' (ou ses dérivés)

ACTICARBINE cp enr : Papavérine chlorhydrate 14 mg ; Charbon activé 70 mg

Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.

PAPAVERINE sol inj : papavérine chlorhydrate 40 mg

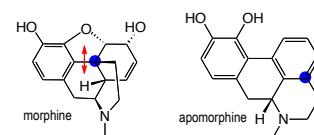
Les indications thérapeutiques sont limitées à celles d'un spasmolytique musculotrope

Liste des médicaments contenant la SAM : 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)



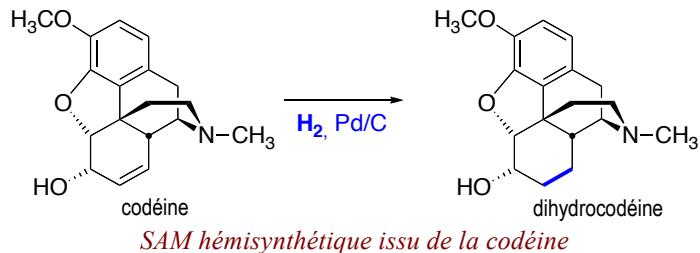
APOKINON 0,5 % sol inj SC

APOKINON 10 mg/ml sol inj SC APOKINON 30 mg/3 ml sol inj SC

Traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off)

A-2-I-9-e- Produits de transformation des alcaloïdes de l'opium

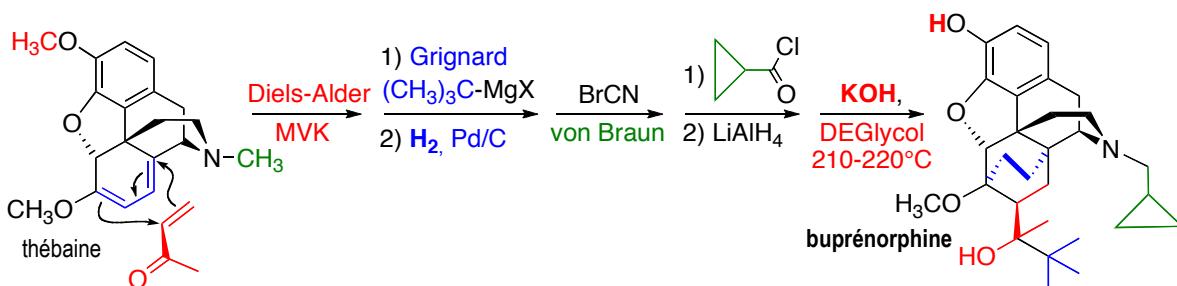
La **codéine** : par simple hydrogénéation catalytique (Pd/C), on prépare la **dihydrocodéine**, SAM antalgique du Dicodin®.



Spécialités ayant comme SAM, seule ou en association, la 'dihydrocodéine'

DICODIN 60 mg cp LP LISTE I :
Dihydrocodéine (DCI) tartrate 60 mg
Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité moyenne

La thébaïne : transformée par une suite de réactions complexes (dont une réaction de Diels et Alder) permet de préparer la **buprénorphine**, SAM antalgique du Temgesic® :



SAM hémisynthétique issu de la thébaïne

Spécialités ayant comme SAM, seule ou en association, la 'buprénorphine'

BUPRENORPHINE cp subling, **Liste I** : buprénorphine 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg ou 8 mg

SUBUTEX cp subling, **Liste I** : buprénorphine 0,4mg, 2mg, 8mg

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique

TEMGESIC cp subling, **Liste I** : buprénorphine 0,2mg

Douleurs intenses, en particulier : douleurs postopératoires ou néoplasiques.

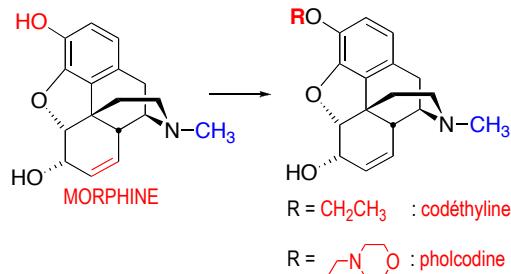
TEMGESIC sol inj, **Liste I** : buprénorphine 0,3 mg/ml

La buprénorphine est un antalgique majeur. Son usage doit être réservé aux situations nécessitant une sédation rapide et efficace d'une douleur intense.

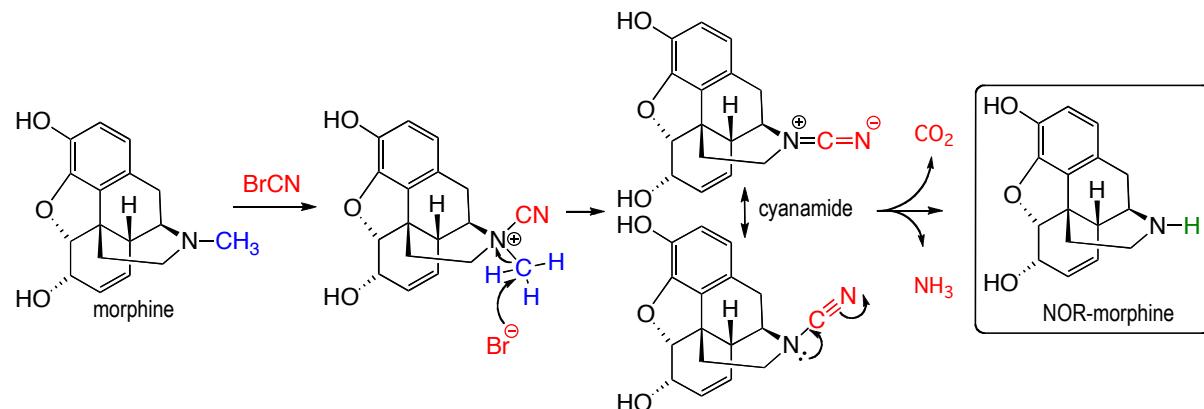
La **morpheine** subit :

soit une transformation de sa fonction phénolique
→ éthers ≠ codéine :

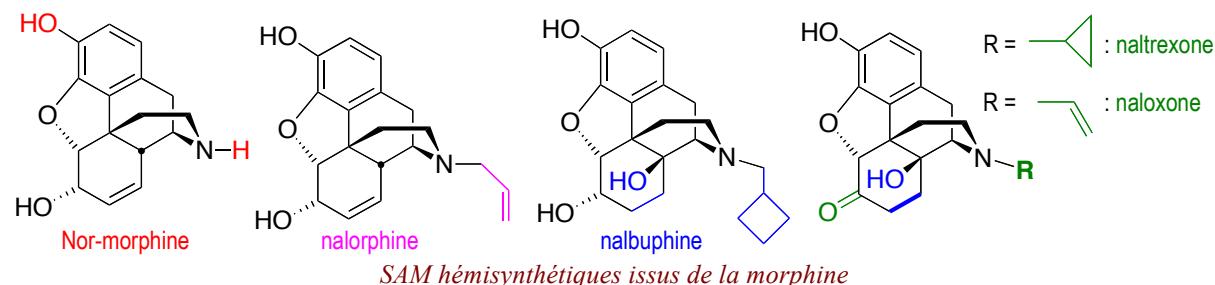
éthylique = codéthyline®, méthylemorpholine =
pholcodine®



soit une N-déméthylation par une réaction de von Braun au BrCN :

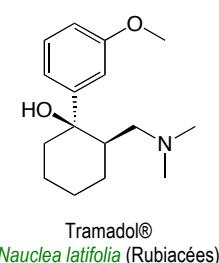


Son dérivé amine secondaire ("NOR"-morphine, pour Niträgen Ohne Radikal) sert à préparer diverses SAM hémisynthétiques, qui possèdent toutes le squelette morphinane :



Un dérivé synthétique (le tramadol®) est devenu « naturel » : il a été isolé d'une Rubiacée par Ahcène Boumendjel, en déc. 2013 (Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 12073 –12076).

Cependant, cette découverte est aujourd'hui très contestée : les animaux, traités par le tramadol®, auraient contaminé l'arbre (« pêché africain »), en urinant à proximité et ses écorces de tronc (drogue étudiée) auraient accumulé le tramadol® !



L'emploi de ces dérivés est traité en cours de Chimie Thérapeutique.

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 jusquiaime composée (« baume tranquille »).

A-2-IV- la "paille" : (de *P. somniferum* "var." *nigrum* (→ "œillette")

Huile d'oeillette → lipiodol®.

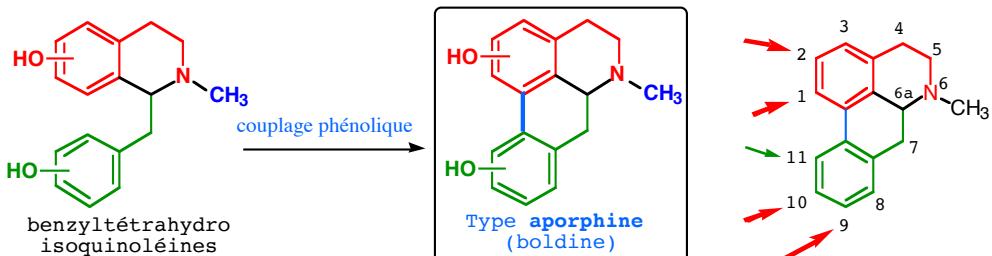
À partir de la "paille de Pavot" → isolement des alcaloïdes « morphinananes ».

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



Peumus boldus (feuille)



Peumus boldus (jeune rameau)

1-A- Botanique (voir E.D. et ci-dessus).

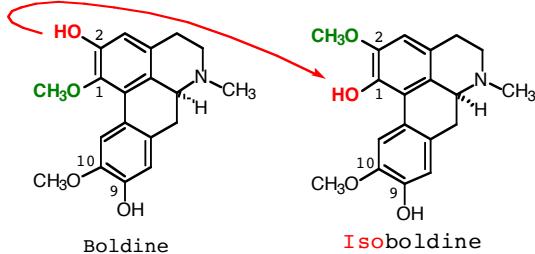
Petit arbre de la côte ouest de l'Amérique du Sud (Chili).

La drogue : feuille (ovale, 6 x 4 cm). Face sup. rugueuse, inf. à nervures très saillantes, odeur camphrée.

1-B- Chimie

Hétérosides de flavanols + 1 à 2% HE à cinéole.

0,2 à 0,5% d'alcaloïdes de type « aporphine » :



1-C- Action pharmacologique

Stimulant la digestion, cholagogue et cholérétique.

1-D- Emplois

Les feuilles (**Ph. Eur., 8^{ème} 01/2008:1396**) : en infusions à 10 g/l (nombreuses tisanes).

Extrait sec de feuilles (**Ph. Eur., 8^{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).

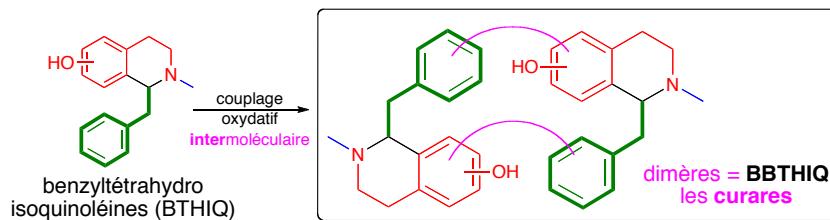
Médicaments contenant la SAM : Boldine

ARKOGELULES BOLDO gél	HEPATOFLORINE tis en sach-doses
BOLCITOL sol buv	JECOPEPTOL pdre p susp buv
BOLDOFLORINE 1 CONSTIPATION PASSAGERE tis en sach-dose	MAALOX DIGESTION DIFFICILE cp efferv
BOLDOFLORINE cp pellic	MEDIFLOR HEPATIQUE N° 5 tis en sach-dose
COMPLEXE LEHNING AESCULUS N° 103 sol buv	MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA cp enr
DRAINACTIL sol buv	OXYBOLDINE cp efferv
ELIXIR SPARK sol buv	PETITES PILULES CARTERS cp enr
ELUSANES BOLDO gél	SANTANE F10 tis en sach
GASTROTISANE tis	SOLUTION STAGO DILUEE sol buv
GRAINS DE VALS cp pellic	TISANE GARFIELD tis en sach
HEPACLEM cp pellic	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 : transcription phonétique de « ourari » ou « uirary » (termes indiens), désignant des mélanges complexes utilisés comme « poisons de flèche ». Permettent une capture aisée du gibier qui, curarisé (relâchement musculaire), tombe des arbres où ils reçoivent la flèche et reste consommable. En effet, les curares :

- 1) sont des poisons à la condition qu'ils soient introduits par voie parentérale (provoquent la mort par asphyxie (paralysie généralisée), tandis que la sensibilité et la conscience restent intactes : → « la mort qui tue tout bas » des conquistadores).
- 2) non toxiques *per os.* = action curarisante (exp. célèbres 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")

Les plus fréquents. Proviennent du Brésil septentrional, Guyane F et Pérou. Dans les entre-nœuds de bambous. Flèches de sarbacanes.

2-B-2- Curares en pots

Les plus rares. Dans des récipients d'argile. Haut Amazone. Flèches de sarbacanes.

2-B-3- Curares en calebasses ("C-curares")

Originaires de Colombie, Vénézuéla et Guyana. Dans des fruits évidés de Bignoniacées. Flèches d'arc.

2-C- Origine botanique

Curares en calebasses (I et II ; ≈ 1800)



Strychnos toxifera, S. diaboli, S. nux-vomica, S. lethalis, Loganiacées

Curares en tubes (III ; ≈ 1900)
Chondodendron, Abuta, Coccus, Ménispermacées



Curares en pots d'argile (IV) : origine mixte



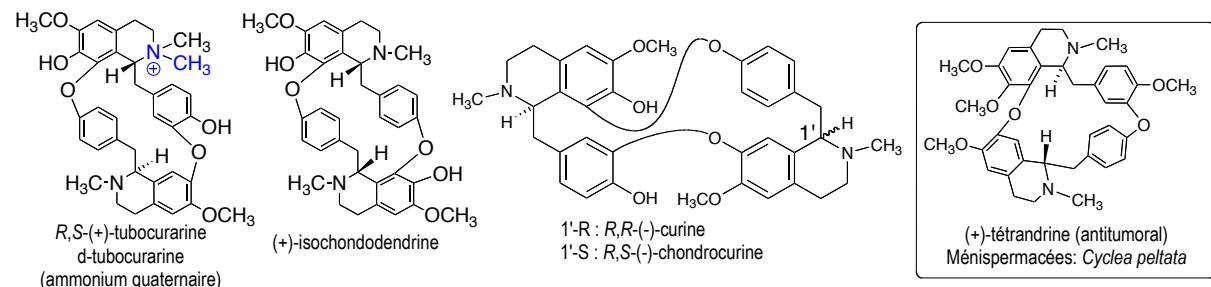
3- Composition chimique des Curares

Extraits de plantes épaississantes (faire adhérer à la flèche) + autre extraits à la réputation « toxique » = venins de serpents, fourmis venimeuses, viandes putréfiées, crapauds ...

SAM = Au début du 20^{ème} siècle on a découvert que ces curares étaient constitués d'extraits (macérats, lixiviats) renfermant des alcaloïdes (substances actives).

3-A- Curares des Ménispermacées

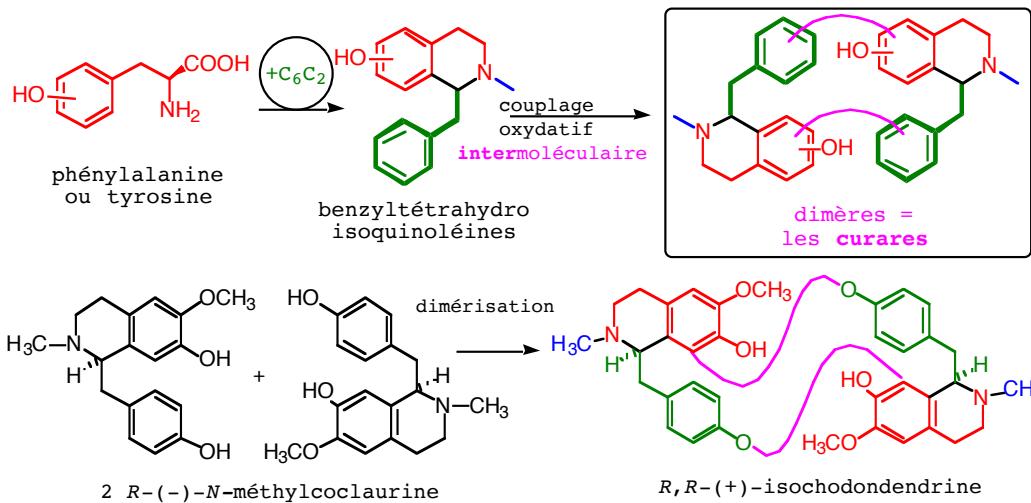
Extraits d'écorces de racines et tiges de lianes tropicales très difficiles à identifier (multiformes), de la famille des Ménispermacées (*Chondodendron tomentosum* ou *platyphylum*). 2 à 10% d'alcaloïdes **bisbenzyltétrahydroisoquinoléiques**. Les 2 principaux (*d*-tubocurarine, isochondodendrine) :



La tubocurarine est un ammonium quaternaire → curarisant.

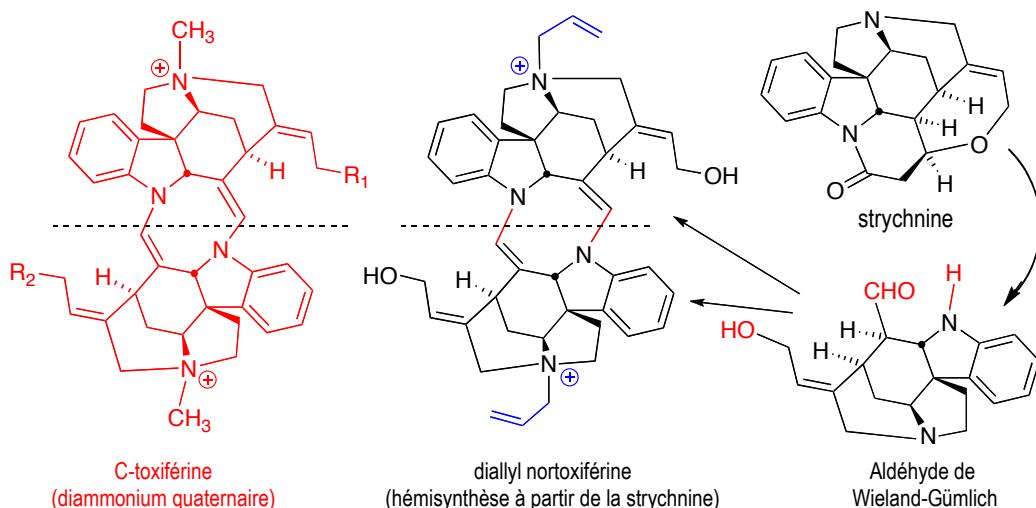
Biogénèse :

Couplage phénolique oxydatif intermoléculaire :



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 nicotiniques** inhibent les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques. 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.

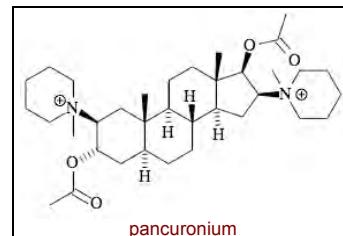
En convulsivothérapie (prévention des traumatismes osseux / électrochocs).

Liste des médicaments contenant la SAM : Pancuronium bromure

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Adjuvant de l'anesthésie : curarisant non dépolarisant (Pancuronium)

Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

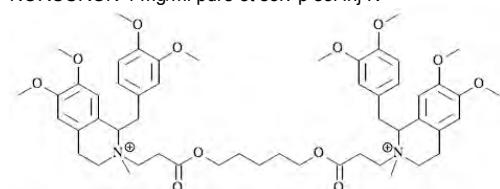
PAVULON 4mg/2ml sol inj IV



Liste des médicaments contenant la SAM : 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 SAM 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

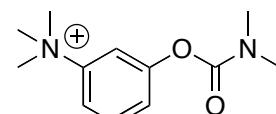
Médicaments contenant la SAM Mivacurium®

IVACRON 10mg/5ml sol inj IV
IVACRON 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.

2/02/16

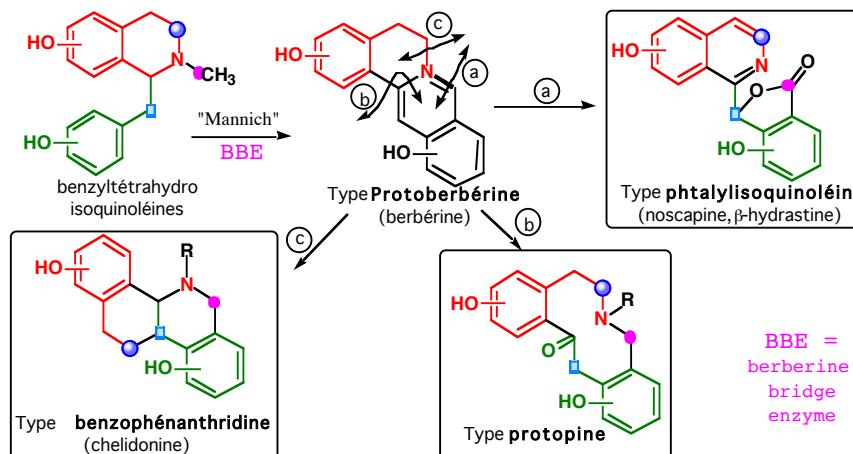


Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Protoberbérine - Monographies

1- Introduction

1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbérine

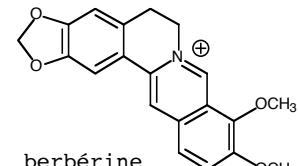
Biogénèse : couplage de type Mannich suivi de réarrangement :



2- Drogue à alcaloïdes de type protoberbérine - Monographie

Epine-vinette = berbéri, Berberis vulgaris, Berbéridacées

N'a plus d'usage qu'en homéopathie : Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des lombalgie communes.

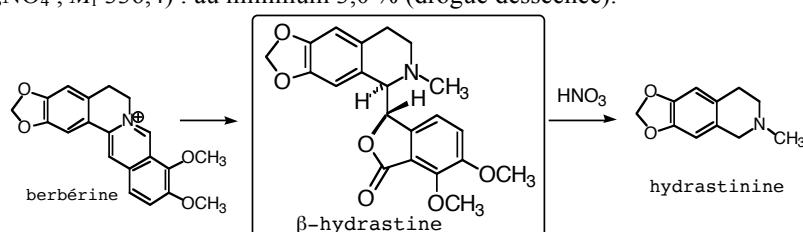


3-Drogues à alcaloïdes de type phtalylisoquinoléine - Monographie

Hydrastis (sceau d'or), Hydrastis canadensis L., Renonculacées

Drogue : Ph. Eur., 8^{ème} Ed., 01/2011:1831 : Rhizome et racine séchés, entiers ou coupés, d'*Hydrastis canadensis* L. Teneur :

- *hydrastine* ($C_{21}H_{21}NO_6$; M_r 383,4) : au minimum 2,5 % (drogue desséchée),
- *berbérine* ($C_{20}H_{18}NO_4$; M_r 336,4) : au minimum 3,0 % (drogue desséchée).



- Botanique (herbe vivace, Canada et Nord des USA).
- Chimie : 4% d'AT dont le majoritaire est une phtalylisoQ, la **bêta-hydrastine** (voir : noscapine (MeO- en 8), p. 89) + **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 **ulcérasions 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., 8^{ème} Ed. :

- **Berbérine (chlorure de)** C₂₀H₁₈ClNO₄,2H₂O. (Mr 407,8). 1153400.
- **Hydrastine (chlorhydrate d')**. C₂₁H₂₂ClNO₆. (Mr 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., 8^{ème} Ed. 01/2008:1861, corrigé 6.0).

- Chimie :

Protopine (rappel, voir page 89).

• Propriétés pharmacologiques : le nébulisat est **amphocholérétique** (régulateur du flux biliaire),

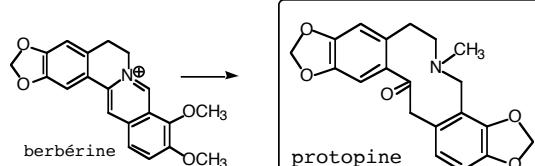
Emplois : traditionnellement utilisé pour améliorer les



Fumaria officinalis

fonctions d'élimination urinaire et digestive, cholérétique et cholagogue.

Contre les spasmes biliaires douloureux.



Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **cholérétique ou cholagogue**.
ARKOGELULES fumeterre gel ELUSANES FUMETERRE gel

Médicament de phytothérapie.

ODDIBIL 250 mg Cpr enr 1Plq/40

Médicament à base de plantes. Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.

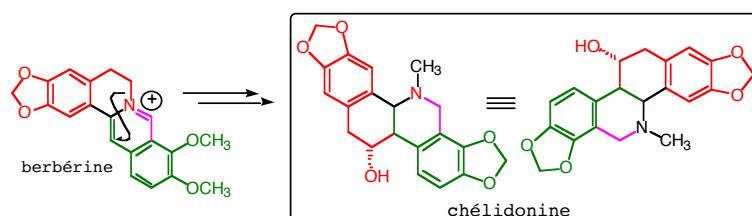
5- Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine - Monographie

Chélidoine, Chelidonium majus L., Papavéracées

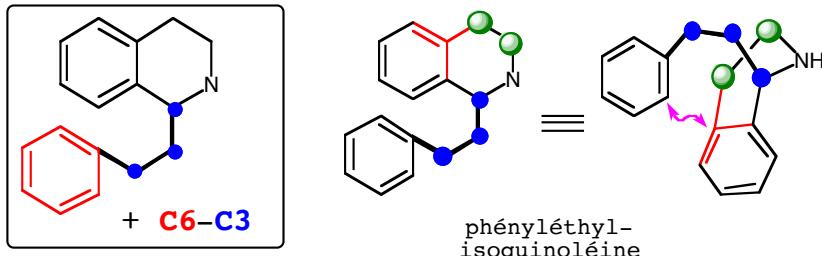
Emplois : médecine populaire : son latex jaune est caustique (anti-verrues et -cors).

Extraits : antibactérien et viral. Dilué dans l'eau a été utilisé contre les ophtalmies (→ chélidoine = « grande éclaire »).

Traditionnellement utilisé en « diététique, régime et nutrition », en cas de troubles gastro-intestinaux et biliaires (crampes : spasmes biliaires douloureux).

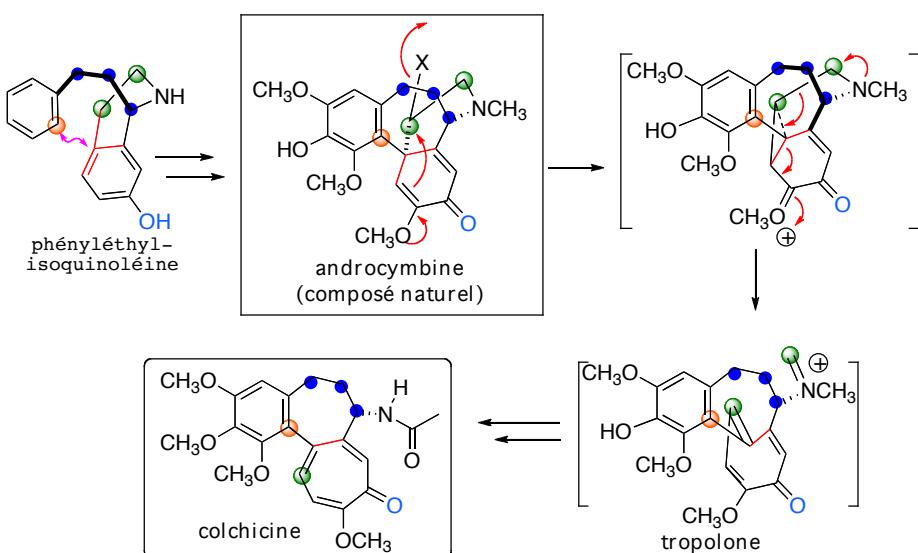


Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type tropolonique - Monographie



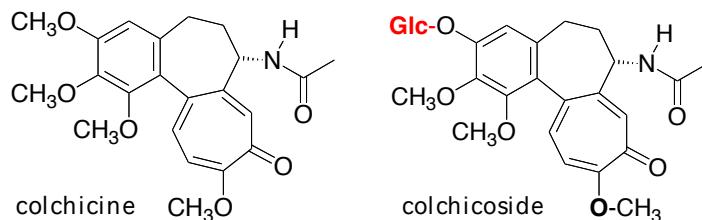
Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques

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.

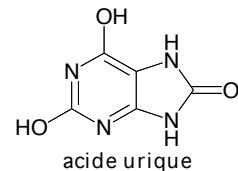


- Propriétés** : Le colchique est très毒ique. L'ingestion de toute partie de la plante provoque : gêne à la déglutition, sialorrhée, douleurs abdominales, diarrhées, hypotension et troubles respiratoires. Si dose trop forte, mort par collapsus cardio-vasculaire ou arrêt respiratoire (qui peuvent survenir plusieurs jours après l'intoxication !).

La colchicine a des propriétés « mitoclasiques » : poison du fuseau mitotique (inhibe la polymérisation de la tubuline → blocage en métaphase).

Elle est anti-inflammatoire et analgésique → thérapeutique spécifique de la crise aigue de goutte (sans corriger pour autant, l'anomalie du métabolisme de l'acide urique, de cette pathologie !) :

- **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 SAM : **Colchicine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitement de l'**accès aigu de goutte** : colchicine - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

COLCHICINE OPOCALCIUM® (Colchicine cristallisée 1 mg)

COLCHIMAX® (tiémonium, opium, colchicine)

Tiémonium méthylsulfate	50 mg
Opium, poudre	12,5 mg
Colchicine cristallisée	1 mg

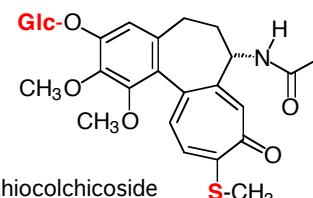
Indications :

Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite. Maladie périodique.

Maladie de Behcet (inflammation des vaisseaux sanguins).

La colchicine, particulièrement toxique, sert à préparer le **thiocolchicoside** (hémisynthèse) qui est un **décontracturant musculaire** : efficace dans tous les états spastiques d'origine centrale sans altérer la motricité volontaire → en rhumato, traumato et obstétrique (hypertonie utérine).

- Thiocolchicoside (Vidal 2014) : *Analogue soufré, hémisynthétique, 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 SAM : **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.

- COLTHIOZID 4 mg/2 ml sol inj
- COLTRAMYL 4 mg cp
- MIOREL 4 mg/2 ml sol inj IM en ampoule
- MIOREL 4 mg gel
- THIOCOLCHICOSIDE ALMUS 4 mg cp
- THIOCOLCHICOSIDE ALTER 4 mg 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 SANDOZ 4 mg cp
- THIOCOLCHICOSIDE ZENTIVA 4 mg cp



Alerte ANSM (2 avril 2014) : L'AMM des spécialités de thiocolchicoside

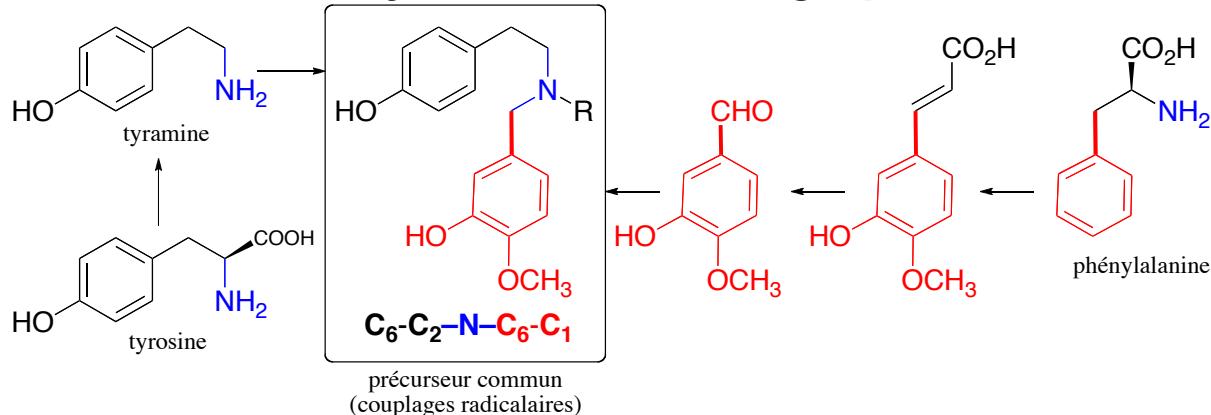
(COLTRAMYL et génériques) administrées par voie orale et intramusculaire (IM) a été révisée afin de tenir compte des résultats issus de nouvelles données précliniques et mettant en évidence un risque potentiel de

génotoxicité :

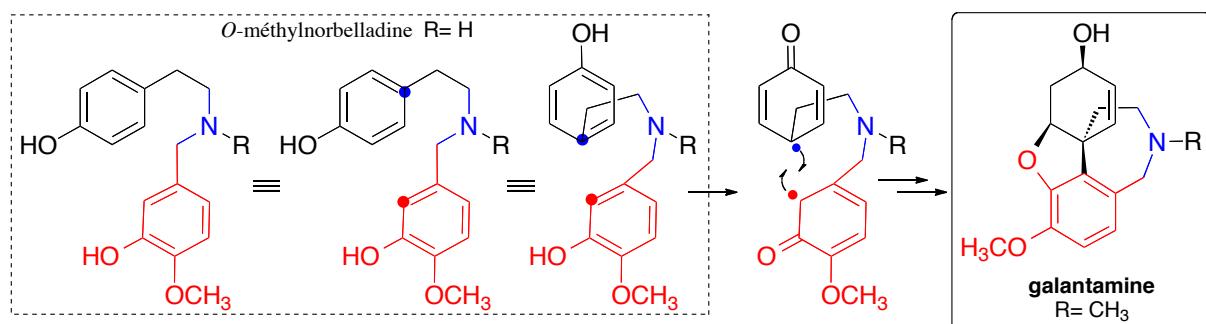
- désormais, le thiocolchicoside doit **uniquement être utilisé dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologies rachidiennes aiguës chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans** ;
- le thiocolchicoside ne doit plus être utilisé au long cours en cas de pathologies chroniques. La durée du traitement doit être limitée à 7 jours consécutifs pour la voie orale et à 5 jours consécutifs pour la voie injectable (IM) ;
- pour la voie orale, la dose maximale recommandée est de 8 mg toutes les 12 heures, soit 16 mg par jour.
- pour la voie injectable, la dose maximale recommandée est de 4 mg toutes les 12 heures, soit 8 mg au total par jour.
- le thiocolchicoside est contre indiqué pendant la grossesse, au cours de l'allaitement, ou chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Le rapport bénéfice/risque des spécialités de thiocolchicoside reste favorable à condition que ces nouvelles modalités d'utilisation soit respectées.

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 perce-neige (*Galanthus nivalis*), mais plus facilement de la **nivéole d'été** (*Leucojum aestivum L.*), ou de **narcisses** (*Narcissus spp*), qui en renferment plus de 2% de la MS.



- **Propriétés** : inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. Modulateur des récepteurs nicotiniques → 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 diminuée).

- **Emplois** : Le **bromhydrate de galanthamine** (DCI : galanthamine = **SAM 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, qui ne semblent pas très convaincus (!), « *l'intérêt de la galanthamine® est lié au possible intérêt « structurant » dans la prise en charge du patient ...* » !

• **Effets indésirables** : Le bromhydrate de galantamine 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 cardiaques ou neurologiques**. La balance bénéfice/risque est « modeste » !

Liste des médicaments contenant la SAM : **Galantamine** → Maladie d'Alzheimer et autres démences : anticholinestérasique/Voie orale (AMM en 2000).

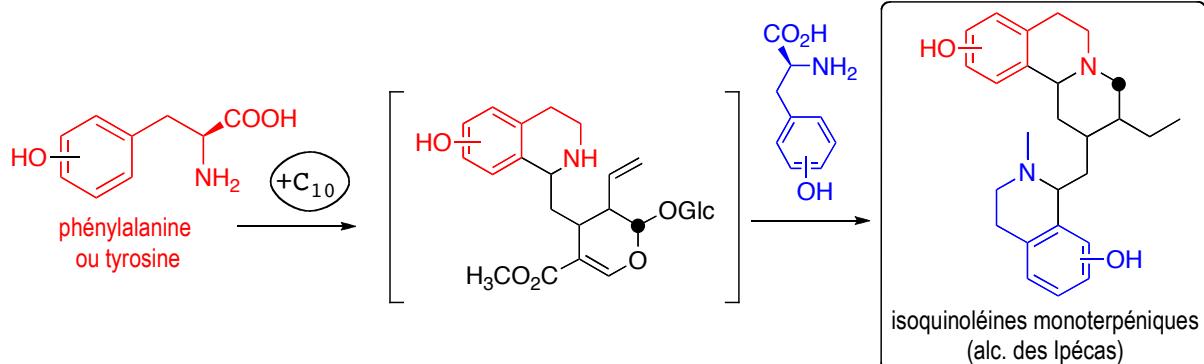
REMINYL 12mg galantamine bromhydrate cp pellic
REMINYL 4mg galantamine bromhydrate cp pellic
REMINYL 4mg/ml galantamine bromhydrate sol buv
REMINYL 8mg galantamine bromhydrate cp pellic

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-monoterpénoïdes

1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monoterpénoïdes

Le sécologanoside (monoterpène) est incorporé ici avec deux unités "phénéthylamine", pour former des pseudodimères = "alcaloïdes des ipécas".



Monographies

Ipéca officinaux, *Cephælis* (*Psychotria* ?) sp., Rubiacées

1- Historique, - espèces

- Ipéca annelé mineur (= I. du Matto Grosso, I. de Rio ou I. du Brésil), *Cephælis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich..
- Ipéca annelé majeur (= Ipéca de Costa-Rica, I. de Carthagène ou I. de Colombie), *Cephælis acuminata* Karsten.

Drogue : racines. Ipécacuanha (racine d'), Ph. Eur., 8ème Éd., 01/2008:0094, corrigé 6.0 (*Ipecacuanhae radix*). Déf. : Parties souterraines, fragmentées et séchées de *Cephælis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich., connue sous le nom d'ipécacuanha du Matto Grosso, ou de *Cephælis acuminata* Karsten, connue sous le nom d'ipécacuanha du Costa Rica, ou mélange des 2 espèces. Les principaux alcaloïdes sont l'émettine et la céphéline.

Teneur : au minimum 2,0 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en émettine (C₂₉H₄₀N₂O₄; M_r 480,7) (drogue desséchée).

2- Composition chimique

Ipécoside,

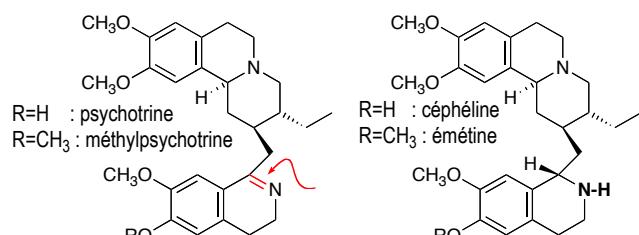
P.A. = 2-2,5% AT (I. Matto Grosso) :

émettine (60 à 75%)

et 2-3,5% (I. Costa Rica) :

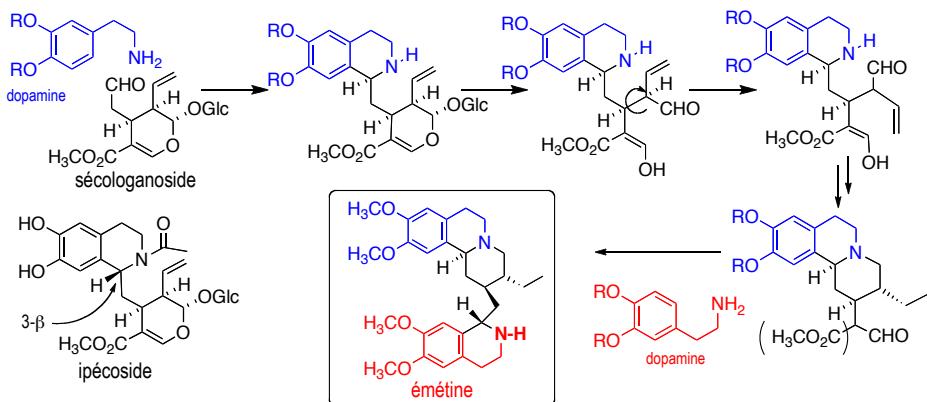
émettine (30 à 50%)

+ céphéline (25%) + psychotrine + méthylpsychotrine.



3- Biogénèse des SAM

L'ipécoside (3-β) est acétylé et ne conduit à aucun alcaloïde.



4- Essais physicochimiques

ccm : permet de distinguer les 2 espèces),

ipécacuanha du Costa Rica (*ipecacuanha*) : l'intensité de la bande fluorescente bleu clair de la céphéline est de même intensité que celle jaune de l'émétine ;

ipécacuanha du Matto Grosso (*acuminata*) : l'intensité de la bande fluorescente de la céphéline est de même intensité que celle de l'émétine. À revoir

dosage (acidmétrie en retour).

5- Actions physiologiques et emplois

- émétisant (historique),
- expectorant,
- amœbicide,
- virulicide,
- toxicité.
 - Formes galéniques,
 - Emétine et déhydroémétine

Formes galéniques :

Ipécacuanha (Poudre titrée d') : Ph. Eur., 8ème Éd., 01/2008:0093. Racine d'ipécacuanha pulvérisée, ajustée, si nécessaire, avec du lactose en poudre ou une poudre de racine d'ipécacuanha à faible teneur en alcaloïdes totaux.

Teneur : 1,9 à 2,1 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en émétine ($C_{29}H_{40}N_2O_4$; M_r 480,7) (drogue desséchée).

Ipécacuanha (Extrait fluide titré d') : Ph. Eur., 8ème Éd., 01/2008:1875. Extrait fluide titré produit à partir de la Racine d'ipécacuanha (0094).

Teneur : 1,80 à 2,20 % d'alcaloïdes totaux, calculés en émétine ($C_{29}H_{40}N_2O_4$; M_r 480,7).

Ipécacuanha (Teinture titrée d') : Ph. Eur., 8ème Éd., 01/2008:1530. Extrait fluide titré produit à partir de la Racine d'ipécacuanha (0094).

Teneur : 0,18 à 0,22 % (m/m) d'alcaloïdes totaux, calculé en émétine ($C_{29}H_{40}N_2O_4$; M_r 480,7).

Émétine (chlorhydrate d') heptahydraté : Ph. Eur., 8ème Éd., 01/2008:0080, corrigé 6.0. Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Émétine (chlorhydrate d') pentahydraté : Ph. Eur., 8ème Éd., 01/2008:0081, corrigé 6.0. Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Emplois :

Vomitif (inusité).

Préparation galénique : extrait pour **sirop d'ipecacuanha composé** (associé au séné, coquelicot, serpolet + MgSO₄) = **sirop de Desessartz** → coqueluche.

Comme **expectorant**.

Médicament renfermant de l'extrait d'Ipecacuanha composé comme P.A. :

PHYTOTUX solution buvable :

	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 : **Traitements d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.**

Posologie - 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 :

ATOXX TOUX SECHE sirop adulte : Fl/200ml

RESPILENE sirop ad : Fl/200ml

PHARMAKOD TOUX SECHE 0,12 % sirop ad : Fl/200ml

RESPILENE sirop enf : Fl/200ml

PHOLCODINE IREX 0,12% sirop : Fl/200ml

RHINATHIOL TOUX SECHE PHOLCODINE 0,12 % sirop ad :

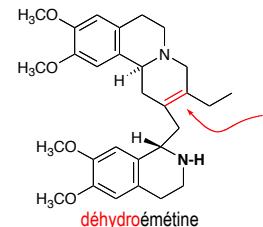
Fl/200ml

Supprimés

Émétine : dyssenteries amibiennes, distomatoses hépatobiliaires, bilharzioses.

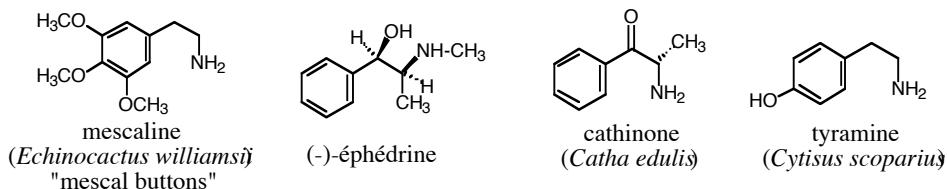
Nombreux effets indésirables.

Déhydroémétine (moins toxique) : → **inusité**.



Drogues à phénéthylamines

Généralités sur les phénéthylamines



Présentes dans de nombreux végétaux. Possèdent des analogies de structure avec les catécholamines (AD et Nor-AD) → propriétés physiologiques importantes (vasoconstriction : source de migraines) et certaines, également, avec l'amphétamine → "stimulantes".

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. 41).

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.

Drogue : rameaux. Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 04/2010:2451

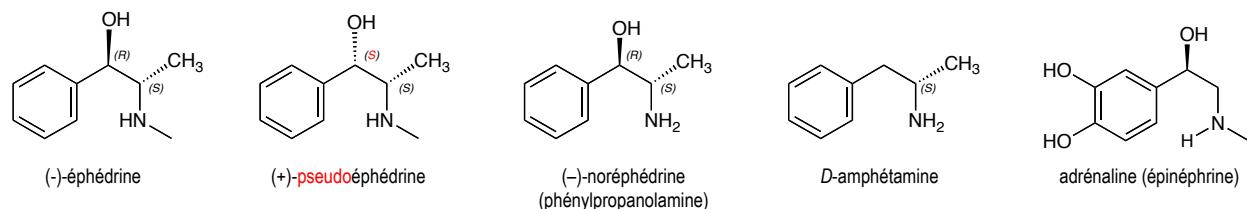
Tige herbacée séchée d'*Ephedra sinica* Stapf, d'*Ephedra intermedia* Schrenk et C.A. Mey. ou d'*Ephedra equisetina* Bunge. Teneur : au minimum 1,0% d'éphédrine ($C_{10}H_{15}NO$; M_r 165,2) (drogue desséchée).



Composition chimique

Sub. banales : procyanidols, flavonoïdes dimères (mahuannines).

P.A. = 1-2,8% : **(-)-éphédrine** (majoritaire → 90% des AT ; "anhydre", "hémihydratée", "chlorhydrate" de (-)-éphédrine et de son "racémique" (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 01/2008:0488, corrigé 6.0), **(+)-pseudoéphédrine** (Ph. Eur., 8^{ème} Éd. 07/2008:1367).



Actions physiologiques et emplois

• éphédrine :

action périphérique proche de l'adrénaline : **sympathicomimétique indirect** (libère les catécholamines des fibres post-gangl.) → accélère le cœur et effet inotrope + → hypertensive. 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 : lipophile, elle 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 SAM : éphédrine LISTE I (si en sol. parentérale)

Vasoconstricteur :

CAUSTINERF ARSENICAL pâte p us dent,

YRANICID ARSENICAL pâte p us dent

Dévitalisation indolore de la pulpe dentaire.

Hypertenseur : (en solution (seringues préremplies), à usage hospitalier) :

EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml sol inj en seringue préremplie

EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/ml sol inj

EPHEDRINE ARROW 30 mg/ml sol inj

EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/10 ml sol inj

EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/ml sol inj

Traitement préventif de l'hypotension et 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.

Antalgique, anti-sécrétoire :

OSMOTOL sol p instil auric,

OTYLOL sol p instil auric

Traitement symptomatique local à visée antalgique, de certains **états inflammatoires et douloureux de l'oreille à tympan fermé** : - otites (moyenne aiguë congestive, grippale dite phlycténulaire, barotraumatique).

RHINAMIDE sol p pulv nasal,

RHINO SULFURYL sol p pulv nasal

Traitement local de courte durée des **états congestifs aigus** au cours des **rhinites** et des **sinusites** de l'adulte et des adolescents de plus de 15 ans.

• **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 SAM : Pseudoéphédrine

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Décongestionnant : **vasoconstricteur + antihistaminique H1 + antipyrétique** \ Oto-Rhino-Laryngologie - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance. **PHARMACIEN ATTENTION !**

ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE cp pellic LP

ACTIFED RHUME cp

ACTIFED RHUME JOUR & NUIT cp

DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE 500 mg/30 mg cp

DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE cp

HUMEX RHINITE ALLERGIQUE cp pellic

HUMEX RHUME cp/gél

NUROFEN RHUME cp pellic

RHINADVIL cp enr

RHINADVILTAB cp enr

RHINUREFLEX cp pellic

RHUMAGRIP cp

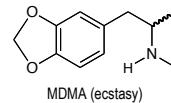
SUDAFED 60 mg cp enr

SUDAFED sirop

Dangers des produits de transformation de la pseudoéphédrine :

L'une et l'autre peuvent être transformées en métamphétamine ("meth", "ice", "crystal meth", ...) illégale = les « **speeds** ».

Ces produits sont proches de l'**ecstasy** (méthylénedioxy-méthamphétamine = MDMA), à propriétés psychodysleptiques comparables, par libération de sérotonine dans le SNC.



- **noréphédrine** : analogue synthétique de l'éphédrine (anorexigène).

Les propriétés stimulantes énergisantes et de la thermogénése, anorexigènes de plantes qui en renferment → utilisation en compléments alimentaires = produits "amaigrissants" (risques mortels ACV et AVC).



alerte sanitaire du 09/10/2003 AGENCIE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE 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'Ephédra ou Ma Huang ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante Ephédra ou Ma Huang.

Il est probable que les cas d'intoxications mortelles soient dus à des confusions avec des ephédras ne renfermant pas ou peu d'éphédrine. Notamment, les feuilles et branches du thé des Mormons, *Ephedra nevadensis* (S. Wats.), (*E. antisiphilitica* C. A. Mey.), Gnétacées. Autres noms : Cay note ; canutillo ; whorehouse tea ; tapopote ; teamsters' tea.

Khat, *Catha edulis* (Vahl) Forssk. Ex Endl., Célestacées

Synonymes : Cath, Chat, jat, tschatt, « thé des Abyssins ».

Drogue : feuilles.

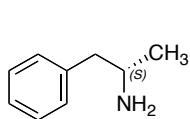
Composition chimique

Khatamines (phénylpropylamines).

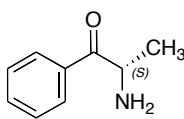
Feuille jeune = cathinone

Feuille séchée âgée = (+)-*norpseudoéphédrine* et (-)-*noréphédrine* (80:20)

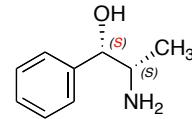
P.A. = 10^{-4} - 0,35%.



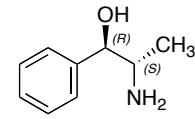
D-amphétamine



(-) -cathinone



(+)-norpseudoéphédrine



(-) -noréphédrine

Propriétés physiologiques - toxicité

Le Khat (jeunes feuilles fraîches) est mâché dans les 24 heures de sa récolte, par 20 M de personnes (Yemen, ...) = masticatoire stimulant et « coupe-faim ».

La **cathinone** (substance illicite depuis 10 septembre 1992) : activité comparable à l'amphétamine (anorexigène, hyperthermante, 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.

L'ensemble des cathinones classées comme stupéfiants (arrêté paru au Journal Officiel du 2 août 2012) : les drogues de synthèse de la famille des cathinones sont désormais inscrites sur la liste des **stupéfiants**, en raison de leur toxicité et du potentiel d'abus et de dépendance.

Peyotl, *Lophophora williamsii* J. Coulter, Cactacées

Drogue : partie aérienne découpées en rondelles séchées = "boutons".

Composition chimique :

De 1 à 5% d'AT : mescaline (30% des AT) et tétrahydroisoquinoléines (lophophorine 5 % des AT). Cette dernière est particulièrement toxique : cause des céphalées, nausées, palpitations, tétanies et peut rendre l'absorption du peyotl fatale.

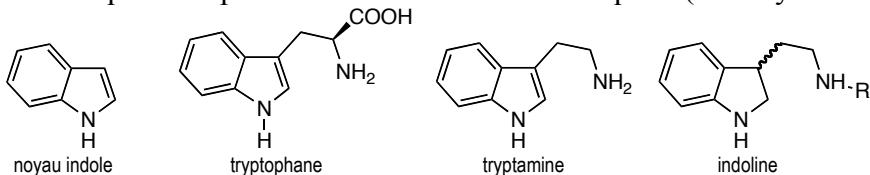
Depuis 2004, la France a définitivement (?) tranché, en classant le peyotl, ainsi que la mescaline, parmi les **stupéfiants**.



Drogues à Alcaloïdes Indoliques - Généralités

1- Généralités - Définition

Les alcaloïdes indoliques comportent tous une unité « indolique » (ou dihydro = indoline).



C'est le groupe d'alcaloïdes qui compte le plus grand nombre de représentants. Plus particulièrement étudiés à partir de 1953 : on découvre que la **réserpine** du sarpagandha (*Rawolfia serpentina*) possède des propriétés "tranquillisantes".

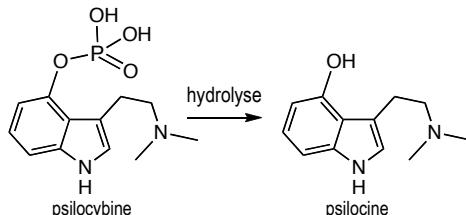
Dans le même temps, l'isolement des **alcaloïdes dimères antileucémiques** du *Catharanthus* ne fait qu'accroître l'intérêt pour ce groupe de substances.

2- Origine biogénétique – types d'alcaloïdes

La biogenèse de chaque famille d'alcaloïdes indoliques sera abordée, individuellement. Mais, ils sont tous issus du **tryptophane** qui après décarboxylation → tryptamine (indoléthanamine) + **autre unité** → définit 4 groupes :

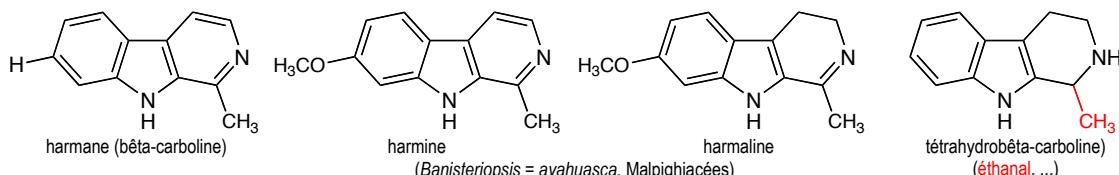
2-A- indoléthanamines + aldéhyde → β-carbolines et tétrahydro-β-carbolines

Les principes **hallucinogènes** de certains champignons (Psilocybes et Strophaires, Agaricacées), entrant dans la composition du *teonanacatl* des Aztèques ("champignons des dieux"), sont des "indoléthanamines" ("tryptamines") oxydées, par ex : **psilocine**, **psilocybine**, ... : agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, 2A et 2C.



Ces alcaloïdes peuvent causer des désordres psychiatriques graves (angoisses, phobies, état confusionnel, dépression, voire bouffées délirantes aiguës) et pérennes → « syndrome post-hallucinatoire persistant ».

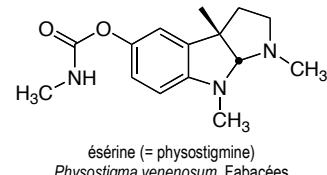
La condensation de tryptamines avec des aldéhydes simples, forme des alcaloïdes tricycliques basés sur le squelette de l'harmane (β -carbolines). Ex : harmaline ou harmine de Malpighiacées (*Banisteriopsis*, ...), employées pour préparer des breuvages hallucinogènes ("ayahuasca" ; amazonie).



Ces alcaloïdes sont des **inhibiteurs des monoamine oxydases**, ce qui explique leur effet psychodysleptique et analgésique. Ce sont les mêmes types de molécules que celles qui se forment chez l'homme par condensation de l'acétaldéhyde (métabolite de l'alcool) sur la tryptamine → alcaloïdes indoliques psychodysleptiques (→ ébriété).

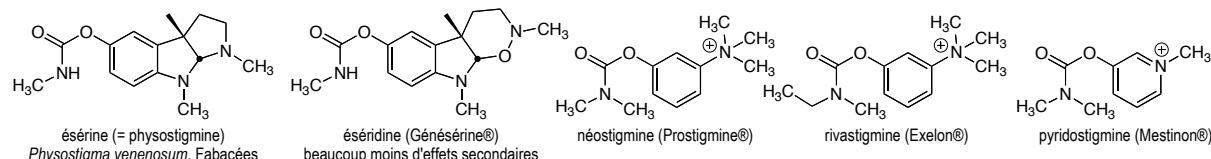
2-B- cyclisation intramoléculaire → Alcaloïdes de l'Eséré

L'éséré (Fève de Calabar = *Physostigma venenosum*, Fabacées), fournit l'éséristine, par cyclisation intramoléculaire. Poison d'épreuve : si la personne à laquelle elle est administrée (poudre de fèves) meurt (paralysie respiratoire), c'est la preuve de sa culpabilité...



L'éséristine est un puissant **parasympathomimétique**, par inhibition des acétylcholinestérases, est utilisée telle quelle, comme antidote dans les intoxications par les alc. des Solanacées. Sous forme d'oxyde = éseridine (généséristine®), elle permet le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques chez l'adulte.

Mais elle suggère aussi la synthèse de dérivés qui ont conservé la fonction "**méthyluréthane**", comme la **néostigmine** ou la pyridostigmine permettant de lutter contre la myasthénie, l'atonie "post-opératoire" ou la constipation sévère de l'intestin, ou encore, pour accélérer la décurarisation après une anesthésie sous curares non-dépolarisants (pachycurares).



Ces substances stimulent aussi bien les récepteurs nicotiniques que muscariniques, source d'**effets secondaires** : hypersalivation, crampes musculaires...

Emplois :

Éseridine (généséristine®) : traitement d'appoint des troubles dyspeptiques chez l'adulte.

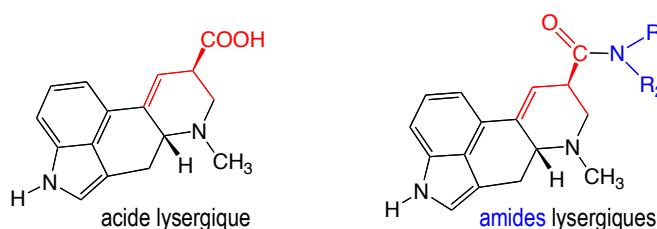
Néostigmine (prostigmine®) : Myasthénie. Test à la prostigmine pour le **diagnostic de la myasthénie**. **Décurarisation postopératoire** (après curarisation par curares non dépolarisants).

Rivastigmine (exelon®) : Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la **maladie d'Alzheimer** ou d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique.

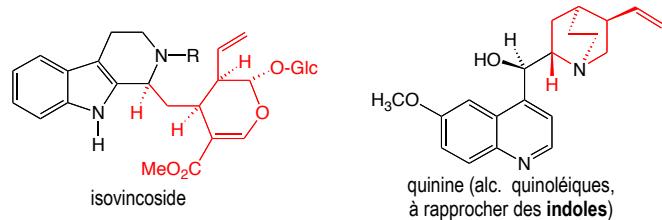
Pyridostigmine (Mestinon®) : pour traiter l'**atonie intestinale sévère** (constipation) et les symptômes de la **myasthénie**.

2-C- isoprénique → dérivés de l'acide lysergique

Alcaloïdes indolo-isopréniques de l'Ergot de seigle = *Claviceps purpurea*)



2-D-terpéique (sécologanoside) → dérivés indolo-monoterpéniques
(auxquels il faut rattacher les alcaloïdes **quinoléiques** des *Quinquina*) :



4- Intérêts thérapeutiques

En plus de ceux du groupe de l'éséristérol, il existe de nombreux médicaments utilisant des SAM de ces 2 derniers groupes.

Drogues à Alcaloïdes Indoloisopréniques – Monographie : l'Ergot de Seigle

Ergot de Seigle, *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne

1- Introduction

Alcaloïdes ayant un noyau indolique associé à une unité **isoprénique**. La principale monographie : celle de l'Ergot de Seigle.

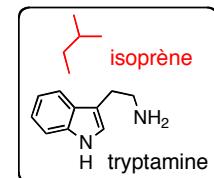
Depuis l'an 1000 une « maladie », désignée sous le nom de "Feu sacré", a ravagé l'Europe, et ce pendant plusieurs siècles, par épidémies successives.

Une des formes du « mal », dite « **gangréneuse** », commençait par une inflammation douloureuse des extémités, puis un engourdissement. Suivait un noircissement, allant jusqu'au désséchement et à la chute du membre atteint ...

Une autre forme "convulsive", dite « mal des ardents » (mouvements involontaires accompagnés de délire, d'agitation mentale, de perturbations sensorielles, de convulsions épileptiformes douloureuses) : les malades étaient accusés de « sorcellerie » et même, de « possession du diable » !

Le pain fabriqué à partir de farine « ergotée » n'est mis en cause qu'au 17^{ème} siècle, mais ceci ne sera prouvé qu'au milieu du 19^{ème}.

L'ergot était utilisé pour ses propriétés ocytociques depuis le 16^{ème} siècle (« *Pulvis parturiens* », pour provoquer l'accouchement). À partir du 19^{ème} siècle son usage n'est plus réservé qu'au contrôle des hémorragies du *post-partum*.



2- Botanique

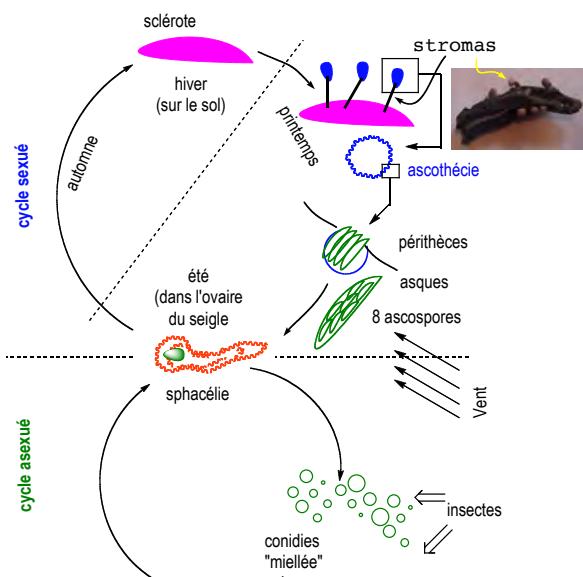
2-A- Position botanique

Champignon	Phylum
Thallophytes	Champignons-Algues
Cryptogames	sans fleur
Mycomycophytes	embranchemet (Champ. sans spores)
Ascomycètes	classe

Clavicipitales	ordre
Clavicipitées	famille
Claviceps	genre
Purpurea	espèce

La drogue : le sclérote = **ergot**.

2-B- Cycle évolutif

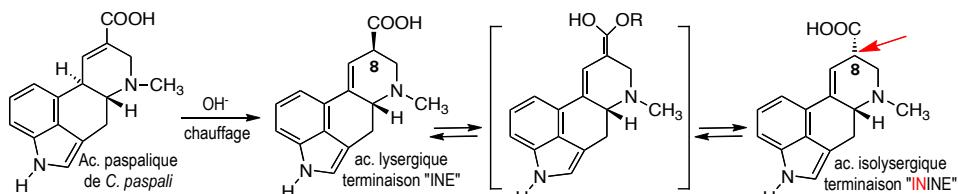


cycle évolutif de l'ergot, montrant les 2 modes de multiplication (végétative et sexuée)

2-C- Sources des SAM

2-C-1- la drogue (ergot) : culture sur Seigle (300 kg/ha)

2-C-2- culture saprophytique (*Claviceps paspali*) : 2 g/L de milieu de culture.



Préparation de l'ac. lysergique à partir de l'ac. paspalique (isomérisation)

3- Composition chimique de l'ergot

3-A- Composés banals

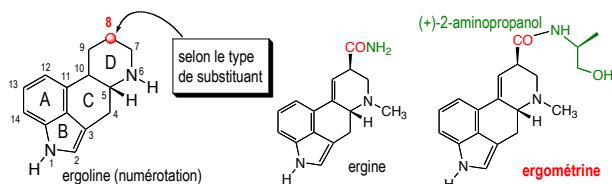
- huile (20-40%) → rancissement !
- pigments rouge (anthraquinone = endocrocine) et jaune (ergoflavine : xanthone dimère).

3-B- Généralités sur les P.A. de l'ergot (1% max)

3 groupes, avec pour squelette de base, l'ergoline :

3-B-1- Gr. des amides simples :

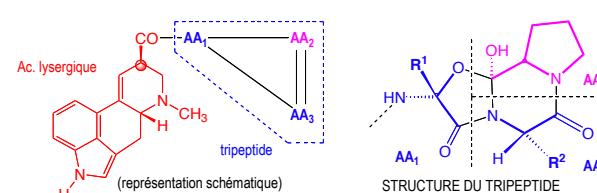
"amides lysergiques", type ergine : 20% des AT (plus ou moins solubles dans eau).



3-B-2- Gr. des amides peptidiques

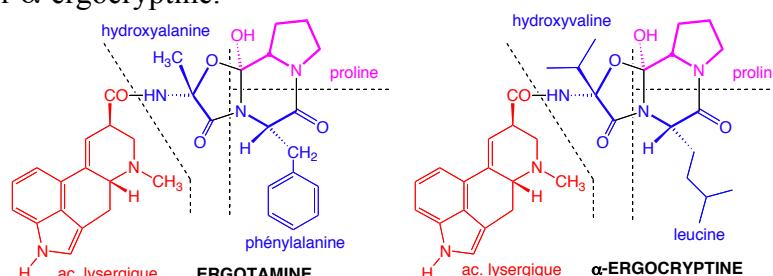
"Ergopeptides" = ergopeptides (80% des AT ; insolubles dans eau).

Les différents ergopeptides naturels appartiennent à 3 sous-groupes :



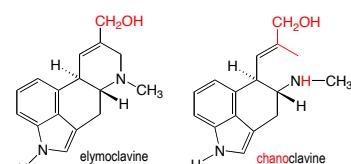
sous-groupe ERGOTAMINE	sous-groupe ERGOTOXINE	sous-groupe ERGOXINE
L-hydroxy alanine	L-hydroxy valine	L-hydroxy amino butyrique
$R_1 = H_3C$	$R_1 = H_3C-CH_2$	$R_1 = H_3C-CH_2$
ERGOTAMINE	ergocristine	ergostine
L-phenylalanine $R_2 =$ benzene ring	α -ergosine	α -ERGOCRYPTINE
L-leucine $R_2 =$ isopropyl group	β -ergosine	β -ergocryptine
L-isoleucine $R_2 =$ isopropylidene group	ergovaline	ergocornine
L-valine $R_2 =$ methyl group		ergonine

Formules développées des 2 alcaloïdes lysergamides peptidiques utilisés comme SAM : l'ergotamine et l' α -ergocryptine.

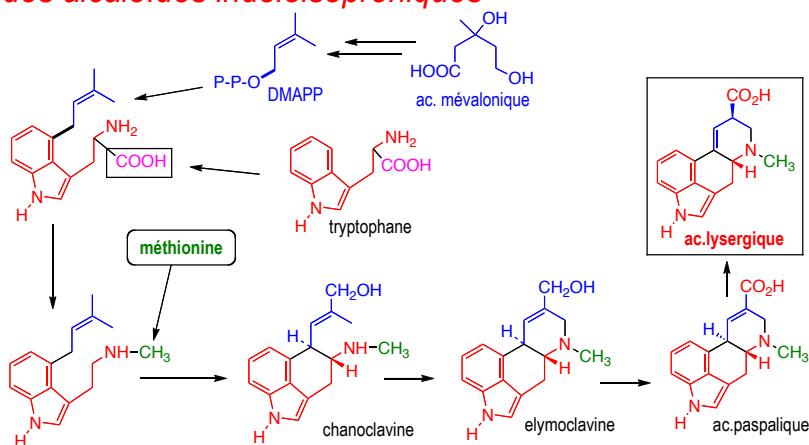


3-B-3- Les alcaloïdes de type clavine et chanoclavine

Depuis 2015, plus aucun de ces dérivés n'a d'usage thérapeutique :



4- Biogénèse des alcaloïdes indoloisopréniques



5- Essais

5-A- Botaniques

5-B- Physicochimiques

*qualitatifs: caractériser les matières colorantes (anthraquinones). Extraire par éther en milieu acide. La phase éthérée est additionnée d'une sol. de Na_2CO_3 qui se colore en violet → permet de détecter la présence d'ergot dans des farines (farines « ergotées »).



Les P.A. sont caractérisés par le réactif de Van Urk (*p*DMAB) 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 (NaHCO_3). La sol. éthérée 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

Qualifié de « mal des ardents, Feu de St Antoine, Feu sacré ou Feu infernal ». La « grande peur » de 1789, aux caractéristiques "hallucinatoires", s'expliquerait par la présence d'ergot de seigle en quantités importantes dans la farine, utilisée pour faire le pain (noir), durant cette période troublée.

Aujourd'hui on observe des cas d'**ergotisme médicamenteux** (iatrogène), mais la décision de l'ANSM de supprimer plus d'une vingtaine de spécialités médicamenteuses à base d'alcaloïdes de l'ergot (24-09-2013), vise à les prévenir efficacement.

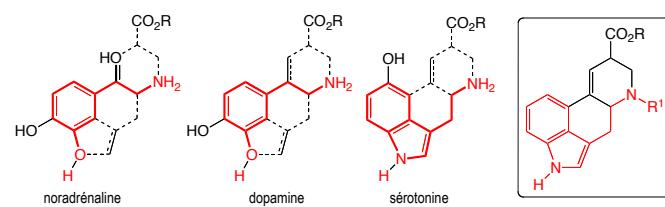
6-B- action de la drogue

L'ergot et ses préparations galéniques sont essentiellement **vasoconstricteurs + ocytociques**. Ces propriétés sont dues aux amines (tyramine, histamine, ...) et aux alcaloïdes. De nos jours sans importance, du fait d'un usage exclusif de l'ergot pour l'extraction des alcaloïdes.

6-C- action des alcaloïdes naturels

6-C-1- Analogies structurales avec les amines biogènes

L'action des alcaloïdes sur un type de récepteurs spécifiques des 3 amines biogènes (noradrénaline, dopamine et sérotonine), varie d'un organe à l'autre et selon leur structure : les 2 types d'amides de l'ac. lysergique et les « clavines ».



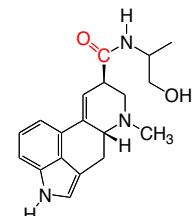
- Les amides simples ont une affinité plus marquée pour les récepteurs **sérotoninergiques** et dopaminergiques.

- Les dérivés peptidiques ont une forte affinité pour les récepteurs **alpha-adrénergiques**.

Un même composé peut avoir des **effets opposés** sur un même organe, **selon la dose !**

6-C-2- Actions de l'ergométrine (amide simple, **hydrosoluble**)

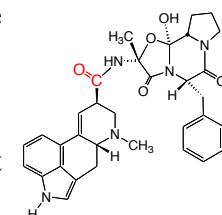
Ergométrine = ergobasine, ergonovine.



Ocytocique élective. Elle augmente la force et rythme des contractions utérines. L'utérus y est d'autant plus sensible que l'état de gravidité est avancé. **Sans action** sur récepteurs α -adrénergiques (légèrement vasoconstrictrice). Résorption très rapide. Métabolisme hépatique : *N*-déméthylation, conjugaison (élimination biliaire).

6-C-3- Actions de l'ergotamine et de l'ergotoxine (amides peptidiques, **insolubles dans l'eau**)

Bonne résorption, concentration dans tissus hépatiques où elle est dégradée (proline).



Agonistes partiels α -adrénergiques.

À doses faibles : **vasoconstricteurs** (agonisme partiel alpha adrénnergique).

Cet effet varie avec le territoire concerné : **forte au niveau céphalique et périphérique**, faible ailleurs.

À doses plus élevées : action **alpha-adrénolytique** apparaît (inversion des effets de l'adrénaline) → **vasodilatation**.

Ont en outre, des effets centraux :

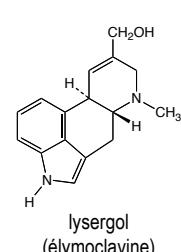
- **Inhibent la sécrétion de prolactine** (effet dopaminergique).
- Effets **psychotropes** : stimulent les centres du **vomissement** et structures sympathiques centrales → **mydriase** (active), **hyperglycémie** et **hyperthermie**. Ces effets sont en relation avec les actions hallucinogènes de certains dérivés de l'ergot (LSD).

6-C-4- Actions des clavines

Vasodilatateurs périphériques (→ déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé).

Vasodilatateurs et anti-ischémiques (→ claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire).

Plusieurs médicaments utilisant des dérivés des clavines (lysergol) avaient déjà été **supprimés** = nicergoline (Sermion®, 05/2013) et pergolide (Célancé®, 2011), du fait de leur toxicité de type fibrose et ergotisme (voir 6-E-2, p. 117). Mais, l'avis de l'ANSM du 24/09/13, a **supprimé les derniers**.



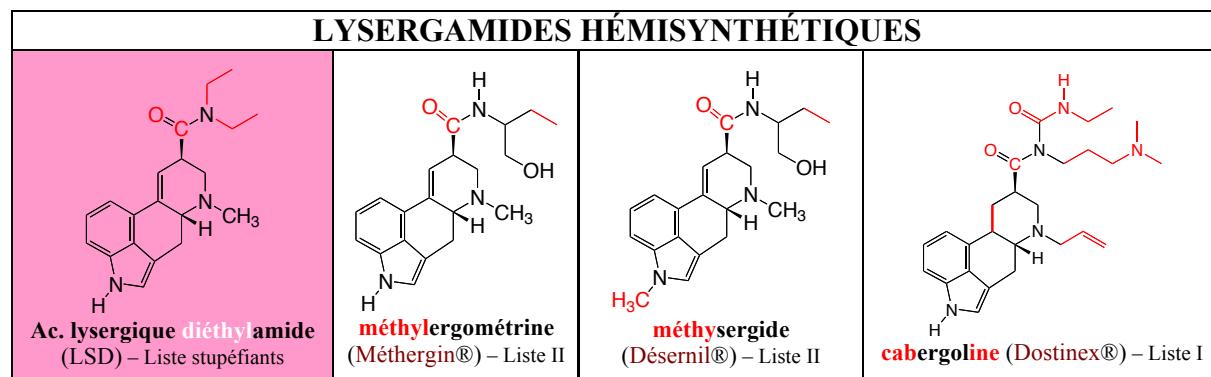
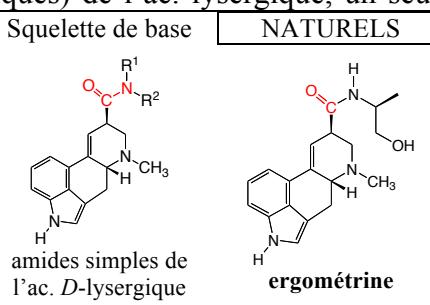
6-D- Action des dérivés hémisynthétiques

6-D-1- filiations chimiques

On considérera les 2 groupes d'amides (simples et peptidiques) de l'ac. lysergique, un seul dérivé du lysergol (nicergoline®) et un analogue hémisynthétique à partir de l'ergine (lisuride®).

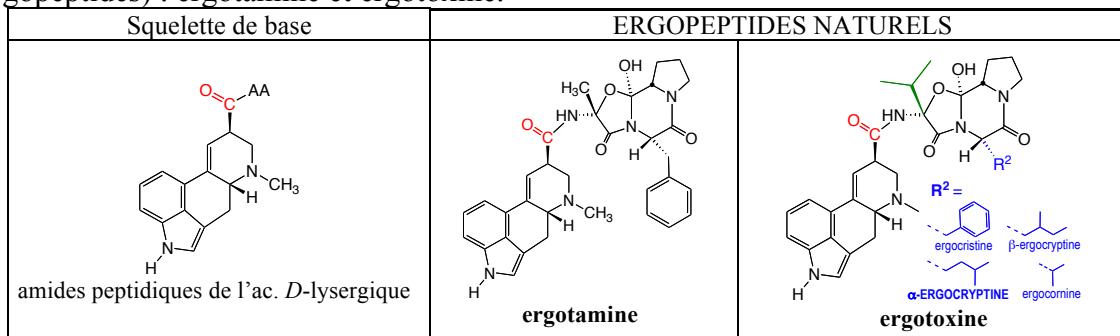
6-D-1-a- Amides simples (non-peptidiques) de l'ac. *D*-lysergique = **lysérgamides** :

Le LSD (Lysergic Saûre Diethylamid) est un des tout premiers dérivés préparés. Il est **interdit** en France depuis 1992.

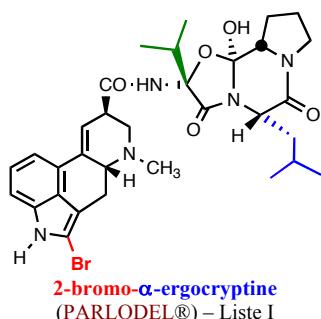


6-D-1-b- Amides peptidiques de l'ac. *D*-lysergique (**ergopeptides**) :

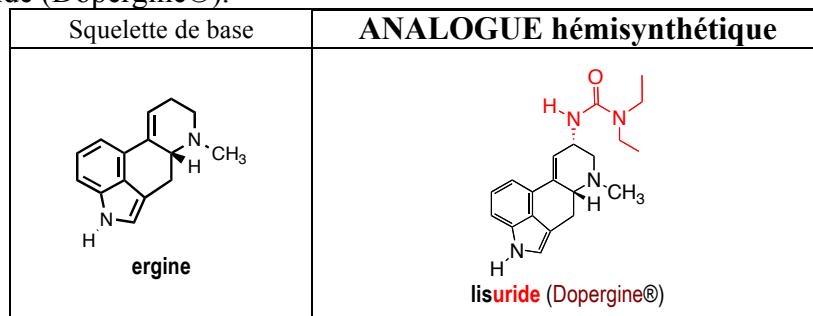
On prépare les dérivés des 2 sous-groupes d'amides peptidiques de l'ac. lysergique (ergopeptides) : ergotamine et ergotoxine.



ERGOPEPTIDE HÉMISYNTHÉTIQUE de l'ERGOTOXINE



6-D-1-c- Analogue hémisynthétique dérivé de l'ergine :
 Un seul dérivé à partir du squelette de l'ergine (sans le carboxyle en 8) est utilisé comme SAM : le lisuride (Dopergine®).



6-D-2- Actions des dérivés (dihydro, bromés et méthylés), des amides et du lisuride

Les modifications d'activité et/ou de sélectivité majeures sont obtenues parfois du fait de transformations chimiques mineures (alc. hémisynthétiques) :

- épimérisation du carbone 8 → ac. **isolysergique** (les alcaloïdes en « **inine** » sont **inactifs**).
- réduction de la Δ_{9-10} : diminue aussi l'activité utérotonique (c'était le cas de la **dihydroergotamine**).
- modification de l'amino-alcool des amides simples → augmente la sélectivité utérotonique : **méthylergométrine** : **ocytocique** puissant, sans action vasculaire.

6-D-2-1 : Profils d'activité comparés des alcaloïdes naturels et dérivés les plus utilisés

En résumé, ce tableau compare les profils d'activité d'alcaloïdes encore utilisés :

Substance ➡		
Activité ↓		
Vasoconstricteur	1000	<10
Ocytocique	500	1000

6-D-4- Emplois - usages des SAM issues de l'ergot (naturelles et hémisynthétiques)

6-D-4-a : Emplois - usages des SAM de type lysergamides (+ hydrosolubles)

Il s'agit de 2 dérivés : la **méthylergométrine** et de la **cabergoline**.

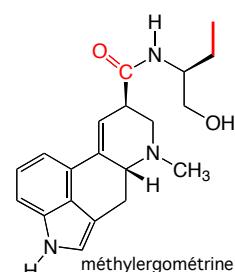
6-D-4-a-1 : Liste des médicaments contenant la SAM : Méthylergométrine (ocytocique puissant, sans action vasculaire)
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Ocytocique : voie orale - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).
METHERGIN 0,2 mg/ml sol inj IM IV

Anti-hémorragique utérin dans les **hémorragies du post-partum**, **césariennes**, **curetages**.

Sol inj (IM-IV) : Action très rapide (30 à 60 sec. par IV, durée : 4 à 6 h).

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-4-a-2 : Liste des médicaments contenant la SAM : Cabergoline (agoniste dopaminergique D2) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). Inhibiteur de la prolactine. Agoniste dopaminergique D2 préférentiel à action centrale prédominante.

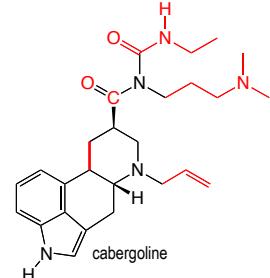
DOSTINEX® cp (0,5 mg)

CABERGOLINE TEVA 0,5 mg Cpr 1Fl/8

CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg Cpr séc Fl/2

La cabergoline est un agoniste dopaminergique D2, dérivé de l'ergoline, doté d'une activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine. Il agit par stimulation directe des récepteurs D2-dopaminergiques au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse, en inhibant la sécrétion de prolactine. Cet effet persiste deux à trois semaines → une seule dose est généralement suffisante pour inhiber la lactation. Dans le traitement de :

- Hyperprolactinémie idiopathique.
- Hyperprolactinémie, due, par ex. à un adénome hypophysaire, et leurs manifestations cliniques :
 - chez la femme : galactorrhée, oligo ou aménorrhée, infertilité ;
 - chez l'homme : gynécomastie, impuissance.



6-D-4-b : Emplois - usages des SAM de type ergopeptides (– hydrosolubles) et dérivés

Un ergopeptide naturel : l'**ergotamine** et 1 dérivé, la **bromo-ergocryptine**, restent utilisés, en 2016.

6-D-4-b-1 : Liste des médicaments contenant la SAM : Ergotamine

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antimigraineux** : traitement de la crise (Ergotamine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

L'ergotamine exerce une action tonique sur la musculature lisse vasculaire et présente une affinité particulière pour les récepteurs monoaminergiques (NA et HT) artériels, notamment au niveau du réseau carotidien externe. La caféine augmente l'absorption intestinale de l'ergotamine (cf Pharmacocinétique).

GYNERGENE CAFEINE cp (1 mg ergotamine + 100 mg caféine)

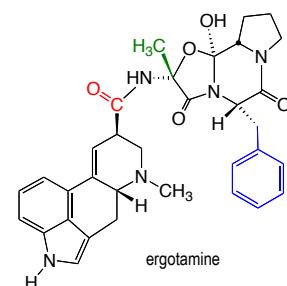
Exclusivement réservé au **traitement de la crise de migraine**

Posologie : pas plus de 1 à 2 mg/j per os, sans dépasser 12 mg/sem.

Contre indications : insuffisances coronaire et hépatique, hypertension et grossesse.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : voir 6-E; c'est le cas de tous les alcaloïdes de l'ergot.

L'ergotamine est inscrite sur la liste des substances dopantes.



6-D-4-b-2 : Liste des médicaments contenant la SAM : 2-bromoergocryptine (agoniste dopaminergique D2 puissant, Parkinson)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiparkinsonien : dopaminergique** (Bromocriptine, DCI) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

BROMOCRIPTINE ZENTIVA 10 mg gél B/30

PARLODEL 10 mg gél Plq/30

BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg Cpr séc B/100 et 30

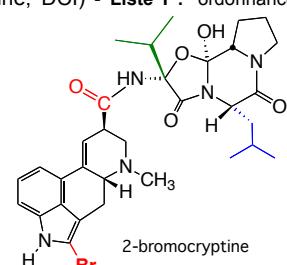
PARLODEL 2,5 mg cp séc B/30

BROMOCRIPTINE ZENTIVA 5 mg gél B/30

PARLODEL 5 mg gél Plq/30

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),

Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets. Une réduction des doses ou un arrêt

du traitement peut être envisagé.

Risque de **trouble du contrôle des impulsions** (au jeu), d'**hypersexualité** (chez des patients atteints de Parkinson traités par **bromocryptine**).

Risque d'**épanchement pleuraux et péricardiques** (traitements à long terme et à fortes doses), de **fibroses pleuropulmonaires** (rétropéritonéales) → examen approfondi = pour un diagnostic à un stade précoce, il faut en suivre les manifestations chez ces patients (douleurs lombaires, oedèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale) et envisager arrêt du traitement.

Surveillance de la pression artérielle : la survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique, impose l'arrêt du traitement.

Administrer pendant le repas. Ne pas absorber d'alcool pendant le traitement.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Blocage de la lactation : agoniste dopaminergique (Bromocriptine) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). (**effet antiprogestatif** : traitement **cancer du sein, antilaiteux**)

PARLODEL INHIBITION DE LA LACTATION 2,5 mg cp séc

- Au niveau hypothalamo-hypophysaire, elle **freine la sécrétion de prolactine** et réduit l'hyperprolactinémie, qu'elle soit d'origine physiologique (grossesse, post-partum) ou pathologique.

- La bromocriptine peut corriger la sécrétion inappropriée de l'hormone de croissance.

- Au niveau nigro-strié, par stimulation directe et prolongée des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, la bromocriptine pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson.

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).

Alerte ANSM du 25/07/13 : Bromocriptine (Parlodol® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'indication : inhibition de la lactation. Pourtant, le médicament référent possède toujours cette indication !

6-D-4-c : Emplois - usages de la SAM dérivée de l'ergoline

6-D-4-c-1 : Liste des médicaments contenant la SAM : **lisuride**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiparkinsonien**

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 B/20

Au niveau hypothalamo-hypophysaire : freine la sécrétion de prolactine et réduit l'hyperprolactinémie, qu'elle soit d'origine physiologique (grossesse, post-partum) ou pathologique.

Au niveau nigro-strié, par stimulation directe et prolongée des récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques, le lisuride pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson. Son association avec la L-dopa renforce la fonctionnalité synaptique.

Indications endocriniannes

Période de lactation : inhibition de la montée laiteuse, arrêt de la lactation, engorgement mammaire, symptomatologie mammaire inflammatoire.

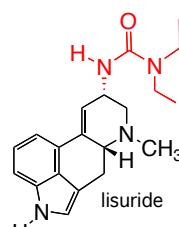
Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement :

Chez la femme

- troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée),
- stérilité,
- galactorrhée.

Chez l'homme

- gynécomastie et impuissance.



6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses

6-E-1- Effets secondaires et toxicité des dérivés de l'ergot

Base de Toxicologie Vidal : Ergot de seigle et dérivés.

Risques principaux

- Syndrome ischémique des extrémités
- Nécrose tissulaire des extrémités et gangrène

Points essentiels

- Les alcaloïdes sont responsables d'ergotisme : vasoconstriction des extrémités
- Intoxication aiguë ou surdosage accidentel
- Intoxication chronique alimentaire (farines ergotées : ancien)
- Importance des interactions médicamenteuses

Caractéristiques du produit : Notions générales

- Les alcaloïdes présentent des analogies structurales avec les amines biogènes
- Risque d'interactions médicamenteuses
 - Ergotamine avec :
 - Macrolides : contre-indication (par extrapolation à partir de l'érythromycine : josamycine, clarithromycine, sauf spiramycine)
 - Triptans : contre-indication
 - Antiprotéases (indinavir, nelfinavir, ritonavir) : contre-indication
 - Inhibiteurs de la reverse transcriptase (delavirdine, efavirenz) : contre-indication
 - Bromocriptine, méthylergométrine, pergolide, lisuride : déconseillé
 - Ergotamine avec bêta-bloquants (propranolol, oxprénolol) : précaution d'emploi
- Autrefois, épidémies d'ergotisme par la consommation de seigle parasité par la forme de résistance (sclérose) d'un cryptogame : *Claviceps purpurea* Tulasne (→ mal des Ardents).

La plus récente histoire d'ergotisme (probablement) s'est déroulée à **Pont-Saint-Esprit** : pendant l'été **1951**, une série d'intoxications alimentaires frappe la France, dont la plus sérieuse à partir du 17 août à Pont-Saint-Esprit, 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.

La ville est prise de panique ; un journal, cité par l'historien Steven Kaplan, observe :

Alors, faute du nom du mal, on veut connaître celui de l'homme responsable. Les versions les plus abracadabantes circulent. On accuse le boulanger (ancien candidat RPF, protégé d'un conseiller général gaulliste), son mitron, puis l'eau des fontaines, puis les modernes machines à battre, les puissances étrangères, la guerre bactériologique, le diable, la SNCF, le pape, Staline, l'Église, les nationalisations.

Les Spiripontains applaudissent l'arrestation d'un meunier poitevin, fournisseur de la farine employée à Pont-Saint-Esprit, incarcéré à Nîmes, avant de s'élever contre sa libération.

Plus de soixante ans après les événements de Pont-Saint-Esprit, on ne sait toujours pas à quoi les attribuer. Cliniquement, les symptômes étaient ceux d'une forme mixte d'ergotisme, mais ce diagnostic n'a pu être prouvé. On a pensé également à une intoxication par le dicyandiamide de méthyl-mercure, un produit contenu dans un fongicide utilisé pour la conservation des grains, mais cette piste a fini par être abandonnée. En 1982, le professeur Moreau, spécialiste des moisissures, a émis l'hypothèse que l'intoxication de Pont-Saint-Esprit aurait pu provenir de mycotoxines, substances produites par des moisissures pouvant se développer dans les silos à grain, dont les effets toxiques sont maintenant bien connus en médecine vétérinaire, mais qui étaient quasiment inconnus en 1951. L'historien S. Kaplan a avancé également l'hypothèse d'agent blanchissant du pain. Mais là encore rien n'a pu être prouvé, et les spécialistes sont en désaccord. En définitive, l'affaire du pain maudit de Pont-Saint-Esprit conserve, à ce jour, tout son mystère. Cependant, de nouveaux documents indiquent une implication de la CIA dans cette affaire...

6-E-2- Interactions médicamenteuses graves des dérivés de l'ergot

- Ergotamine + antibiotiques de type **macrolide** (troléandomycine = T.A.O. ou érythromycine = josamycine) ou les **triptans** : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire, d'accidents ischémiques graves.

6-E-3- information importante de pharmacovigilance de l'ANSM

ANSM - Lettre aux professionnels de Santé - 24 Septembre 2013

Concernant les restrictions d'indications de médicaments **par voie orale** contenant : **dihydroergotamine**, **dihydroergocristine**, **dihydroergocryptine-caféine**, **nicergoline**. À destination des : neurologues, ophtalmologistes, cardiologues, chirurgiens vasculaires, phlébologues, angiologues, gériatres, médecins généralistes, pharmaciens (ville + hôpital), CRPV

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

... les médicaments contenant de la **dihydroergotamine**, de la **dihydroergocristine**, de la **dihydroergocryptine-caféine** ou de la **nicergoline** ne devront plus être utilisés dans les indications suivantes :

Dihydroergotamine (SEGLOR, TAMIK, IKARAN, DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM):

Dihydroergocristine (ISKEDYL):

Dihydroergocryptine-caféine (VASOBRAL) :

Nicergoline (SERMION, NICERGOLINE BIOGARAN, NICERGOLINE EG, NICERGOLINE MYLAN, NICERGOLINE TEVA).

En effet, les bénéfices de ces médicaments ne contrebalancent pas les risques de survenue de fibrose et d'ergotisme.

Informations sur la sécurité d'utilisation et recommandations

En Janvier 2012, à la demande de l'ANSM, une évaluation européenne des médicaments contenant de la **dihydroergocryptine-caféine**, de la **dihydroergocristine**, de la **dihydroergotamine** ou de la **nicergoline**, dans les indications ci-dessus mentionnées, a été initiée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA). Cette évaluation a été réalisée suite à la survenue de cas graves de fibrose et d'ergotisme avec certains dérivés de l'ergot de seigle identifiés par les autorités sanitaires françaises.

Le CHMP a analysé toutes les données disponibles concernant les bénéfices et les risques de ces médicaments, incluant les données des études cliniques, les cas de pharmacovigilance rapportés depuis la commercialisation et les données de la littérature.

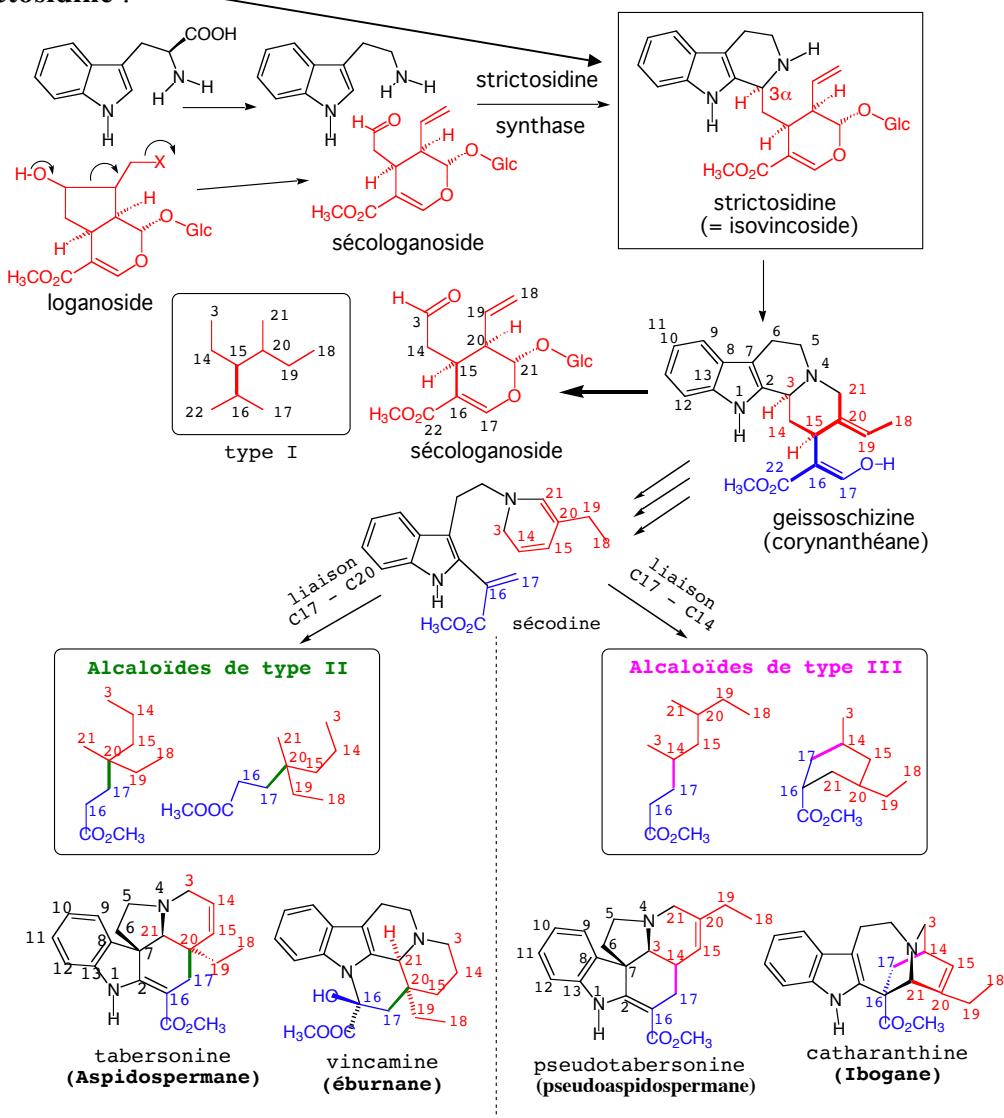
Le CHMP a conclu qu'une possible association entre la survenue de réactions fibrotiques ou d'ergotisme et la prise de ces médicaments ne peut être exclue. La gravité de tels effets indésirables et la possibilité d'une issue fatale sont soulignées.

Drogues à Alcaloïdes Indolomonoterpéniques - Généralités

1- Généralités - Introduction

2- Biogénèse 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*.

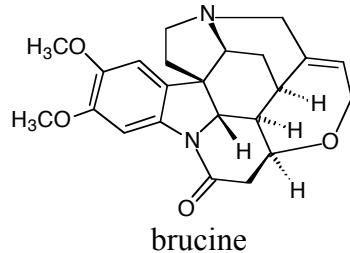
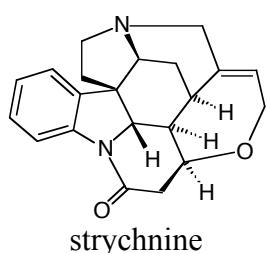
1-A- Le Vomiquier, *Strychnos nux-vomica*

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.



noix vomiques

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 « tétaniformes » (crises convulsives avec hyperréflexivité et extension en opisthotonus). La mort survient par contracture des muscles respiratoires (DL₅₀ = 1mg/kg).

1-A-5- Emplois

Rodenticide, abondamment vendu en pharmacie, dans le passé. Sert de matière première pour la préparation des curares, voir p. 87.

Fève de St. Ignace, *Strychnos ignatii* (*ignatia amara*)

Les graines de cette espèce sont riches en strychnine et brucine. Utilisée en homéopathie (associé au *Gelsemium*) pour traiter le stress, le trac ou le mal des transports.

Liste des médicaments contenant la SAM : *Ignatia amara*

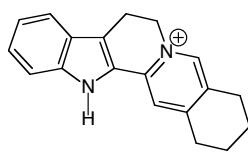
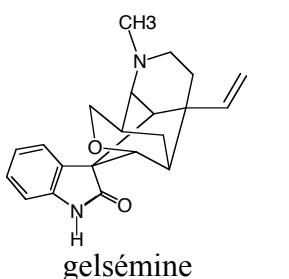
ANXIETUM cp subling
BORIPHARM N°3 gél
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON cp
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON gél
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON sol buv

STRESSDORON sol buv en gte
TABACUM COMPOSE BOIRON cp
TABACUM COMPOSE BOIRON gél
TABACUM COMPOSE BOIRON sol buv
ZENALIA cp subling

Jasmin de la Caroline, Gelsemium sempervirens (L) Ait.

Arbrisseau du sud-est des USA, à feuilles persistantes. 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).



Jasmin de la Caroline

Liste des médicaments contenant la SAM : Gelsémium

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique/antipyrrétique : association non opiacée - Traitement adjvant des affections bronchopulmonaires - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.

ANXIETUM cp subling

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 500 mg suppos

CEPHYL cp

COQUELUSEDAL suppos ad

COMPLEXE LEHNING RANUNCULUS N° 79 sol buv

COQUELUSEDAL suppos enf

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 100 mg suppos

COQUELUSEDAL suppos NOURRISSONS

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 250 mg suppos

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 SAM : Gelsemium sempervirens

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON cp

CORYZALIA cp enr

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON gle

L.52 sol buv

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON sol buv

PARAGRIPPE cp

BORIPHARM N°3 gle

PHAPAX sol buv

BORIPHARM N°31 gle

SLIPEOL sol buv

COMPLEXE LEHNING ACIDUM PHOSPHORICUM N° 5 sol buv

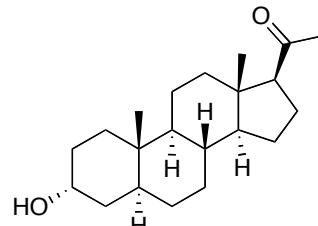
ZENALIA cp subling

COMPLEXE LEHNING GELSEMIUM N° 70 sol buv

Associé à des extraits de Valériane ou d'Aubépine, dans le traitement des dystonies neurovégétatives (palpitations, angoisses).

Actuellement : des recherches sur la **régulation de la neurostéroïdogenèse dans la moelle épinière et le système limbique par la gelsémine**. L'alloprégnanolone ($3\alpha,5\alpha$ -THP), puissant activateur de la neurotransmission inhibitrice (fixation aux récepteurs GABA-A), module efficacement la nociception et l'anxiété en agissant par un mode paracrine et/ou autocrine.

En conséquence, une hypothèse suggère que les substances capables de stimuler la production de $3\alpha,5\alpha$ -THP dans le système nerveux central (SNC) seraient intéressantes pour l'élaboration de stratégies efficaces contre l'anxiété et la douleur, des effets anticonvulsivants, hypnotiques, sédatifs, analgésiques et anesthésiques.



alloprégnanolone =
 $3\alpha,5\alpha$ -tétrahydroprogesterone (THP)

2- Les APOCYNACÉES

Uniquement des genres de la sous-famille des Plumérioidées (*Hunteria*, *Alstonia*, *Vinca*, *Catharanthus*, *Rauwolfia*...).

2-A- Les *Rauwolfia*

Végétaux ligneux, pantropicaux.

Rauwolfia serpentina* (Sarpagandha de l'Inde) et *R. vomitoria* et *tetraphylla

Utilisé en médecine Ayurvédique comme antidyssentérique 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

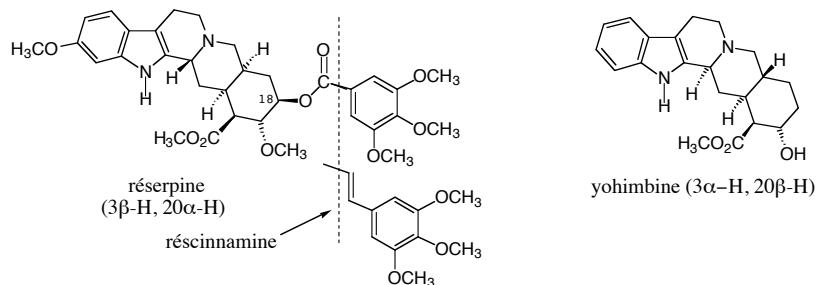
Plante ligneuse tropicale, 1 m de hauteur. Petites fleurs blanches à rose en cymes. Fruit = drupe noire. Spontané en Inde, Pakistan, Myanmar (ex Birmanie), Thaïlande et Malaisie.

Drogue : racines (Ph. Fse, XIème Éd.). 15 cm x 2 cm, gris-jaunâtre.

2-A-2- Composition chimique

Jusqu'à 2,5% d'AT renfermant une trentaine d'alc. du type I, répartis en 3 groupes.

2-A-2-a- groupe du yohimbane :



Réserpine (Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:0528) est le composé majoritaire de ce groupe ; accompagné de rescinnamine.

Yohimbine (Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:2172).

Sont des bases très faibles. Extractibles en milieu acide par le CHCl₃.

2-A-2-b- groupe de l'hétéroyohimbane



2-A-2-c- groupe de l'ajmaline (dihydroindole) :

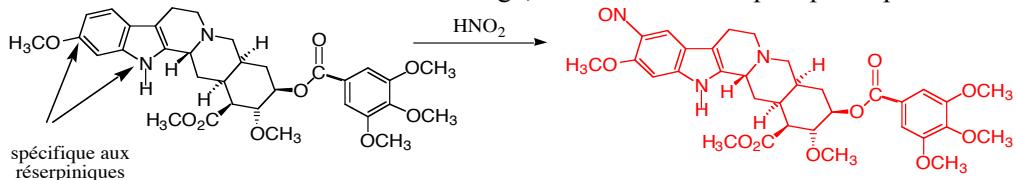


Ajmalicine et ajmaline sont des bases faibles. Extractibles en milieu neutre à alcalin par le CHCl₃.

Serpentine est un anhydronium (zwitérion) : 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-ganglionaires par inhibition de sa recapture ; elle est métabolisé par les MAO et sa biosynthèse est diminuée par rétroaction négative => temps de latence à l'action de cette substance). Cette même action au niveau central lui confère des propriétés de **neuroleptique sédatif**. En fait, les alcaloïdes de ce groupe du yohimbane, dont l'alcool en 18 est estérifié par un acide aromatique = « **tranquillisants** ».

Effets secondaires nombreux :

- augmente les sécrétions gastriques (= ulcères),
- augmente les sécrétions 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 bloquants (alpha-adrénolytique) => **vasodilatateurs périphériques** électifs des artéries augmentent le flux musculaire et cérébral = antiischémiques. 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 IMAO !

2-A-5- Emplois

Liste des médicaments contenant la SAM : 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**.

Habituellement, la prise d'un comprimé par jour, le matin, suffit à contrôler une hypertension artérielle non compliquée, sinon on pourra ajuster cette posologie en fonction des résultats par paliers d'un demi-comprimé jusqu'à la posologie maximale de 3 comprimés. Les prises seront alors réparties matin et soir.

Liste des médicaments contenant la SAM : 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**.



2-B- Les Pervenches

2-B-1- La petite Pervenche *Vinca minor* L., Apocynacées

2-B-1-a Botanique, la drogue

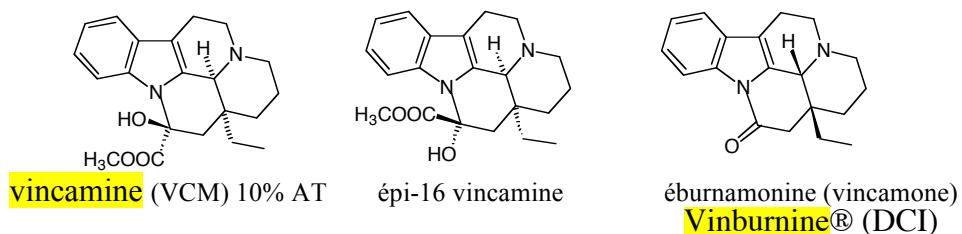
Espèce pérenne des bois ombragés. Fleurs bleu « pervenche ». Cultivée en Hongrie – Pologne. **Drogue** : feuilles (Ph. Fse, XI^{ème} Éd.).

2-B-1-b Composition chimique :

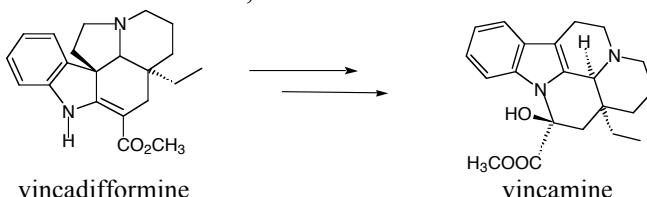
0,3 à 1% d'AT.

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. diffiformis* (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'oxygénéation 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 SAM : 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 gél
(+ troxérutine)

RUTOVINCINE ep-enrobé
(+ troxérutine)

VINCARUTINE gél 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 SAM : 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 gél

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.

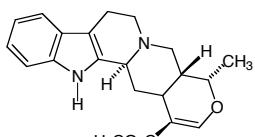
2-B-2- Pervenche de Madagascar (*P. tropicale*), *Catharanthus roseus*, Apocynacées

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. 11^{ème} Éd.).

2-B-2-b Composition chimique

- Racines :**



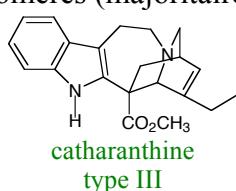
ajmalicine (type I) > 0,4 % en poids



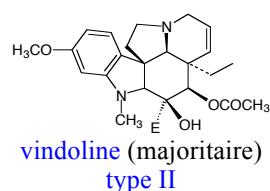
Catharanthus roseus

- Feuilles, parties aériennes :** 0,2 à 1% d'AT. 90 alc. différents

Monomères (majoritaires) :

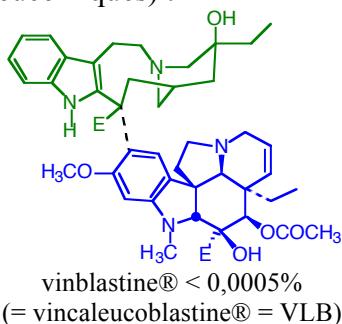


catharanthine
type III

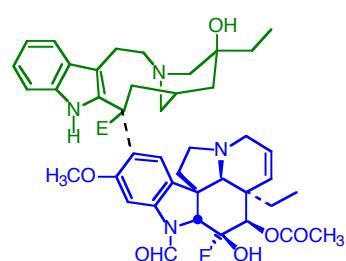


vindoline (majoritaire)
type II

Dimères (antileucémiques) :



vinblastine® < 0,0005%
(= vincaleucoblastine® = VLB)



vincristine® < 0,0003% 3g/tonne !
(= vincaleurocristine® = VCR)

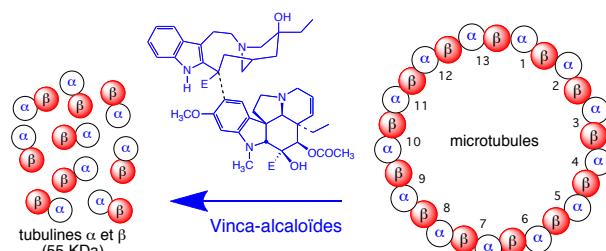
2-B-2-c- Essais

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 (paresthesies, névrites, myalgies) et digestive (iléus paralytique). L'alopécie 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 et VCR : le plus souvent en polychimiothérapies, 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 SAM : **Vinblastine** (Velbé®)

VELBE 10 mg pdre p sol inj IV

VLB sulfate (Ph. Eur., 8^{ème} Éd 01/2008:0748) : aux doses de **5 à 7 mg/m²** de surface corporelle/semaine.

Fréquence adaptée en fonction de la toxicité (leucopénie).

Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens
 Cancer du testicule
 Sarcome de Kaposi
 Choriocarcinomes
 Cancer de l'ovaire

Cancer du sein
 Cancer du rein
 Cancer de la vessie
 Certains cas d'histiocytose

Liste des médicaments contenant la SAM : **Vincristine** (Oncovin®)

ONCOVIN 1 mg sol inj (princeps)
VINCRISTINE TEVA 1 mg/ml sol inj IV, 1ml

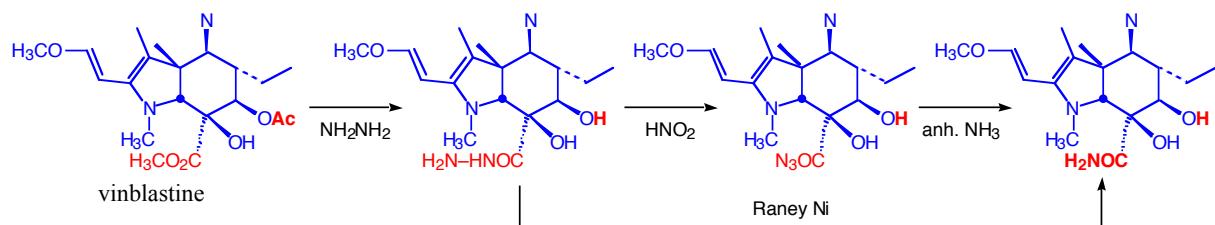
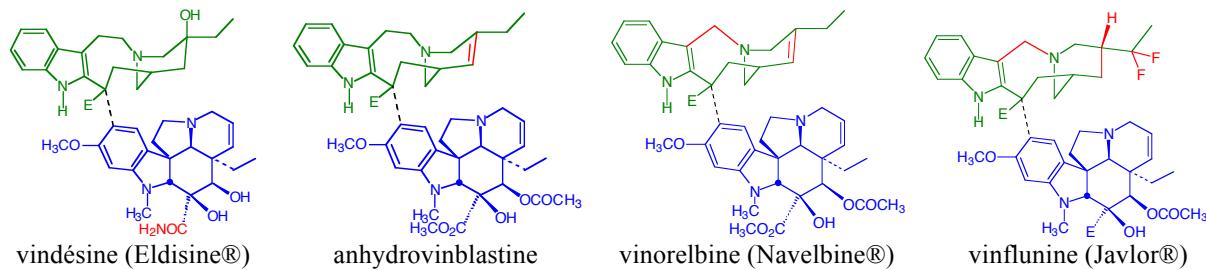
VINCRISTINE HOSPIRA 2 mg/2 ml sol inj IV
VINCRISTINE TEVA 0,1 % sol inj IV, 2ml

VCR sulfate (Ph. Eur., 8^{ème} Éd 01/2008:0749 corrected 7.0) : en monothérapie dans les leucémies aiguës. En association, dans les cas suivants, aux doses de **1,4 mg/m²** de surface corporelle/par cure mensuelle :

leucémies aiguës lymphoblastiques (en association avec des corticoïdes)
 purpura thrombopénique idiopathique résistant aux traitements usuels
 maladie de Hodgkin
 lymphomes non hodgkiniens
 cancer du poumon à petites cellules
 nephroblastomes
 sarcomes d'Ewing

cancer du sein
 cancer du col utérin
 myélome
 rhabdomyosarcomes
 neuroblastomes
 tumeurs embryonnaires de l'enfant
 ostéosarcomes

2-B-2-e-2 Produits hémisynthétiques



hémisynthèse de la vindésine (Eldisine®) à partir de la vinblastine

Vindésine sulfate (Ph. Eur., 8^{ème} Éd 01/2008:1276) : antimitotique puissant. **Liste I**.

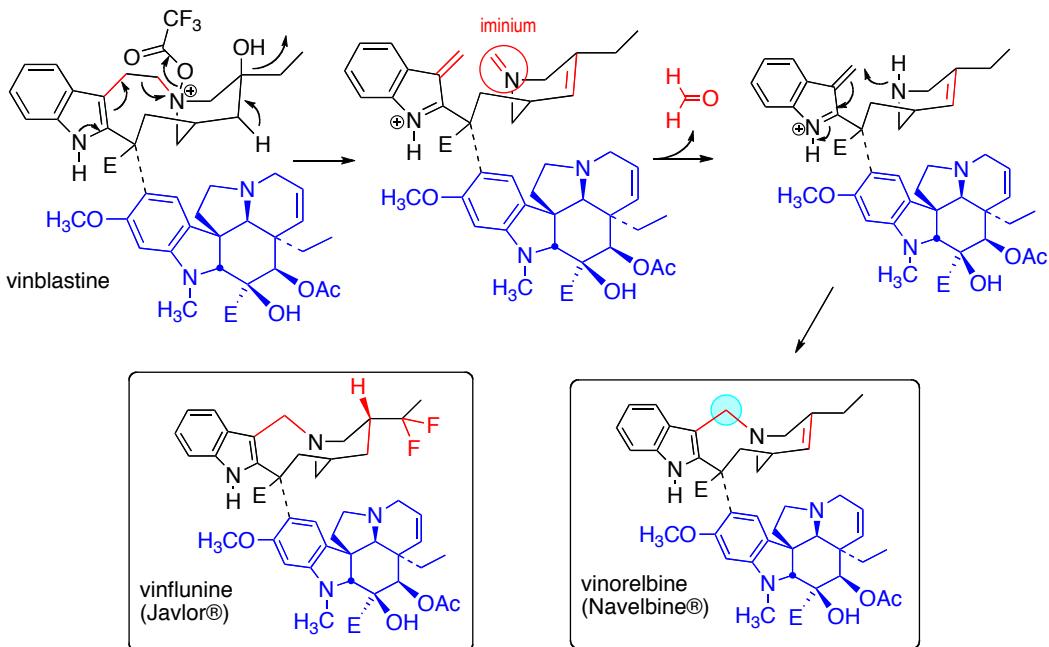
aux doses de **3 mg/m²** de surface corporelle/par cure tous les 7-10 jours (3 fois) puis, tous les 15 jours.

Liste des médicaments contenant la SAM : **Vindésine sulfate**

ELDISINE 1 mg pdre p sol inj IV

ELDISINE 5 mg pdre p sol inj IV

Leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes réfractaires à la chimiothérapie des autres agents cytostatiques.
 Certaines tumeurs solides : sein, oesophage, voies aéro-digestives supérieures, cancer bronchopulmonaire.



hémisynthèse de la vinorelbine à partir de la vinblastine : réaction de Polonovsky "modifiée Potier"

Liste des médicaments contenant la SAM : Vinorelbine ditartrate. Liste I. Réservé à l'usage hospitalier. Collect.

NAVELBINE 10 mg/ml sol p perf IV
 NAVELBINE 30 mg caps

NAVELBINE 20 mg caps
 NAVELBINE 50 mg/5 ml sol p perf IV

Voie intraveineuse + *Per os*.

En monothérapie, la dose habituelle est de **25 à 30 mg/m²** administrée à fréquence hebdomadaire.

En polychimiothérapie : La dose et la fréquence sont fonction du protocole.

Cancer bronchique non à petites cellules

Cancer du sein métastatique.

Antinéoplasique cytostatique par action sur l'équilibre dynamique tubuline/microtubule. **Navelbine inhibe la polymérisation de la tubuline → bloque la mitose en phase G2 + M** et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

2-B-2-e-1 Le dernier produit utilisé en clinique : la vinflunine (DCI) = Jaylor®

Jaylor® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de .

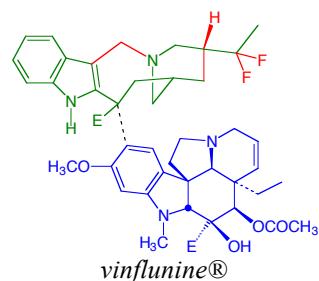
L'efficacité et la tolérance de la vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un Performance Status (PS) ≥ 2

Liste des médicaments contenant la SAM : Vinflunine ditartrate
 JAVLOR 25 mg/ml sol p perf IV (2 et 10 ml).

En monothérapie → **carcinome urothelial** à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.

la dose habituelle est de **320 mg/m²**, toutes les 3 semaines ; voie intraveineuse.

Avis de la HAS : JAVLOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)



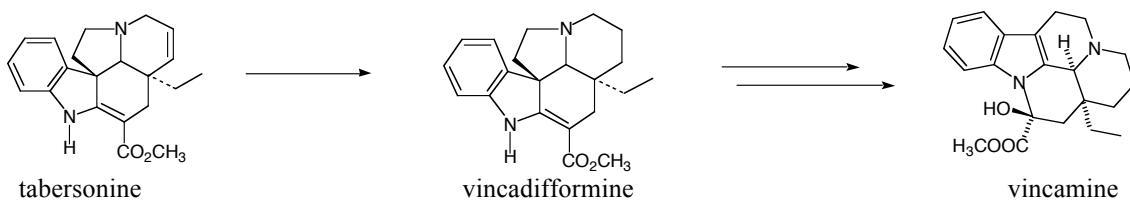
2-C- Les Voacangas

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

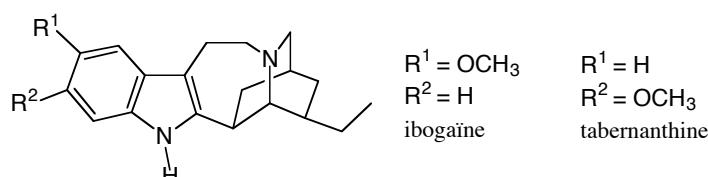
2-D-1- Botanique

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.



Don Allan,
 extraits de la revue: "Primal renaissance, the journal of primal psychologie. Printemps 1996."

Traduit de l'anglais par N.S.

(....)

La capacité qu'a l'Ibogaïne d'interrompre le phénomène d'addiction est à l'origine du récent intérêt qu'on lui porte: (...)



Tabernanthe iboga
 (plant source of ibogaine)



Howard S. Lotsof

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 en 2006 (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'ANSM 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 et de leurs "pseudo-dimères" (sécologanoside associé à 2 dopamines). Ici, il est associé à 1 tryptamine (cas le plus général) → alc. indolomonoterpéniques de type I (yohimbane, hétéroyohimbane), comme dans le *Rauvolfia*. 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

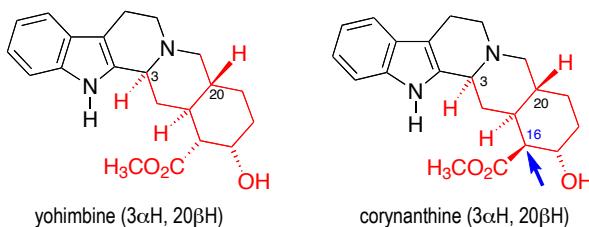
Grand arbre des forêts du Gabon et Congo.

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)



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 SAM : **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 HOUDE 2 mg ep-de **SUPPRIMÉ** sept 2013

3-B- Les Quinquinas : *Cinchona pubescens* = *Cinchona succirubra*

3-B-1- Historique

Introduit en France sous Louis XIV, sous divers noms : « Poudre des jésuites », « poudre de la Comtesse (de Chinchon ?) », « poudre du Cardinal », poudre du Pérou.

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., 8^{ème} Ed. 01/2011:0174)

- **la plante** : Arbre 10-15 m, originaire de la cordillière 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 % d'alcaloïdes totaux dont 30 % à 60 % sont constitués par des alcaloïdes du type de la quinine (drogue desséchée).

Q. rouge est très robuste → porte-greffe pour Q. jaune (= *C. calissaya*, 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 *calissaya* et *ledgeriana*.



C. pubescens (Q. rouge)
Les pays producteurs actuels sont :



C. calissaya, C. ledgeriana (Q. jaune)

- 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

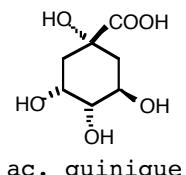
Tanins catéchiques (3 à 5%) :

Cinchonaïnes Ia à Id : caféates de flavan-3-ols.

Cinchonaïnes IIa et IIb = cinchonaïne Ia ou Ib-(4→8)-épicatéchine.
en s'oxydant → phlobaphènes (« rouge de Quiniquina »).

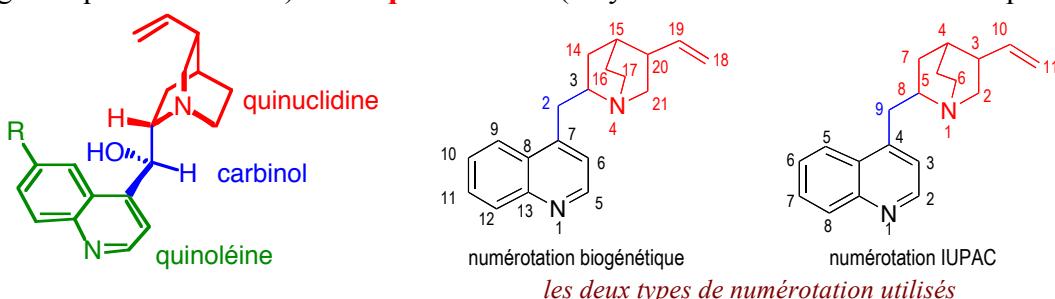
Huiles essentielles (traces)

acides organiques : ac. quinique (voir p. 149 → Tamiflu®, p. 235)



Saponosides : un principe amer (quinovoside) dont l'hydrolyse fournit du quinovose (6-désoxy-glucose) + ac. quinovique (triterpène diacide).
10/02/16

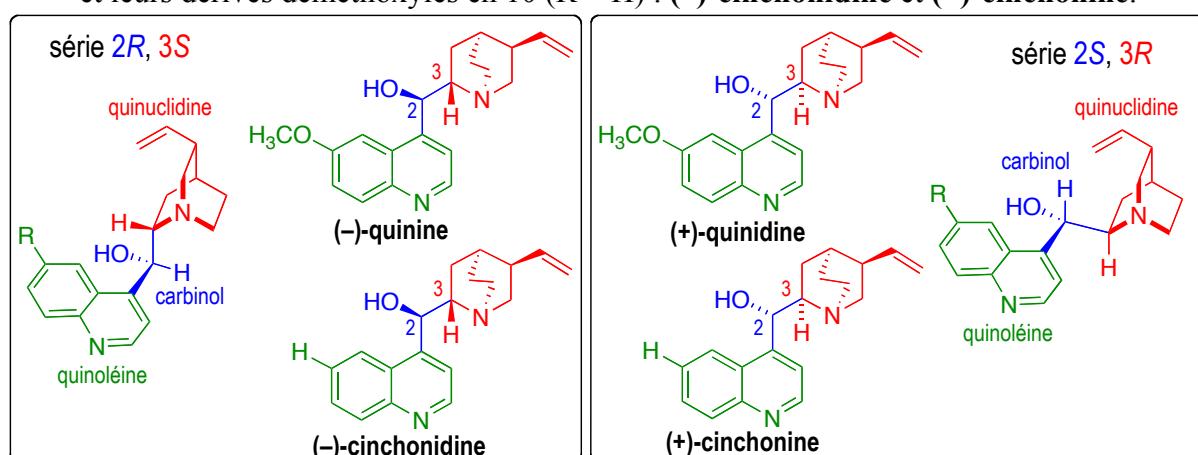
Les P.A. : Alcaloïdes quinoléiques (2 à 15%, parfois 20% de la drogue). Le **noyau quinoléique** est relié par un pont « **carbinol** » (carbone **C2** ou **C9**, selon la numérotation biogénétique ou officielle) à une **quinuclidine** (bicycle avec un azote en « tête de pont »).



Les **alcaloïdes majoritaires** sont deux paires de diastéréoisomères :

R= OCH₃ : (-)-quinine (2R, 3S) et (+)-quinidine (2S, 3R)

et leurs dérivés déméthoxylés en 10 (R = H) : (-)-cinchonidine et (+)-cinchonine.



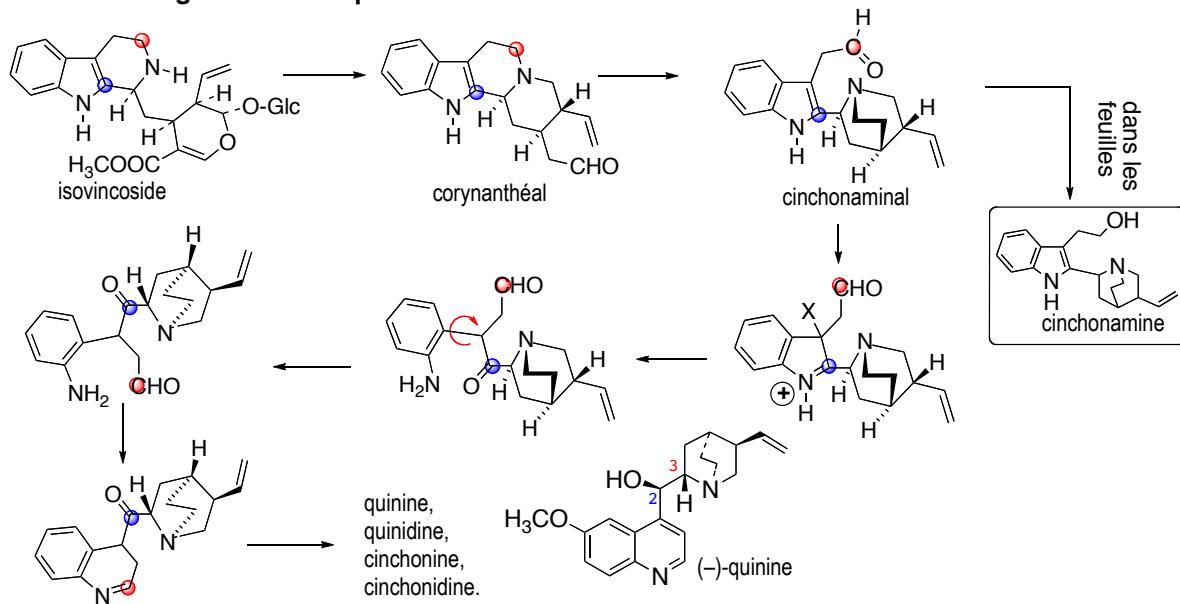
C. succirubra : 4,5 à 8% d'AT dont < 50% de quinine ;

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 biogenèse) ; « hydrobases » (dérivés hydrogénés en 18,19) et « épibases » (épimères en C2) : épiquinine (2S, 3S).

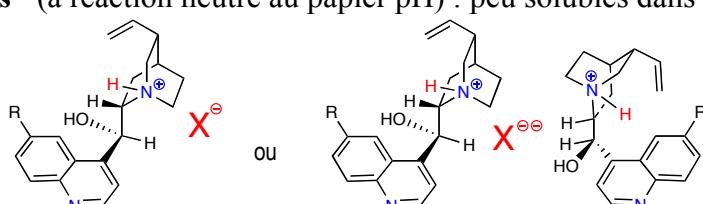
3-B-4- Biogenèse de la quinine



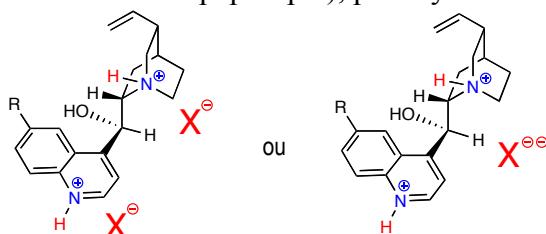
3-B-5- Propriétés physicochimiques

Quinine et cinchonidine sont **lévogyres** ; quinidine et cinchonine sont **dextrogyres**.
Les alc. majoritaires possèdent **2 azotes basiques** : l'un tertiaire quinuclidinique ($K_b = 10^{-4}$) 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 oxygéné (H_2SO_4 , HNO_3) ont une **fluorescence bleu** intense en UV qui disparaît par addition d'HCl.



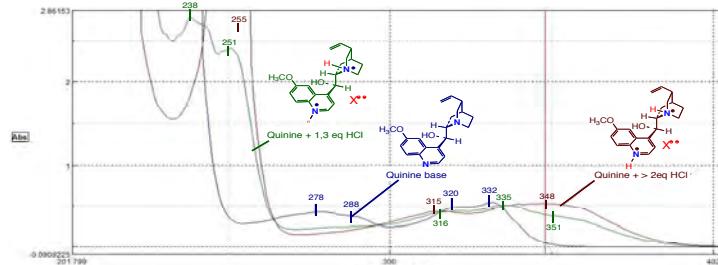
réactions colorées spécifiques :

- 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 CHCl₃ 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) correspondant à l'absorbance au λ_{max} = **348 nm**, et ceux non méthoxylés (cinchonidine, cinchonine) au λ_{max} = **316 nm**.



Spectres UV de la "quinine" en milieu neutre, + 1,3 éq ou > de 2 éq 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).

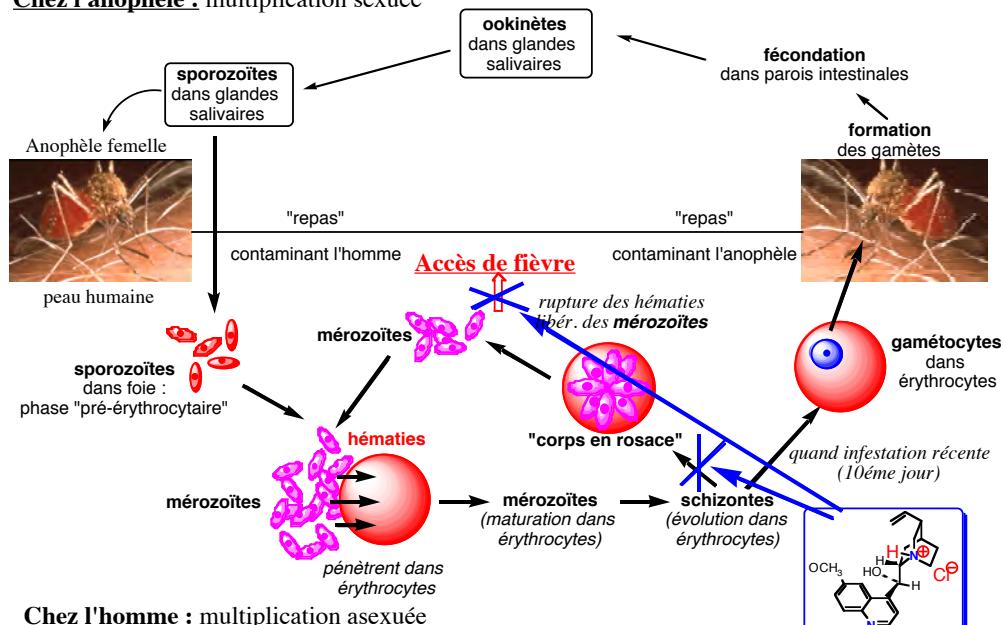
3-B-7- Propriétés pharmacologiques

• **Droge totale** : antimalarique, antipyrrétique, 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. Elle est faiblement **gamétozyticide** sur les *Plasmodium vivax* et *malariae*.

Le cycle des *Plasmodium* chez l'Homme ou **cycle schizogonique** commence par une phase pré-érythrocytaire d'adaptation dans les **hépatocytes** pendant **10 à 20 jours**, totalement asymptomatique. Les parasites intracellulaires y effectuent une multiplication végétative intense aboutissant à des milliers de merozoïtes. Ceux-ci passent dans la circulation sanguine. Ils s'accroissent à la paroi des hématies avant de les pénétrer activement. Ils s'y développent aux dépens de l'**hémoglobine**. Chaque trophozoïte mature (**schizonte**) évolue vers une rosace qui libère, après destruction de l'hématie, de 6 à 24 cellules-filles, ou merozoïtes, selon les espèces. Ces merozoïtes envahissent immédiatement des hématies indemnes, assurant la continuité de l'infection (figure). Ce cycle intra-érythrocytaire est particulièrement rapide, de 48 à 72 heures selon les espèces. Il est à l'origine de l'**accès palustre** et de son signe le plus marquant, une **fièvre intense**.

Chez l'anophèle : multiplication sexuée



Chez l'homme : multiplication asexuée

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 (plaqué motrice).

Elle déprime les centres de la thermogenèse → **antipyrrétique**.

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 rétinianes), 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.

Globalement, le paludisme sévit dans les diverses zones intertropicales, à l'exception évidemment des zones désertiques ou des hautes montagnes.

En dehors des facteurs géographiques ou climatiques, la fréquence de la maladie est essentiellement réglée par les caractéristiques du moustique vecteur.

Certaines espèces vectorielles sont en effet beaucoup plus actives que d'autres. Ceci explique la fréquence et l'intensité de l'affection en Afrique intertropicale et dans certaines zones du bassin amazonien. En revanche, l'intensité de la transmission est moins importante dans d'autres zones intertropicales et notamment en Asie du sud-est.

Symptômes du paludisme :

Période d'incubation

Dans les jours (jusqu'à 2 semaines) qui suivent la piqûre infestante d'un anophèle, on n'observe aucun trouble. Lorsque les *Plasmodium* commencent à gagner le sang et à s'y multiplier, apparaissent des symptômes peu évocateurs avec, surtout, une fièvre généralement modérée (38°C - 38.5°C) sans périodicité particulière, accompagnée fréquemment de troubles digestifs à type d'embarras gastrique. Progressivement, la maladie évolue vers la « période d'état ».

Période d'état

Elle est caractérisée par l'existence d'accès fébriles particuliers, les **accès palustres** qui sont marqués par :

- une périodicité particulière (tous les 2 jours), mais cette périodicité peut être masquée notamment par des poly-infestations.
- la succession, au cours de chaque accès, de 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 40.5°C , 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*.

Évolution

Elle peut dans certains cas être spontanément favorable avec, progressivement, l'espacement et l'atténuation des accès.

Plus fréquemment, et tout particulièrement chez les expatriés, les touristes ou chez les jeunes enfants vivant en zone



répartition géographique du paludisme

d'endémie, l'évolution peut se faire vers la survenue de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale ou neuromaladie encore appelé **accès pernicieux**. En l'absence de diagnostic et de traitement rapide, imposant une hospitalisation dans un service spécialisé, cette complication est souvent mortelle.

En définitive, le paludisme n'est pas une fièvre bénigne plus ou moins exotique mais bien une maladie très grave, fréquemment mortelle.

<http://www.cimed.org/page.asp?id=10> :

Epidémiologie

- * Maladie due à un **parasite** du globule rouge (le plasmodium) transmise par certains moustiques (les anophèles).
- * Transmission uniquement **vespero-nocturne**, en milieu intertropical.
- * Sécurité relative en milieu **urbain**, sauf en **Afrique**.
- * 4 espèces parasitaires :

1 majeure qui fait la gravité **immédiate** de l'accès : *Plasmodium falciparum*.

3 mineures : *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*.

* Problème majeur : apparition de résistances aux médicaments anti-paludiques (amino-4-quinoléines) pour le *Plasmodium falciparum*.

* Le cycle parasitaire :

Voir schéma plus haut (3-B-7).

L'hôte invertébré : les anophèles

Les anophèles sont des insectes appartenant à l'ordre des diptères et à la famille des *Culicidae*. Environ 400 espèces ont été décrites dont seulement une soixantaine peuvent avoir un rôle de vecteurs du paludisme. Leur vie comprend deux phases :

- la première, aquatique, pré-imaginale : l'œufs, les stades larvaires et la nymphe ;
- la seconde, aérienne, concerne l'adulte ou imago.

Les femelles déposent à la surface de l'eau des œufs fécondés. Une femelle pond de 150 à 200 œufs tous les deux ou trois jours pendant toute sa vie d'adulte qui peut atteindre 30 à 40 jours. Les œufs éclosent et libèrent des larves qui évoluent en 4 stades entrecoupés de mues. Elles ont une respiration aérienne. La larve de 4^{ème} stade effectue une mue particulière, la nymphose. Celle-ci libère une nymphe aquatique mobile, qui ne se nourrit pas. La nymphe est un stade intermédiaire où interviennent des remaniements profonds de la morphologie. Dans les conditions optimales (température de l'eau comprise entre 25° et 30°C, bon ensoleillement, nourriture suffisante), les œufs d'anophèles éclosent au bout de deux jours, les 4 stades larvaires durent au total 8 à 10 jours et la nymphe 2 jours. Ainsi l'ensemble de la vie aquatique a une durée moyenne de 12 à 16 jours.



De la nymphe sort l'imago mâle ou femelle. Seule la femelle est hématophage et ce repas est indispensable pour la maturation des ovules. L'activité de chasse et de piqûre débute dès la tombée de la nuit et dure jusqu'à l'aube. La digestion d'un repas et la maturation simultanée des ovules durent une quarantaine d'heures. La ponte a lieu généralement au crépuscule. Une fois cette dernière achevée, un nouveau cycle gonotrophique débute.

L'hôte vertébré : l'Homme

Le développement des hématozoaires chez l'Homme se traduit par la présence des parasites dans les hématies, la stimulation de réactions de défenses spécifiques, des épisodes de maladie, la mort éventuellement. Il existe des différences dans la clinique de la maladie selon les espèces parasitaires (fièvres tierce, quarte), l'intensité des infections et réinfections, l'utilisation de traitements, l'expérience immunologique.

En zone d'endémie, l'infestation a lieu tôt dans la vie, généralement dès la première année. En absence de traitement, la maladie peut évoluer vers la mort en quelques jours, ou vers un état progressif de débilitation (anémie, perturbations non spécifiques de l'immunité, malnutrition). Cependant l'évolution spontanée est le plus souvent favorable. Dans le cas contraire, de nombreuses régions tropicales seraient des déserts humains ! Au fur et à mesure des infestations, un équilibre s'établit progressivement entre les parasites et leur hôte avec des épisodes pathologiques aigus plus ou moins fréquents, tendant à s'espacer.

L'accès simple est caractérisé par la fièvre, souvent associée à des signes digestifs et à des manifestations pulmonaires. Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la mise en évidence des parasites dans les hématies. En zone de forte endémie, ces accès s'observent surtout chez les enfants, tandis que les adultes sont en général des porteurs asymptomatiques de *Plasmodium*.

En absence de traitement, le pourcentage d'évolution d'un accès palustre chez un sujet sans immunité acquise vers des formes compliquées et éventuellement fatales peut être estimé aux alentours de 1 %, ce qui est considérable dans un contexte de plusieurs accès chaque année pour chaque individu. Actuellement, en Afrique tropicale, le taux annuel de mortalité spécifique du paludisme chez les moins de 5 ans est estimé entre 1 et 10 pour mille, correspondant à 0,5 à 2 millions de morts par an. Après l'âge de 5 ans, la gravité de la maladie diminue. Cette forte mortalité est étroitement liée aux conditions sociales et culturelles, aux manques de moyens des services de



paludisme mondial et zones de résistance du *P. falciparum*.

santé, aussi bien dans les villes qu'en milieu rural. En Asie du Sud-Est et dans les autres pays tropicaux, la mortalité est actuellement beaucoup plus basse, mais elle existe à tous les âges.

Géographie

- * La carte ci-contre représente l'extension géographique du paludisme.
- * L'apparition de résistances à la Chloroquine (Nivaquine®) du Plasmodium falciparum crée trois zones différentes :
- * **Zone 1** : pays où la chloroquine est efficace sur les souches de P. falciparum.
- * **Zone 2** : pays où la chloroquine est modérément efficace sur P. falciparum.
- * **Zone 3** : pays où la chloroquine est quasi totalement inefficace sur P. falciparum. Au sein de cette zone, il existe des régions résistantes à plusieurs médicaments antipaludiques (confins frontaliers de la Thaïlande, du Cambodge et du Myanmar).

4. Manifestations cliniques

Quoique l'on ressente par ailleurs toute fièvre supérieure à 38° est du paludisme jusqu'à preuve du contraire. Dans ce cas une consultation médicale s'impose immédiatement et systématiquement (risque d'accès pernicieux). En cas de situation isolée prendre un traitement présomptif.

* Prophylaxie

Elle repose sur 2 grands principes : éviter les piqûres de moustique et prendre des médicaments (chimioprophylaxie).

* Lutte antivectorielle.

* La chimio prophylaxie : les médicaments de la chimio prophylaxie ne sont actifs que sur l'étape 3 du cycle chez l'homme. Ils n'empêchent donc pas la contamination.

* **Seul votre médecin traitant ou un médecin spécialiste** peut vous conseiller la meilleure prévention médicamenteuse fondée :

* sur le pays visité.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique publie annuellement des recommandations officielles dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH). Le BEH est consultable en intégralité sur internet sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire : <http://www.invs.sante.fr/>

* sur les conditions et la durée du séjour.

* sur les effets secondaires potentiels et les contre-indications de ces produits.

• **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 quinqua

Quinqua extrait fluide titré de Quinquina (extrait fluide titré de), *Cinchonae extractum fluidum normatum* (Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:1818)
DÉFINITION : Extrait fluide produit à partir de Quinquina (0174).

Teneur : au minimum 4,0 % et au maximum 5,0 % d'alcaloïdes totaux dont 30 % à 60 % d'alcaloïdes du type de la quinine ($C_{20}H_{24}N_2O_2$; Mr 324,4).

Liste des médicaments contenant la SAM : **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. Supprimé en 2013.

• Emplois de la quinine

Quinine (chlorhydrate de), *Chininii hydrochloridum* (Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:0018 corrigé 6.0)

$C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2H_2O$; Mr 396,9 [6119-47-7]

DÉFINITION : Teneur : 99,0 % à 101,0 % 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), *Chininii sulfas* (Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:0019, corrigé 6.0)

Liste des médicaments contenant la SAM : **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

QUININE VITAMINE C GRAND cp enr (quinine bisulfate anhydre 40 mg (sous forme hydratée : 50 mg/cp) + acide ascorbique (DCI)

OKIMUS cp enr (quinine benzoate + aubépine ext.)

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 (quinine chlorhydrate 181 mg + Urée 27 mg)

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.

QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 224,75 mg Cpr B/20
QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 449,50 mg Cpr B/20
QUININE VITAMINE C GRAND Cpr enr B/24 (bisulfate de quinine 50 mg éq. en bisulfate de quinine anhydre 40 mg ; acide

ascorbique 50 mg)
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.

Voie intraveineuse exclusivement. Ne pas administrer par voie intramusculaire.

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.

Remarque : la quinine induit une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. L'infestation à Plasmodium elle-même et l'administration de quinine peuvent, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte, favoriser la survenue d'une hypoglycémie

Quelques conseils à l'officine :

* Peuvent être utilisés en prévention (prophylaxie) :

- 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'arthémétre disponibles en France (RIAMET® 20 mg/120 mg luméfantrine 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 SAM : **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 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
QUINIMAX 500 mg/4 ml sol inj IM et p perf IV

Liste des médicaments contenant la SAM : **Hydroquinidine**

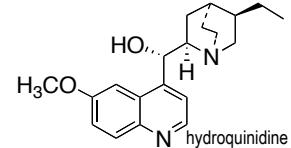
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiarythmique** : groupe I (Hydroquinidine). Chef de file des antiarythmiques de classe I (sous-classe I a), dits "stabilisants de membrane".

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

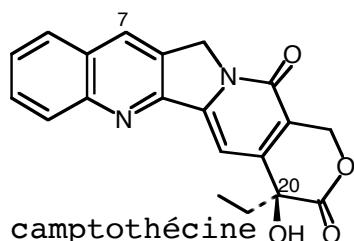
4-A-1- Botanique

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



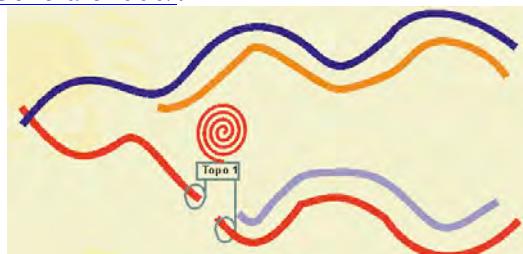
4-A-3- Propriétés physico-chimiques

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

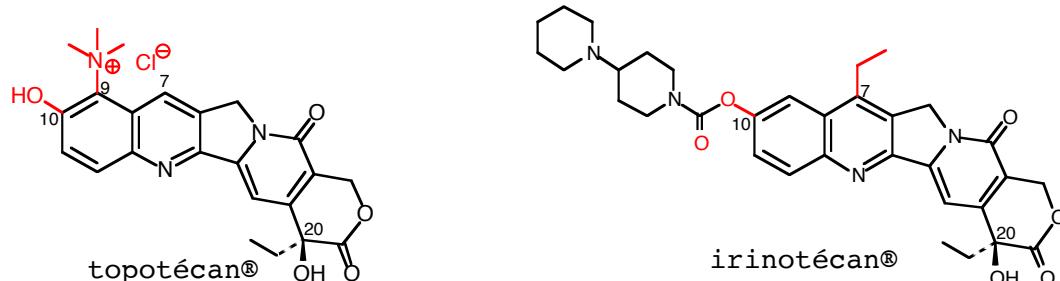
Camptothécine : **cytostatique** et **antitumorale**. Trop toxique pour être utilisée en clinique → arrêt jusqu'à la découverte de son action **inhibitrice de la topoisomérase I** (enzyme responsable de la détorsion de l'ADN pour sa réplication et transcription).

<http://www.oncoprof.net/Generale2000/>:



mode d'action d'un inhibiteur de topo I

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 en fait le composé actif (l'Irinotécan est donc une prodrogue). 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 'FUFOX') 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'oxaliplatin (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)

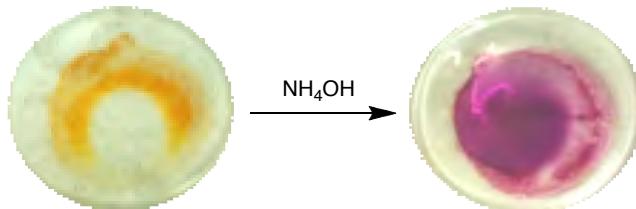
Généralités sur les bases xanthiques

Ont des propriétés basiques, comme les alcaloïdes mais **n'en sont pas**.

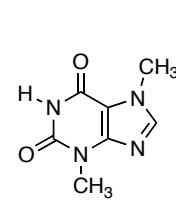
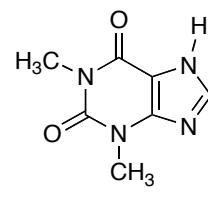
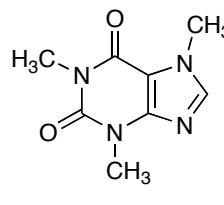
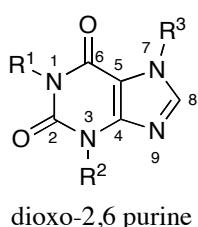
Essais

Réction 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 SAM



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

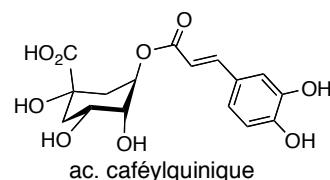
1- Les **caféiers**, *Coffea spp.*, Rubiacées

Botanique :

la drogue = grain vert (Ph. Fse, XIème Éd.). *C. arabica* L., *C. canephora* Pierre ex. Fröhner.

Composition chimique :

5% d'ac. phénols (ac. cafényl-quinique = ac. chlorogénique).



0,6-2 % de caféine

Actions physiologiques (voir ci-dessus).

Emplois (voir à la fin).

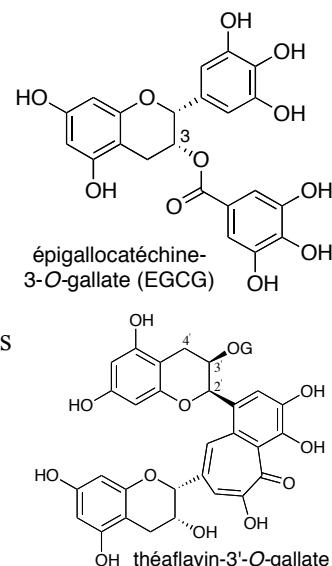
2- Les Théiers, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, (= *Thea sinensis* L.) Théacées

Botanique :

la drogue (Ph. Fse, 11^{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 = théavaines, théarubigines, ...) 2 - 4 % de caféine (« théine »).

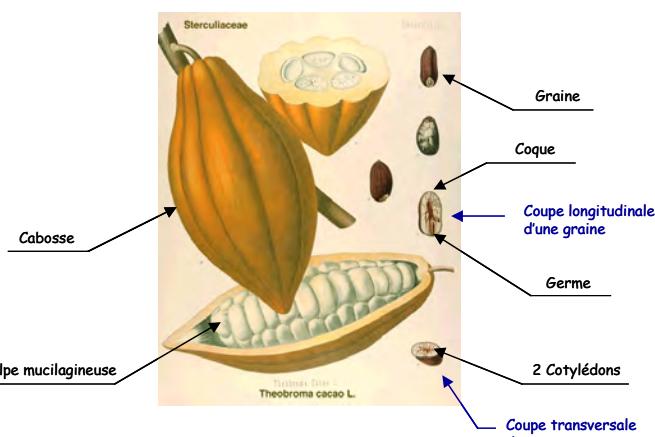
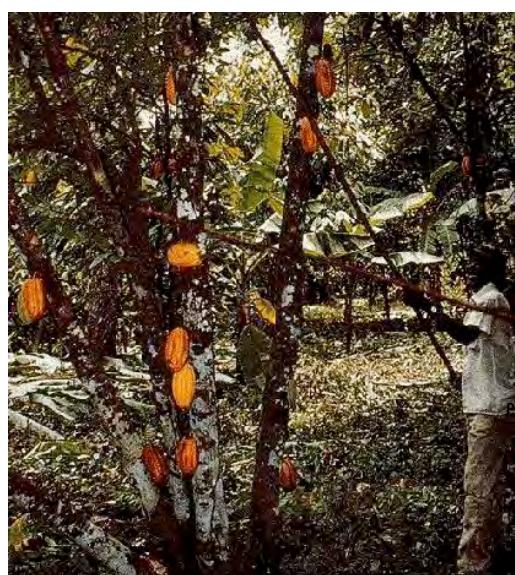
Actions physiologiques (voir ci-dessus).

Emplois (voir à la fin).

3- Les cacaoyers, *Theobroma cacao* L., Malvacées (ex 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 :

Production of cocoa beans (thousand tonnes)						
	2007/08	2008/09	2009/2010			
Africa	2693	71.8%	2518	69.9%	2458	68.0%
Cameroon	185	227		190		
Côte d'Ivoire	1382	1222		1242		
Ghana	729	662		632		
Nigeria	230	250		240		
Others	166	158		154		
America	469	12.5%	488	13.5%	522	14.4%
Brazil	171	157		161		
Ecuador	118	134		160		
Others	180	197		201		
Asia & Oceania	591	15.8%	599	16.6%	633	17.5%
Indonesia	485	490		535		
Papua New Guinea	52	59		50		
Others	55	50		48		
World total	3752	100.0%	3605	100.0%	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)

Emplois des bases puriques (xanthiques) comme SAM :

Caféine = Sol. Inj. à 25% ; Spécialités fébrifuges, antalgiques, ...

Liste des médicaments contenant la SAM : 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

Traitemment de l'apnée du nouveau-né prématuré.

Liste des médicaments contenant la SAM : Caféine associée

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiépileptique barbiturique** / Neurologie (Phénobarbital) - **Liste II** : ordonnance 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, tonicoclones ; 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. C)
GURONSAN cp efferv (glucuronamide 400 mg ; ac. Ascorbique C)
500 mg ; caféine 50 mg)

Traitemment 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).

GYNERGENE CAFEINE cp (+ergotamine tartrate)

Traitemment 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

Traitements symptomatiques 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. 53)

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)

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 (+diménhydrinate)

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 SAM : Théophylline seule

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiasthmatique / 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

PNEUMOGEINE 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 : **Traitements adjuvant des affections bronchopulmonaires** - **Liste II** : (Formes orales à libération prolongée) ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

XANTHIUM 200 mg gél LP

XANTHIUM 400 mg gél LP

XANTHIUM 300 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 SAM : Théophylline dérivés

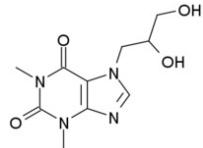
Liste des médicaments contenant la SAM : dihydroxypropylthéophylline = diprophylline

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 térebenthine (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 SAM : théophylline éthylène diamine = aminophylline

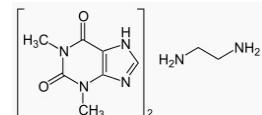
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : (**béta-2 mimétique**) **Antiasthmatique / bronchodilatateur** : théophylline (Formes orales à libération immédiate) - Médicament inscrit sur liste II :

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.

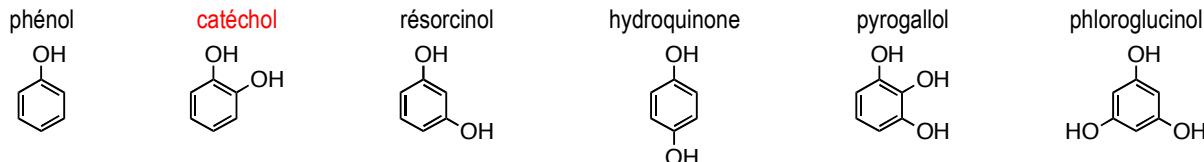
L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs.



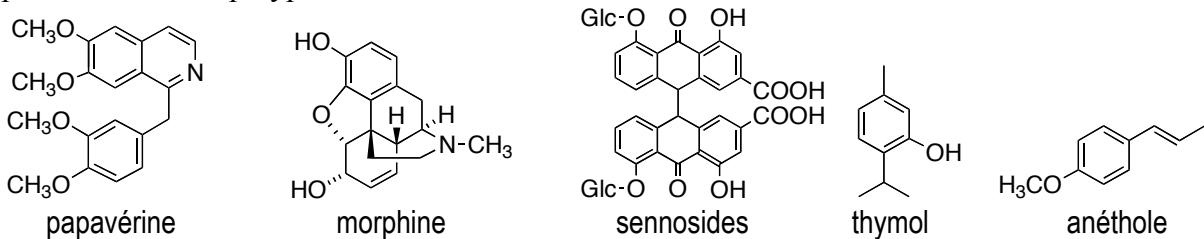
Drogues à composés polyphénoliques - Généralités

1- Définition, rappels

La définition la plus simple des “composés polyphénoliques” est qu’ils comportent plusieurs fonctions alcool sur des noyaux aromatiques. Le premier exemple est le phénol lui-même, mais la plupart possèdent au moins 2, voire plusieurs hydroxyles. Ils possèdent bien souvent une appellation consacrée par l’usage et les plus simples sont :



Par extension, cette définition comprend aussi leurs dérivés : esters, éthers, hétérosides, Mais, il s’agit d’une **définition purement chimique** qui n'est pas satisfaisante car des produits naturels, tels que la morphine ou la papavérine (ci-dessous), répondent aussi à cette définition alors qu’ils sont clairement issus d’origines biogénétiques différentes et on ne les considère pas comme des « polyphénols » :



C'est pourquoi une classification, basée sur la **biogénèse**, est nécessaire pour une meilleure description de cette famille de métabolites secondaires.

2- Biogénèse et diversité

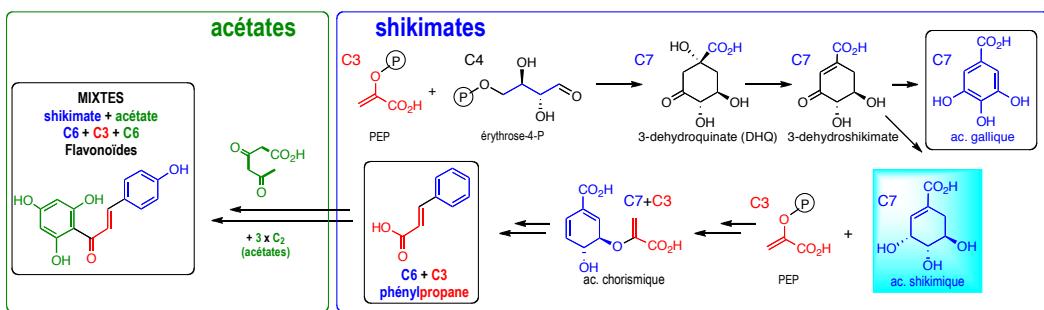
Faire l’effort de comprendre ces biogénèses peut aider à mieux connaître les multiples structures des nombreuses familles de molécules de cette classe des « polyphénols », mais aussi à réaliser l’importance de ces **voies métaboliques d’AROMAGENÈSE**, qui caractérisent ces molécules végétales, le plus souvent « essentielles » pour l’homme (aminoacides aromatiques), voire vitales (vitamines E, K, ubiquinones, ...).

La connaissance de la structure des "SAM", pas seulement au sens médicamenteux, mais aussi au sens nutritionnel, pour toutes les populations, permet d’expliquer et de justifier les propriétés physicochimiques, physiologiques, biologiques et pharmacologiques de ces molécules.

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

Les plantes utilisent 2 **voies** principales **d’AROMAGENÈSE** pour construire les noyaux phéniques, caractéristiques des « polyphénols » :

Voie de l’acide acétique → **"polyacétates"** (p. 201) et voie de l’acide shikimique → **"shikimates"** (p. 149) :



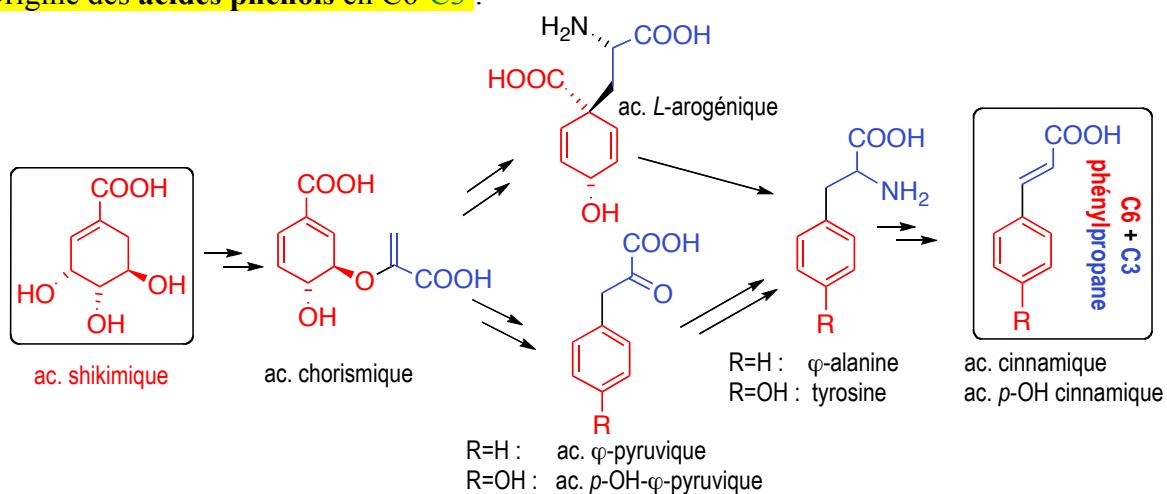
2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"

2-B-1- Biogénèse de l'ac. shikimique

Voir ci-dessus, et p. 24 et p. 230.

2-B-2- Biogénèse des acides "cinnamiques" C6-C3

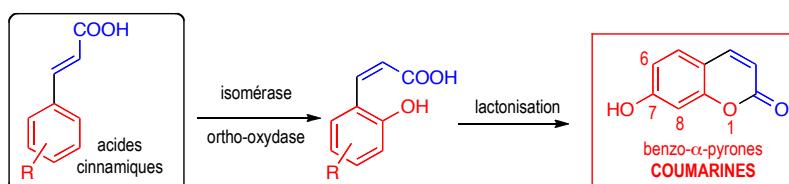
Origine des acides phénols en C6-C3 :



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

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

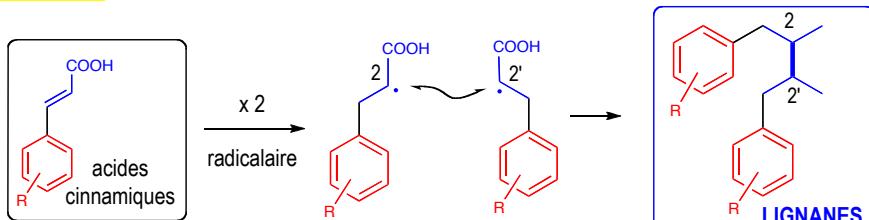
Origine des coumarines.



Cyclisation des "cinnamates" en coumarines

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

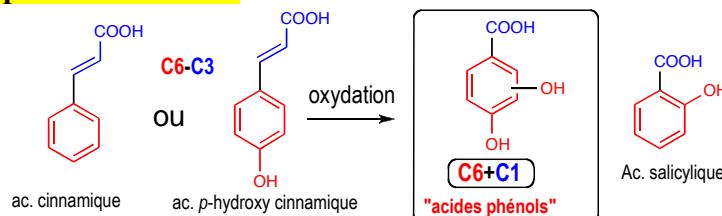
Origine des lignanes.



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

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

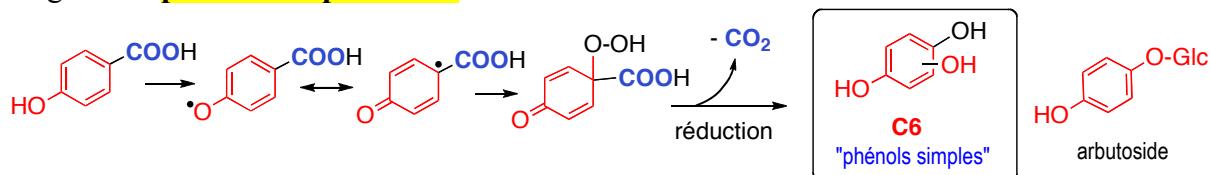
Origine des acides phénols en C6-C1



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

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

Origine des phénols simples en C6 :



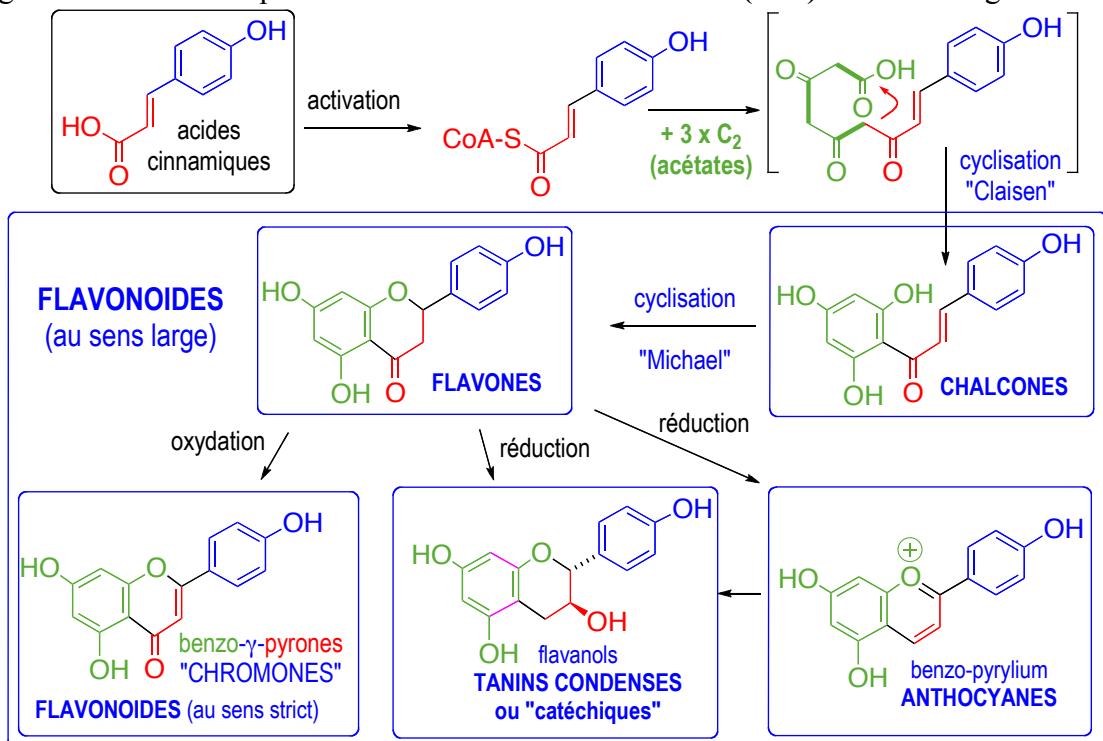
Composés en C6 : phénols simples

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

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

Voir aussi biogénèse des polyacétates, p. 201. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une réaction de Claisen.

Origine de tous les composés en C6-C3-C6 : les **flavonoïdes (C15)** au « sens large ».

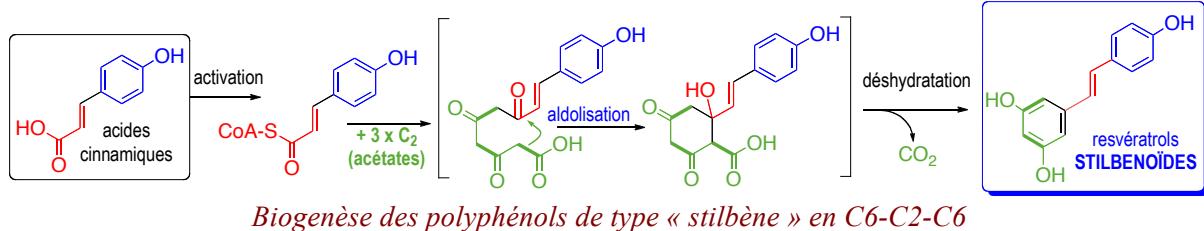


Origine biogénétique des différents polyphénols de type « flavonoïde » en C6-C3-C6 15/02/16

2-C-2- Biogénèse du noyau stilbénique

Voir aussi biogénèse des polyacétates, p. 201. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une réaction d'aldolisation.

Origine des composés en C6-C2-C6 : les stilbénoïdes (C14).



3- Répartition - Fonctions (rôles)

Quasi universels.

Phytoalexines, substances de défense ...

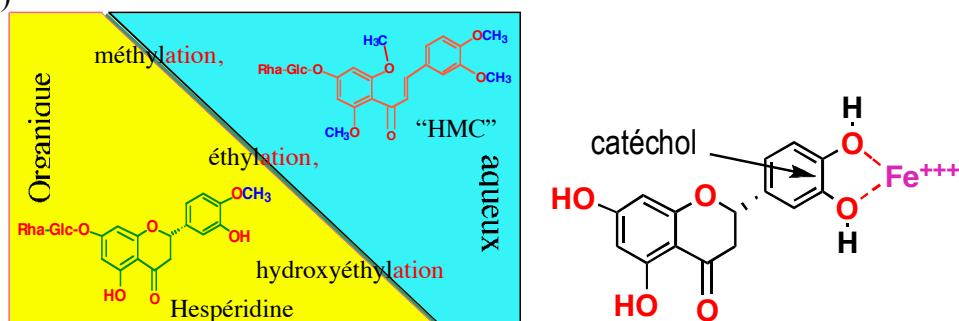
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols

4-A Supports de la couleur

Jaune, rouge à bleue.

4-B Hydro/lipo-solubilité

L'hespéridine chalcone perméthylée, totalement hydrosoluble ... paradoxal ? (voir cours VASAM)



4-C Chélatants des métaux lourds

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

5- Propriétés spécifiques des polyphénols

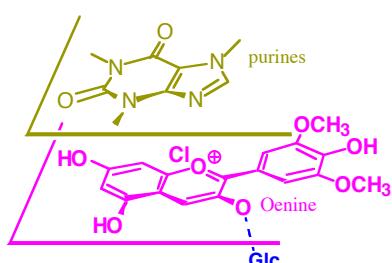
5-A- Sont des tanins

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



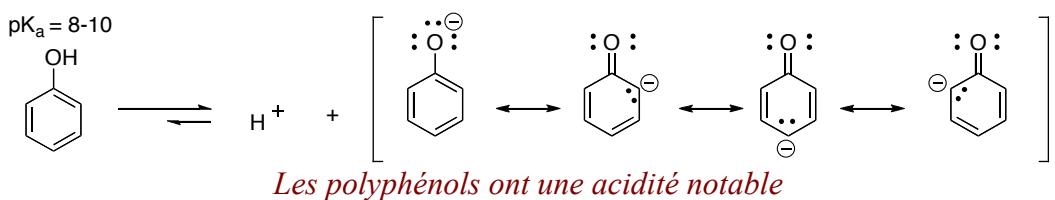
hélice : **Interactions de Hoogsteen** (triplets « canoniques ») : T-A-T, C-G-C⁺



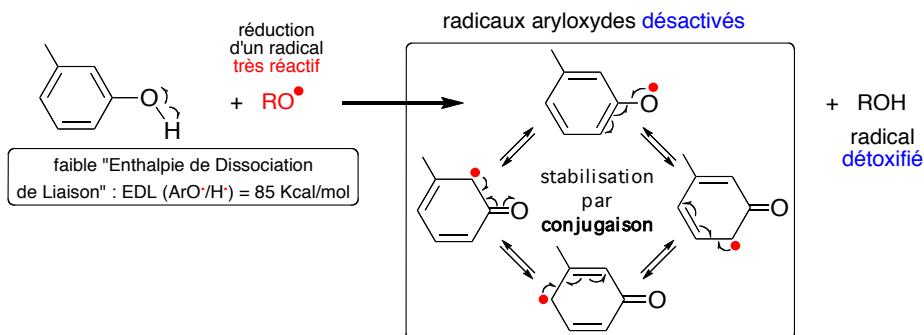
Quand l'édifice est en triple hélice, la densité optique est minimale (dû à l'empilement des bases nucléiques) ; par chauffage, il est détruit → augmentation de l'absorbance (= Tm : temp. de fusion). Un "stabilisant" retarde cette "fusion" de plusieurs degrés C.

5-C- Oxydabilité de l'ion phénate

- Acidité des fonctions phénols :



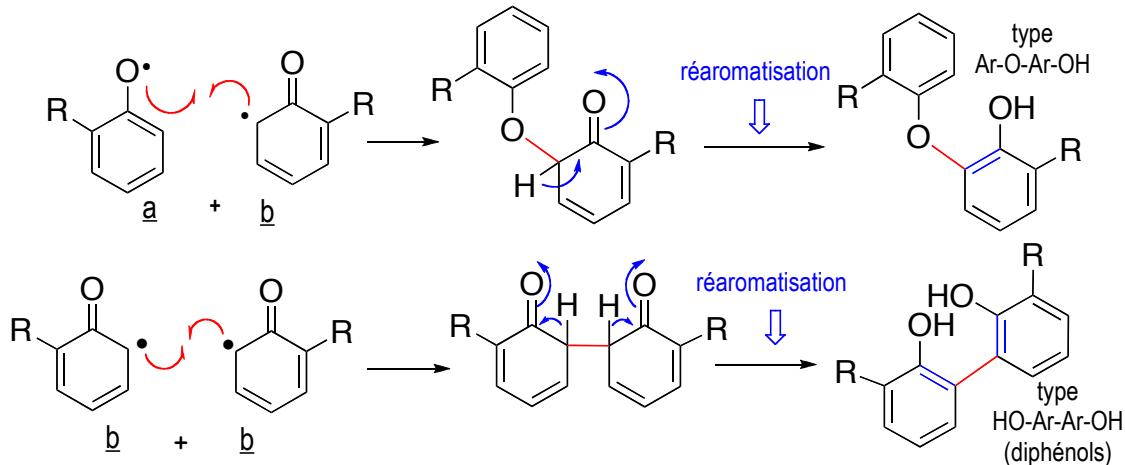
- Faible enthalpie de dissociation de la liaison O-H : < 20 kCal/M / alcool aliphatique



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 à celui des drogues à « huiles fixes » (p. 335). Les propriétés anti-oxydantes et « **piégeuses de radicaux libres** » des polyphénols, auxquels on peut associer, les vitamines E et la vitamine C (p. 303), sont invoquées dans la résolution des perturbations métaboliques dues au "stress oxydant" à l'oxydation des lipides (phospholipides, triglycérides, éicosanoïdes), du cholestérol, ou des lipoprotéines : **athérosclérose, inflammation, neurodégénérescences, cancers** ou plus simplement, **vieillissement**. Ces molécules « protectrices » apportent les meilleures explications aux « bénéfices santé » d'une alimentation de qualité. Elles donnent de la cohérence « synthétique » à tout ce que vous devez savoir sur ce sujet, pour vous permettre :

- d'« apporter **votre conseil** » à l'officine, sur l'hygiène alimentaire et l'observance des thérapeutiques mises en place !
- d'avoir ainsi un avis éclairé sur les résultats d'**analyse biologique des lipides sériques** (souvent demandées par le praticien), de leur signification, de leur évolution sous l'effet des traitements médicamenteux (hypcholestérolémiant, anti-inflammatoires, par exemple),
- enfin, étant donné le caractère « dynamique » de ces valeurs dans le diagnostic et les indications thérapeutiques, d'être ainsi capable de réagir en véritable professionnel de santé sur toute la durée de votre exercice, et de faire évoluer votre « conseil » en fonction des avancées fondamentales qui seront faites dans ce domaine :

Dr Michel de Lorges

Les aveux de Sir Rory Collins



Qui est Sir Rory Collins? Professeur de médecine, il est le directeur d'un puissant laboratoire d'épidémiologie à la prestigieuse université d'Oxford en Angleterre. C'est le roi des statines dans le monde de la médecine et des sciences; la référence absolue pour qui veut exprimer une quelconque opinion sur le cholestérol ou les statines. Pour ses «remarquables» travaux scientifiques sur les statines, il a reçu de multiples décorations nationales et internationales et finalement, il a été anobli par la Reine; il est donc Sir Rory Collins!



Il est le troisième d'une « lignée » de prestigieux épidémiologistes d'Oxford: avant lui, il y eût le professeur Sir Richard Doll et le professeur Sir Richard Peto, tous deux anobis également; il a donc de qui tenir et si je dis ça, ce n'est pas seulement à cause de leur statut *aristocratique* mais plutôt de leur exécable réputation en termes d'éthique médicale et scientifique (vire annexe 1).

(octobre 2015)

- 1• Sir Rory Collins et les deux consortiums qu'il dirige (CTSU et CTT) ont délivré des messages mensongers à propos de l'innocuité de statines. Et ils viennent d'avouer!
- 2• Leurs messages à propos de l'efficacité des statines pour protéger des maladies cardio-vasculaires perdent par conséquent toute crédibilité.
- 3• Sur la base des données délivrées par l'industrie, nous savons donc officiellement peu de choses concernant la toxicité des statines.
- 4• Les autorités de santé, en France et ailleurs, et les médecins, ont été trompés; et collectivement ils ont fait preuve de naïveté. Ce n'est pas la première fois (le Mediator® en est un triste exemple) et ils ne semblent pas pressés de s'amender.
- 5• On ne peut faire confiance ni à l'industrie du médicament ni aux experts ayant des liens d'intérêt, pour diffuser une information crédible et protéger la population des méfaits de médicaments inutiles et toxiques.
- 6• Tout nouveau médicament candidat au marché de la santé doit être expertisé par des médecins et des scientifiques totalement indépendants des détenteurs du brevet.

Maintenant que Sir Rory Collins nous a aimablement déblayé le terrain et, qu'il a, par la même occasion, enterré vivants tous les experts rémunérés par l'industrie qui clamaient que les statines sauvaient des vies et n'avaient pas de toxicité significative, nous allons pouvoir examiner sérieusement les données existantes concernant la toxicité des statines.

Ces données n'ont pas été reprises et diffusées par les médias généralistes et spécialisés et beaucoup d'experts en blouse blanche vont tomber des nues en me lisant. Certains, pris au dépourvu, vont dénoncer une énième théorie du complot. D'autres vont prétendre que si des patients arrêtent leur traitement à cause de ce livre, je serai coupable d'un crime

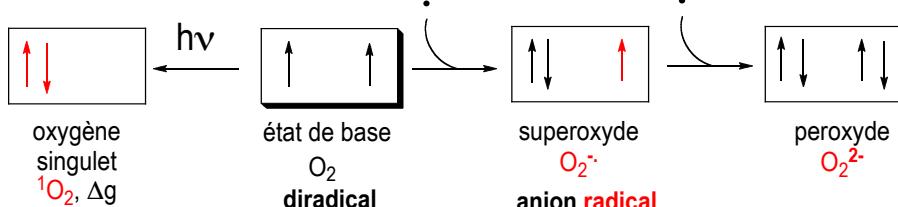
collectif. Ah, le beau chantage que voilà! Tous les patients qui, à ma connaissance, ont stoppé leur traitement (indépendamment de mes travaux et de mes livres) s'en disent améliorés... Il y a tant de témoignages sur Internet et ailleurs! Peu importe, les faits sont là, indubitables et il va falloir en tirer les conséquences.

Je reviendrai sur cette notion de «chantage à la peur» dans la conclusion de cet ouvrage.

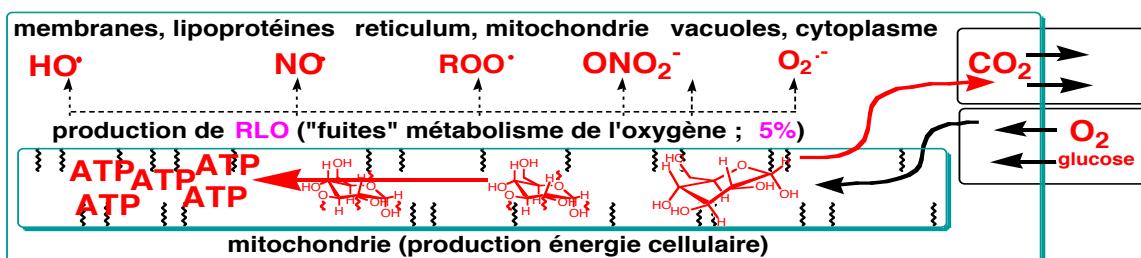
1 <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2954956/Statins-expert-drugs-effects-microscope-Professor-study-thousands-patient-records-discover-suffered-issues.html>

2 <http://www.bmj.com/campaign/statins-open-data>

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



Dus, *in vivo*, à la réduction "intempestive" de l'oxygène au sein des mitochondries (5% « fuites » incontrôlées), les radicaux libres oxygénés (RLO) ou, plus généralement, les « espèces oxygénées réactives » (EOR), sont intracellulaires. Les EOR se répartissent dans tous les compartiments cellulaires en fonction de leur polarité → hydro/lipo-solubilité et de leur plus ou moins grande réactivité (demie vie du radical hydroxyle = 10^{-9} sec !).



La cellule et les fuites du métabolisme oxygéné

- Le radical hydroxyle, l'espèce la plus réactive, est formé par 2 réactions principales : réaction d'Haber et Weiss :

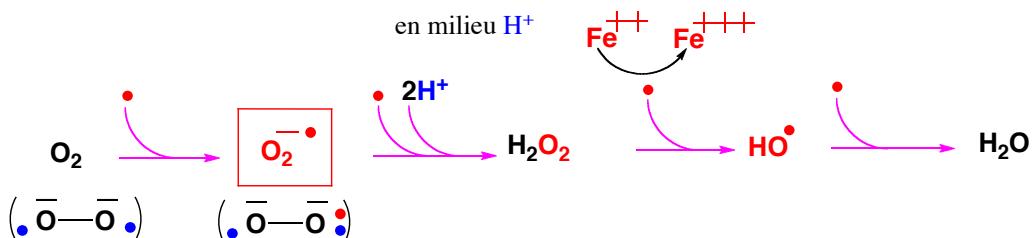
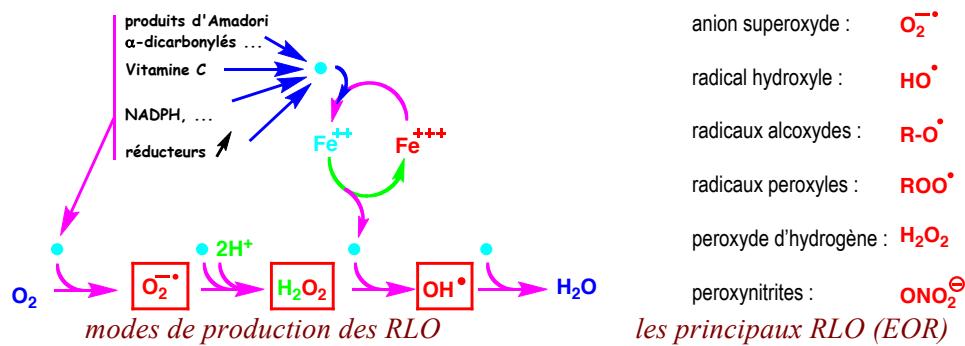


réaction de Fenton :



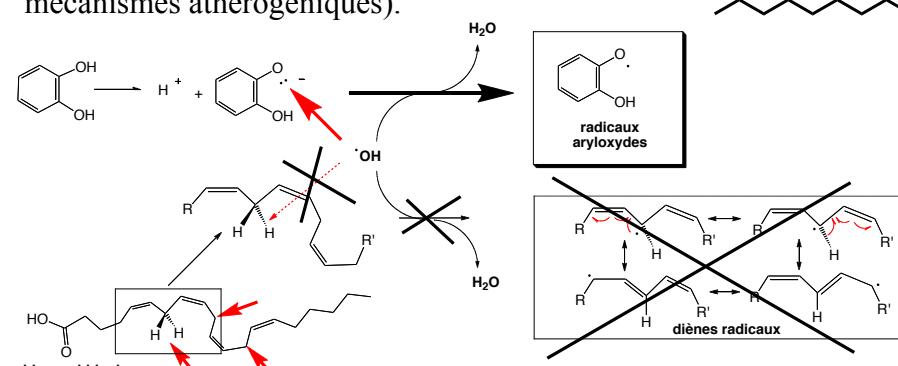
Formation du radical hydroxyle selon la réaction d'Haber et Weiss ou de Fenton

De découverte plus récente, les stresseurs carbonylés (p. 303), qui sont aussi des réducteurs, engendrent une quantité quasi équivalente d'EOR, au sein de la matrice extracellulaire (MEC).



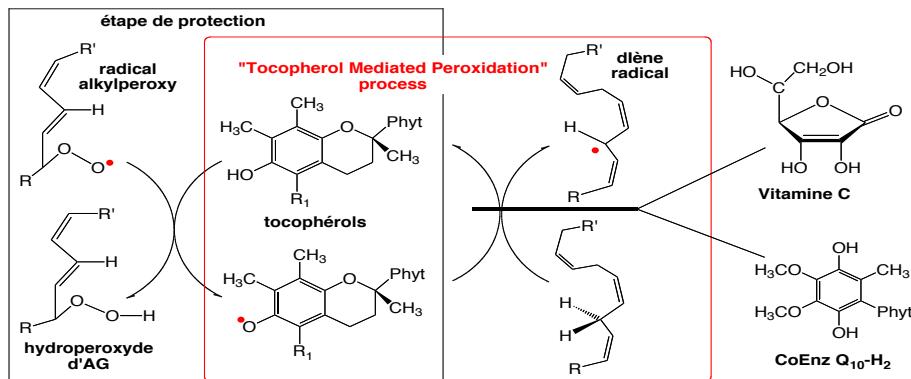
- Les EOR, des espèces délétères, ... sont capables de peroxyder n'importe quelle structure organique, et le mécanisme est « en chaîne », **en présence d'oxygène** !

- S'ils sont présents, les polyphénols sont oxydés en premier : avant les positions les plus oxydables des AGPI, et bien plus encore que les AG saturés. Ils exercent cette propriété essentielle de piégeurs 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 :

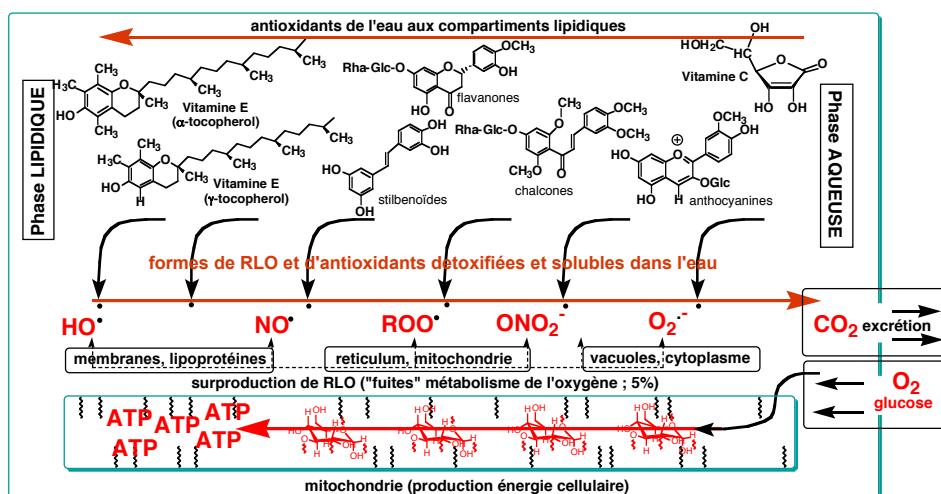


Processus de « peroxydation médiée par le tocophérol » (« TMP » process), qui disparaît en présence de Vit. C ou de Coenzyme Q₁₀-H₂.

Diminution conséquente (- 95%) de la résorption du γ -tocophérol (la vit. E la plus active contre les peroxynitrites !), par une supplémentation en α -tocophérol.

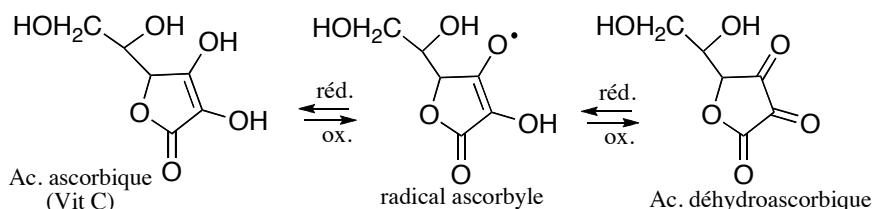
5-C-3 Les polyphénols, des « Vitamines antioxydantes »

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



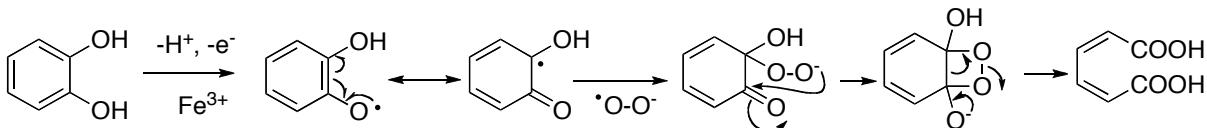
Détoxicification des espèces radicalaires et oxygénées réactives par les antioxydants : les polyphénols alimentaires jouent le rôle de véritables Vitamines, « relais » transporteurs des électrons entre Vit. C dans le cytosol et Vit. E oxydée (quand elle a réduit un radical), en phase lipidique.

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, ...).

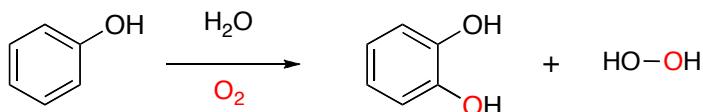


5-D- Oxydabilité du cycle aromatique

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



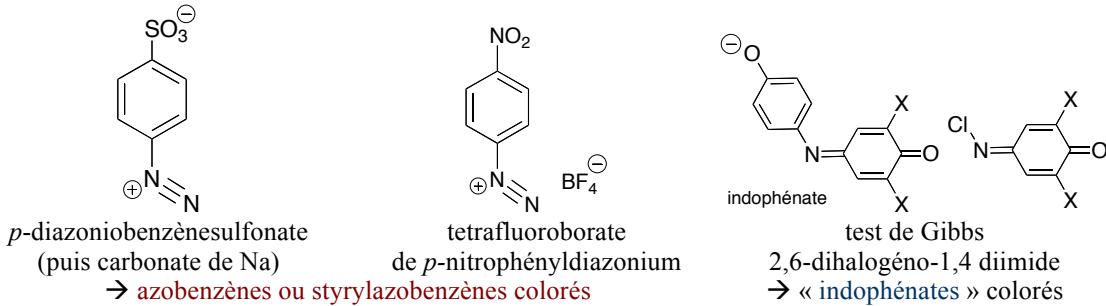
- Ou ortho-hydroxylation (**monoxygénase**) :



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 : FeCl_3 , 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** $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ et d'acide **phosphomolybdique** $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$) est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleu-violet : dosage au spectrophotomètre à 760 nm.



7- propriétés, emplois des polyphénols

Voir les monographies. **2/03/16**



1- Drogues à dérivés phénoliques simples - Monographies

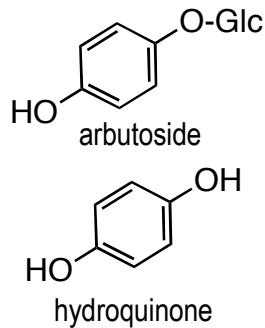
1-A- La Busserole, *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., Ericacées

Raisin d'ours. Drogue = feuille (Ph. Eur., 8^{ème} éd. 04/2011:1054). Déf. : Feuille entière ou fragmentée, séchée, d'*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. Teneur : au minimum 7,0 % d'arbutoside anhydre ($C_{12}H_{16}O_7$; Mr 272,3) (drogue desséchée).

Hydroquinone + arbutine (6-10%).



Busserole



arbousier

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).

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

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

Drogues de 2 et 3 = sommités fleuris (Ph. Fr., XI^{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)*

benzoïque	H	H	H	H
salicylique	OH	H	H	H
p-OH benzoïque	H	H	OH	H
gentisique	OH	H	H	OH
protocatéchique	H	OH	OH	H
vanillique	H	OCH ₃	OH	H
gallique	H	OH	OH	OH
syringique	H	OCH ₃	OH	OCH ₃

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

- Habitat : 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) :

- Face supérieure vert sombre

- 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 fleuri. Ph. Eur., 8^{ème} Ed., 01/2008:1868, corrigé 6.0. Déf. : Sommité fleuri séchée, entière ou coupée, de

Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.). *Teneur* :

au minimum 1 mL/kg de substances entraînables à la vapeur d'eau (drogue desséchée).

Fleurs séchées (Ph. Fse XI^{ème} éd.).

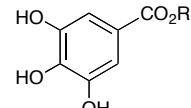
Récolte et séchage

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

- Séchage rapide.

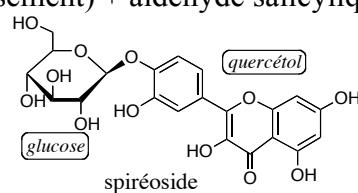
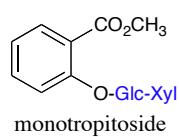
Composition chimique (P.A.)

- Hétérosides de flavonols (spiréoside, rutoside, hypéroside) : 1-3% sommités et 6% dans les fleurs ;



- Tanins : esters galliques (gallates) et ellagiques : 10-20%

- Hétérosides d'acides-phénols : **xyloglucoside** du salicylate de méthyle (= monotropitoside) → odeur aromatique (au froissement) + aldéhyde salicylique.

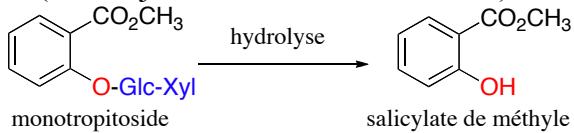


Par hydrodistillation ces drogues fournissent une huile essentielle : salicylate de méthyle et de l'aldéhyde salicylique (très majoritaire dans l'HE de fleurs).

Teneur minimale d'une drogue conforme : 1 mL/kg de substances entraînables à la vapeur d'eau/droge 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 (eau + ac. urique) ;
- **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.
- Pour faciliter l'élimination d'eau par le rein.

Attention : hypersensibilité aux salicylés.

Salicylate de méthyle (Ph. Eur., 8^{ème} Ed., 01/2008:0230, corrigé 7.0) :

Constituant majeur de l'essence de **Wintergreen** (*Gaultheria procumbens* L. Ericacées ; feuilles) : hygiène buccale, aromatisant alimentaire (**odeur de** "pomme sûre" ; USA, Canada).

- 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.

Ce produit est régulièrement à l'origine **d'intoxications** (symptomatologie = intoxication salicylée) : **1 ml de salicylate de méthyle = 1,4 g d'acide acétylsalicylique** et les quantités ingérées peuvent dépasser les 10 ml.

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 des terres basses, régulièrement inondées).

Arbres dioïques.

Drogue végétale : Ph. Eur. 8^{ème} Éd., 07/2010:1583.



S. purpurea



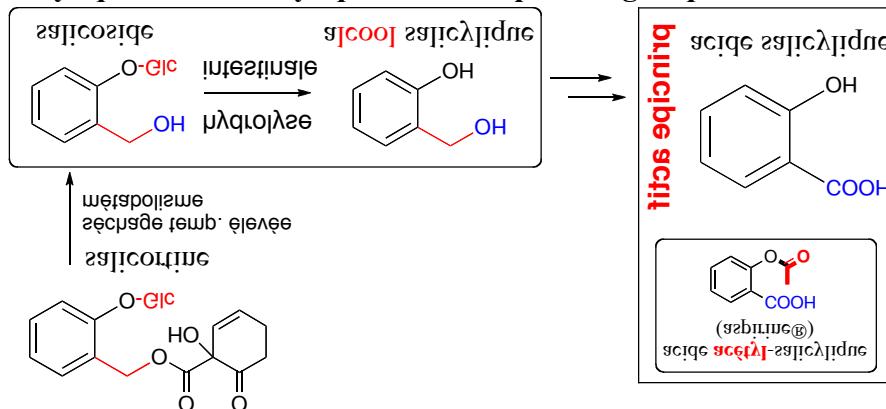
S. daphnoides



S. fragilis

Composition chimique

- proanthocyanidols et flavonoïdes (voir p. 193).
- 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. **Principes actifs : des "prodrogues"**
- **salicortine** = dérivé thermolabile (séchage) → **salicoside (salicine)** → **alcool salicylique** → **ac. salicylique** → action plus longue que l'acide salicylique pur.



Propriétés du saule :

À l'origine de l'histoire des salicylés !!!

Dès 1875, l'acide salicylique est préconisé par Germain Séé (médecin F) dans deux indications :

- faire tomber la fièvre, et
- traiter les rhumatismes.

En 1893, Charcot et coll. (traité de Médecine) reconnaissent que la médication salicylée a une efficacité absolue, en cas de :

- fièvre,
- douleurs,
- rhumatismes.

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).

Autres usages des salicylés :

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

Salicylate de phényl (salol) : traitement d'appoint des aphtes, des gingivites, des parodontopathies et des blessures légères par appareils de prothèse.

Liste des médicaments contenant la SAM : sels de l.ac. salicylique

BOROSTYROL sol p appl loc (+ Benjoin Laos, ac. borique, thymol et lémomenthol)
DERMOPHIL INDIEN bâton lèvre (blanc)
DERMOPHIL INDIEN bâton lèvre (rose)
DERMOPHIL INDIEN MAINS bâton p appl cut
Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faible étendue

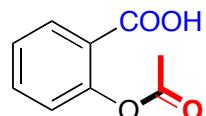
NISACALM crème (+ thymol et lémomenthol)
S. de choline : Traitement local d'appoint antibactérien et antalgique des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx.
GIVALEX collut
GIVALEX sol p bain bouch
PANSORAL gel bucc

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (Ph. Eur., 8^{ème} éd. 01/2011:0309)

En février 1899 un allemand, Hoffmann, invente une nouvelle molécule à partir de l'acide salicylique (tiré de la reine des prés) : l'**acide acétylsalicylique**. Cet acétate de l'acide naturel, est doué de propriétés analgésiques « extraordinaires ».

La reine des prés étant du genre *Spiraea*, il l'appela **aspirine**. Ce médicament, qui venait de naître, reste l'un des médicaments les plus consommés dans le monde.

acide **acétyl**-salicylique
(aspirine®)



Propriétés :

- Action anticoagulante** : À doses moyennes, elle diminue le taux de prothrombine.
- Action cardiovasculaire** : À faibles doses (50 à 150 mg/jour pour un adulte), elle inhibe préférentiellement la cyclooxygénase plaquetttaire et réduit ainsi la production des thromboxanes qui favorisent l'agrégation plaquetttaire tout en respectant, au moins partiellement, la COX endothéliale responsable de la synthèse des PGE et PGI2, inhibant l'agrégation plaquetttaire.
- Action anticancéreuse** : La majorité des études épidémiologiques montrent que l'aspirine inhibe le développement de certains cancers (colon, poumon, sein), mais pour des posologies supérieures à celles utilisées en cardiologie. Pourtant, une méta-analyse parue dans le [Lancet du 20 novembre 2010](#) montre que l'aspirine, même à faible dose, 75 à 300 mg par jour (celle utilisée dans la prévention des accidents cardio-vasculaires), sur de longues périodes de 2 ans à plus de 10 ans, réduit d'environ 30 % la fréquence des cancers colorectaux, en particulier, du colon proximal, et la mortalité correspondante ([Pharmacorama #123](#), du 10 décembre 2010).
- Action anti-inflammatoire, antalgique** (de niveau I) et **antipyrétique** : à doses plus élevées (500 mg/prise). Mécanisme d'action : inhibition irréversible des COX impliquées dans la synthèse des prostaglandines, et bloque la synthèse plaquetttaire du thromboxane A₂ (inh. agrégation plaquetttaire).



Crédit photos : Courtesy Marvin Samson Center for the History of Pharmacy, University of the Sciences in Philadelphia.

Liste des médicaments contenant la SAM : ac. acétylsalicylique = aspirine

ACTRON cp efferv (aspirine, caféine, paracétamol)	ASPRO 320 mg cp (aspirine)
ALKA SELTZER cp efferv (aspirine)	ASPRO 500mg cp efferv (aspirine)
ANTIGRIPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL cp (aspirine, acide ascorbique enrobé, caféine anh.)	ASPRO ACCEL cp efferv séc (aspirine, caféine)
ASASANTINE LP 200 mg/25 mg gél LP (aspirine, dipyridamole)	ASPRO ACCEL cp séc (aspirine, caféine)
ASPECIC 250 mg pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate)	ASPRO VITAMINE C 500mg cp efferv (aspirine, acide ascorbique)
ASPECIC 500 mg pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate)	CEPHYL cp (Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles) (aspirine, belladone teinture, caféine, geléum, teinture de racine, iris, teinture, noix vomique teinture, spigérie antihémorragique, teinture)
ASPECIC ADULTES 1000mg pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate)	HUVANOF 100 mg pdre p sol buv en sachet-dose nourrisson (rés. Hosp.)
ASPECIC INJECTABLE 1g pdre/solv p sol inj (lysine acétylsalicylate)	HUVANOF 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte (rés. Hosp.)
ASPECIC INJECTABLE 500mg/5ml pdre/solv p sol inj (lysine acétylsalicylate)	HUVANOF 250 mg pdre p sol buv en sachet-dose enfant (rés. Hosp.)
ASPECIC NOURRISSONS 100mg pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate)	KARDEGIC 160 mg pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate)
ASPIRINE DU RHONE 500mg cp (aspirine)	KARDEGIC 300 mg pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate)
ASPIRINE DU RHONE 500mg cp à croquer (aspirine)	KARDEGIC 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj IV (lysine acétylsalicylate)
ASPIRINE PH 8 500 mg cp gastrorésis (aspirine)	KARDEGIC 75 mg pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate)
ASPIRINE PROTECT 100mg cp gastrorésis (aspirine)	METASPIRINE cp (aspirine, caféine)
ASPIRINE PROTECT 300mg cp gastrorésis (aspirine)	MIGPRIV pdre p sol buv (lysine acétylsalicylate, métoclopramide chlorhydrate monohydrate)
ASPIRINE UPSA EFFERVESCENTE 1000 mg cp efferv (aspirine)	NOVACETOL cp (aspirine, codéine chlorhydrate, paracétamol)
ASPIRINE UPSA TAMPONNÉE EFFERVESCENTE 1000 mg cp efferv séc (aspirine, acide ascorbique)	SEDASPIR cp (aspirine, caféine monohydrate, codéine phosphate hémhydrate)
ASPIRINE VITAMINE C OBERLIN 500 mg cp efferv séc (aspirine, acide ascorbique)	

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, max = 1g, 3x/j) comme antalgique.

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

Rappel toxicité aiguë des salicylés :

	Adulte	enfant
1ers signes	> 10 g	> 100 mg/kg
tox. sévère	> 20 g	> 300 mg/kg
décès	> 30 g	> 500 mg/kg

Attention : hypersensibilité aux salicylés !

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

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

2-B- Drogues à acides cinnamiques - Monographies

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

Esters, aldéhydes, alcools, hétérosides.

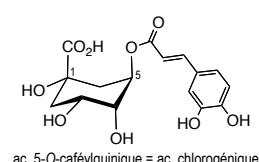
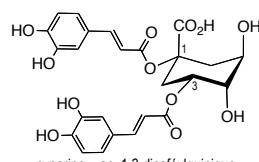
2-B-1- L'Artichaut, *Cynara scolymus* L., Asteracées (ex Composées)

Ph. Eur., 8^{ème} éd., 01/2011:1866. Drogue = déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, de *Cynara scolymus* L. *Teneur* : au minimum 0,8 % d'acide chlorogénique ($C_{16}H_{18}O_9$; M_r 354,3) (drogue desséchée).

Composition chimique : esters cinnamiques de l'ac. quinique + hétérosides du lutéolol



(fleurs)



Artichaut



(bractées et feuilles)

Propriétés (cholérétique), emplois : cholérétique dans états nausseux, les dyspepsies.

Liste des médicaments contenant la SAM : artichaut

ARKOGELULES ARTICHAUT gél

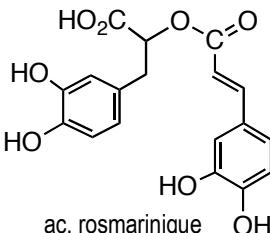
CHOPHYTOL cp enr

CANOL cp enr

HEPANEPHROL sol buv

CHOPHYTOL 20 % sol buv

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.



Ph. Eur., 8^{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 % de dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en **acide rosmarinique** ($C_{18}H_{16}O_8$; M_r 360) (drogue anhydre).

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

Propriétés : cholérétique.

Liste des médicaments contenant la SAM : romarin

AROMASOL sol p inhal p fumig

CALYPTOL INHALANT émuls p inhal p fumig

BOLDOFLORINE 1 CONSTIPATION PASSAGERE tis en sach-dose

DEPURATUM gél

BOLDOFLORINE cp pellic

PERUBORE INHALATION caps p inhal par vapeur

BORIBEL TISANE N° 9 MINCEUR tis en sach-dose

SANTANE 01 pl. pr tis en sach-dose

Emplois : Traitement symptomatique de la constipation. Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures.



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., 8^{ème} éd., **01/2008:1596**. Déf. : Oléo-résine obtenue des troncs de *Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *balsamum*. *Teneur* : 25,0 à 50,0 % d'acides libres ou combinés, exprimés en acide cinnamique ($C_9H_8O_2$; 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 benzylque, 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 = sirop de Desessartz, p. 98) → traitement de la toux et de l'infection bronchique.

Liste des médicaments contenant la SAM : Baume de Tolu (SAM)

PASTILLES MEDICINALES VICKS MENTHOL EUCALYPTUS past à sucer

PHYTOTUX sirop (associé au sirop d'Ipécacuanha composé)

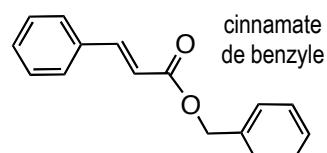
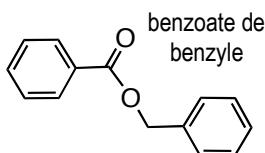
STODAL sirop et gran. (homéopath.)

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, des irritations de la gorge.

Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

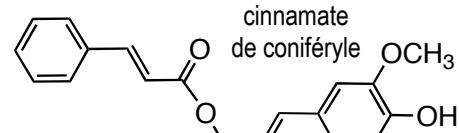
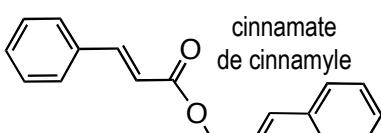
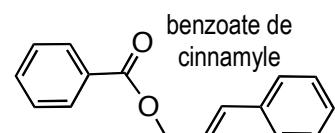
2-C-1-b- Le Baume du Pérou

Ph. Eur., 8^{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 à 70,0% 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 renferme 5 à 6 % d'ac. benzoïque et cinnamique libres et 50-60% de leurs esters benzylques majoritaires, et cinnamyliques ou coniféryliques, minoritaires. Son odeur aromatique provient aussi d'aldéhydes benzoïques présents en quantité mineure (vanilline).

Le baume du Pérou est un liquide foncé, très visqueux, très soluble dans l'alcool. Cette solution devient verte par addition de FeCl₃.

Liste des médicaments contenant la SAM : Baume du Pérou

AGATHOL BAUME pom

DERMOPHIL INDIEN bâton lèvre (rose)

ANAXERYL pom

DERMOPHIL INDIEN MAINS bâton p appl cut

BALSOFUMINE MENTHOLEE 1% sol p inhal p fumig

DOLIRHUME AUX HUILES ESSENTIELLES 4 % sol p inhal p fumig

BALSOFUMINE SIMPLE sol p inhal p fumig

LELONG POMMADE pom

BAUME DES PYRENEES pom

OXYPEROL pâte p appl loc

BRULEX pom

PERUBORE INHALATION cp p inhalation

DERMOPHIL INDIEN bâton lèvre (blanc)

TRUE TEST disp transderm

Les propriétés antiseptiques et cicatrisantes font l'intérêt principal et déterminent les emplois en **usage externe uniquement** (pommades, ...) du baume du Pérou, pour traiter brûlures, érythèmes et prurits ou ulcères, crevasses et engelures.

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

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

2-C-2-a- Benjoin du Laos

Benjoin du Laos : Ph. Eur., 8^{ème} éd., **01/2008:2158**. Déf. : Résine obtenue par incision du tronc de *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hartwitch. *Teneur* : 45,0 à 55,0 % 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, ovoides, aplatis (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.

Essais : solution de benjoin du Laos dans l'éthanol + solution de chlorure ferrique fait apparaître une coloration **verte** et non jaune (qui signera la présence de styrax benzoin).

Sert à préparer la **teinture de Benjoin du Laos** (Ph. Eur., 8^{ème} éd., **01/2008:2157**) qui contient au minimum 5,0% *m/m* d'acides totaux calculés en acide benzoïque ($C_7H_6O_2$; M_r 122,1).



Liste des médicaments contenant la SAM : Benjoin (du Laos)

BALSOFUMINE MENTHOLEE 1% sol p inhal p fumig

fumig

BALSOFUMINE SIMPLE sol p inhal p fumig

EUVANOL INHALATION sol p inhal par vapeur

BALSOLENE sol p inhal p fumig

HOMEOPLASMINE pom

BOROSTYROL sol p appl loc

INOTYOL pom

DOLIRHUME AUX HUILES ESSENTIELLES 4 % sol p inhal p

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 dermites irritatives et piqûres d'insectes.

2-C-2-b- Benjoin de Sumatra

Ph. Eur., 8^{ème} éd., **01/2008:1814**. Déf. : Résine obtenue par incision du tronc de *Styrax benzoin* Dryander. *Teneur* : 25,0 % à 50,0 % 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, ...).

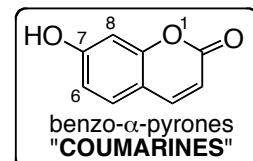


3- Les Drogues à Coumarines (benzo- α -pyrones)

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.

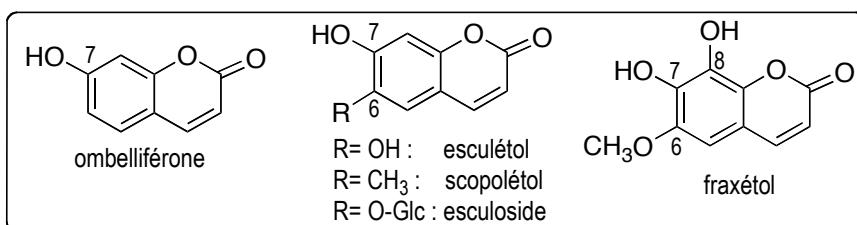


3-B - Structures et classification

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

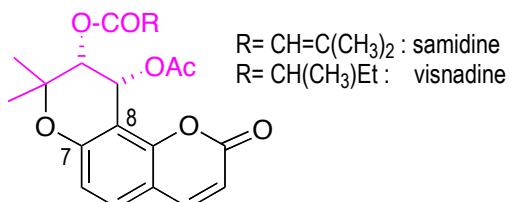
Les plus fréquentes sont l'ombelliférone, l'esculétol, le scopolétol et le fraxétol :



3-B-2- Coumarines prénylées

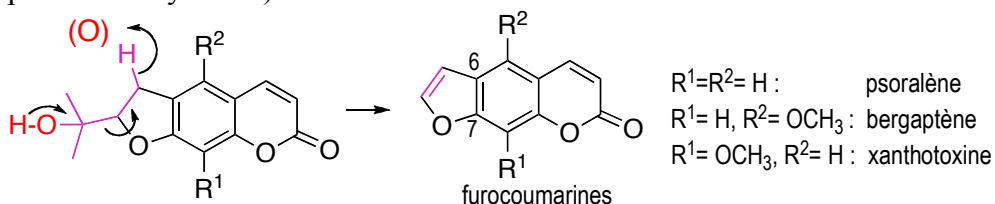
3-B-2-A- Pyrano-coumarines

Qui résultent d'une isoprénylation en 8 ou en 6 → "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) :



→ 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 entraînables par la vapeur d'eau (mais se réarrangent facilement!).

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 par spectrophotodensitométrie.

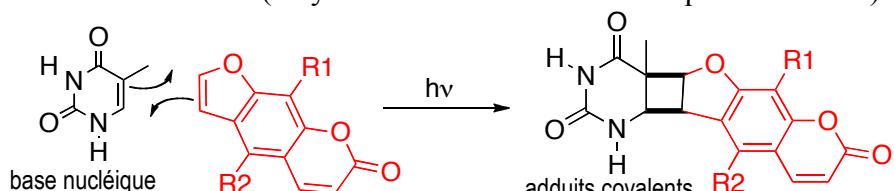
3-E- Propriétés pharmacologiques et emplois

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)).

Risques de cancérisation avérés (alkylations des bases nucléotidiques de l'ADN) :



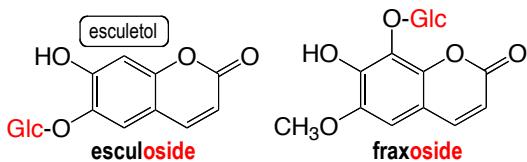
3- Drogues à Coumarines - Monographies

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.

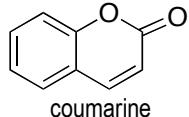
3-F-2- Marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum*, Hippocastanacées

Les cotylédons des graines (marron d'Inde) de cet arbre sont riches en saponosides ($\geq 10\%$; voir p. 292). L'écorce de tige et tronc contient des tanins et fournit $\pm 3\%$ de coumarines :



Aesculus hippocastanum, écorces de tronc

3-F-3- Mélilot, *Melilotus officinalis* (L) Lam., Fabacées

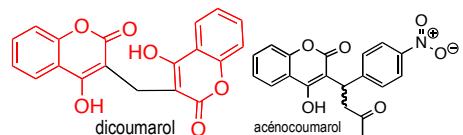


Ph. Eur., 8^{ème} éd., 01/2008:2120, corrigé 6.0.

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 anticedémateuses des extraits : → usages traditionnels dans les symptômes de fragilité capillaire cutanée (pétéchies) et en cas d'écchymoses. 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 → a servi de modèle pour la synthèse des anticoagulants "coumariniques" de synthèse (acénocoumarol, warfarine) :



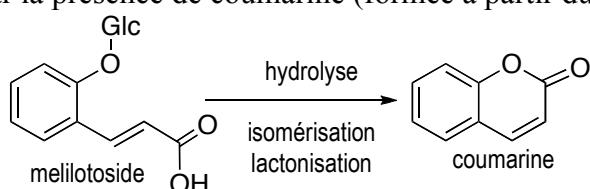
Liste des médicaments contenant la SAM : Marronnier d'Inde

ARKOGELULES Marronnier d'Inde gél
ELUSANES Marronnier d'Inde 200 mg gél
INTRAIT DE MARRON D'INDE "P" sol buv

3-F-4- Aspérule odorante, *Galium odoratum* (L) Scop. = *Asperula odorata* L., Rubiacées

Ph. Fr. 11^{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 traitement symptomatique des « états neurotoniques » chez enfants et adultes (troubles mineurs du sommeil).

Liste des médicaments contenant la SAM : Aspérule odorante

IPHYM Asperule Odorante Tis Sach/100g
IPHYM Asperule Odorante Tis Sach/1kg

IPHYM SANTE Asperule Odorante plante coupée Tis B/50g
PHARMA & PLANTES Asperule Odorante Tis Sach/250g

3-F-5- Angélique, *Angelica archangelica* L, Apiacées

Ph. Eur., 8^{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.

Liste des médicaments contenant la SAM : Angélique

MEDIFLOR DIGESTIVE N° 3 tis en sach-dose

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

3-G- Drogues à "Furocoumarines photosensibilisantes"

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

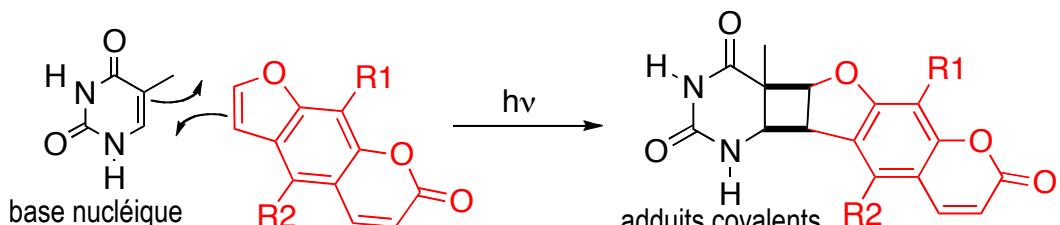


schéma montrant la réactivité particulière des furocoumarines, à la base de leurs intérêts et de leur toxicité

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**

***Ammi, *Ammi majus*, Apiacées**

***Figuier, *Ficus carica*, Moracées**



Ammi majus

4- Les Drogues à Lignanes

4-A- Généralités

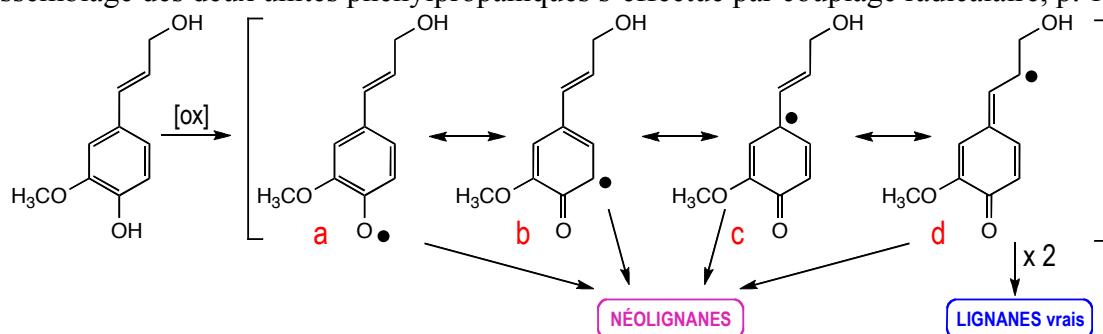
Dérivés qui se caractérisent par la dimérisation de 2 unités shikimates (« phénylpropaniques ») sous leurs formes **acide** ou **alcool cinnamylique**, donc à $2 \times 9C = 18$ carbones. Ils sont présents dans un grand nombre de familles botaniques et d'une grande diversité structurale (lignanes vrais,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

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

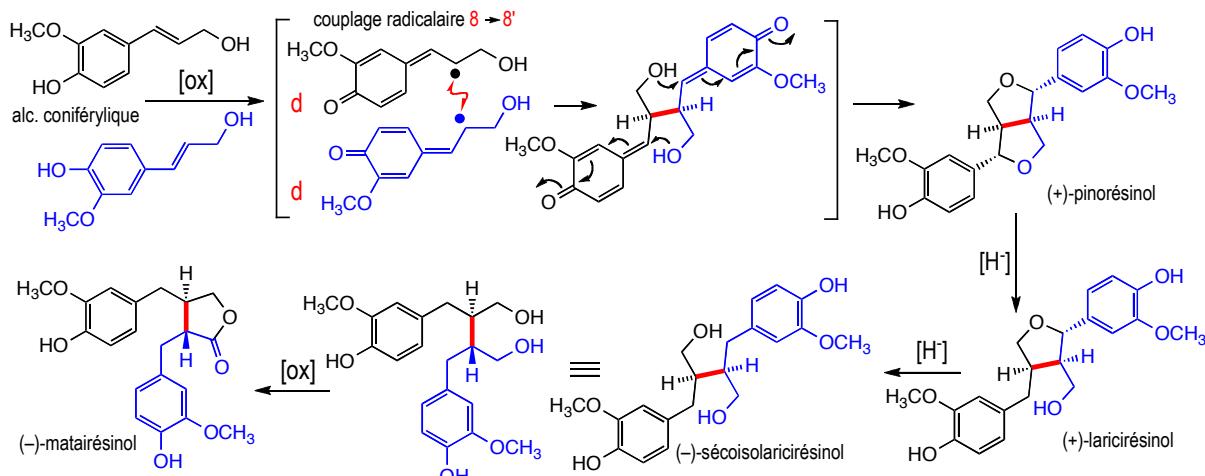
Ils assurent un rôle de défense (antibiotiques, antifongiques, répulsifs des prédateurs herbivores).

4-B- Biogénèse

L'assemblage des deux unités phénylpropaniques s'effectue par couplage radicalaire, p. 149 :



radicaux issus de l'alcool coniférylique 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. coniféryliques)

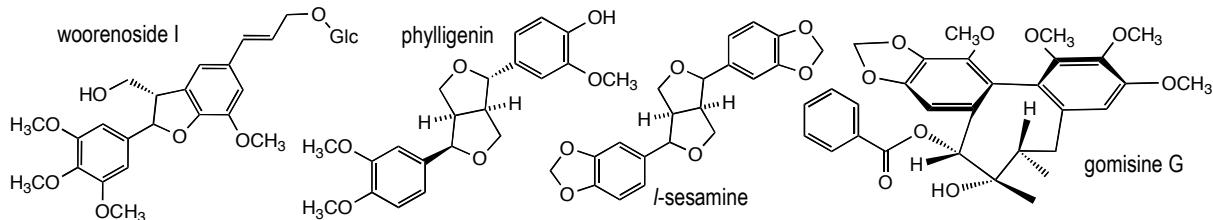
4-C- Intérêts thérapeutiques

Anthelminthiques (historique, inusité) ;

Les flavano-lignanes du Chardon-Marie ont des propriétés **hépato-protectrices** (voir p. 177), 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 **antiinflammatoires** et **antiallergiques** d'une Pipéracée (*Piper futokadsura*), s'expliquent principalement par la présence de ces lignanes.



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

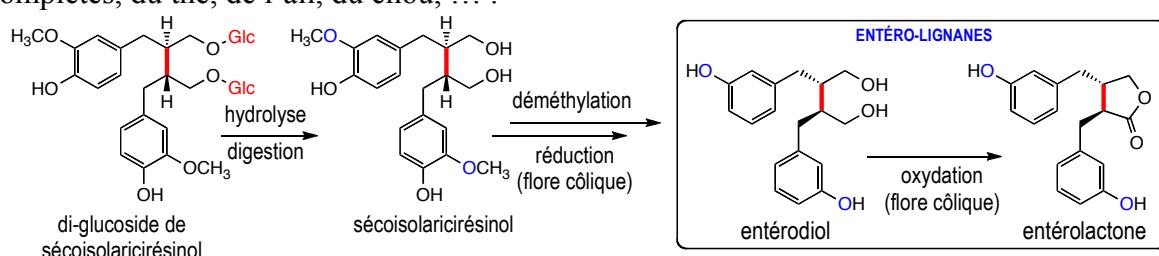
Isolés, certains lignanes démontrent par ailleurs diverses actions intéressantes qui permettent d'envisager d'éventuelles applications thérapeutiques :

- **inh. du PAF-acéther** ou de la **dégranulation des macrophages**, activés par les MPS ou l'interféron-gamma ;
- **inh. d'enzymes** : **phosphodiesterases de l'AMPc** ou du **GMPc** (→ **antiasthmatiques**), **COX-1** et **2-, 5-LO** donc de la formation de leucotriènes (**phylligenin**, du *Forsythia koreana*, Nakai, Oléacée) ;
- **inh. de la production de cytokines** (TNF-alpha) par des **néo-lignanes**, dont le **woorenoside I**, du rhizome de *Coptis japonica* var. *dissecta*, Renonculacée (→ **antiinflammatoires**), et même,
- **anti-VIH** de la **gomisine G** du *Kadsura interior* A. C. Smith, une autre Schizandracée.

Les entérolignanes : entérodiol et entérolactone

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" → diminueraient les symptômes de la ménopause, mais également la prévalence des cancers hormonaux-dépendants (anti-aromatase) du sein ou 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 dans notre alimentation et qui contribuent à sa « qualité » : le **sécoisolaricirésinol** et autres **matai-, pino- et larici-résinols** de farines de graines oléagineuses (lin ≤ 3%, sésame) ou de céréales complètes, du thé, de l'ail, du chou, ... :



entérolignanes formés dans l'intestin 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., Berbéracées

(Mayapple, American Mandrake, wild lemon).

Ph. Fse, 11^{ème} Éd.. Drogue = 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.

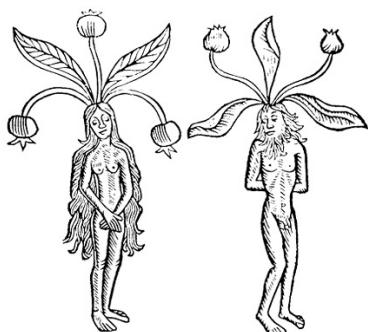


Podophyllum peltatum



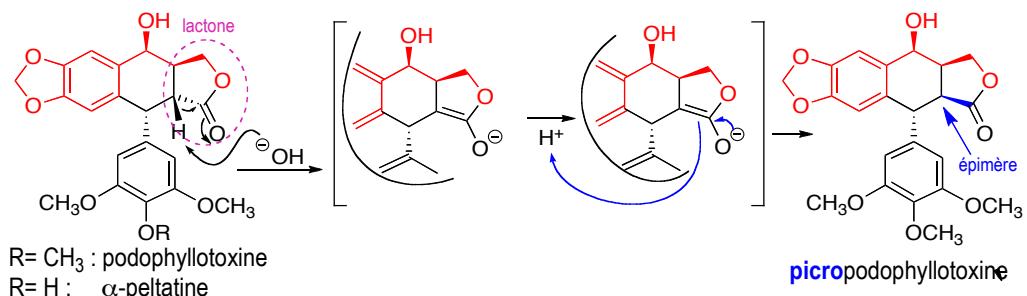
rhizome (la drogue)

≠ Mandragore européenne ou officinale :



Mandragora officinarum, Solanacées

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



structures de la podophyllotoxine et de l'α-peltatinine 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 : 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 :

Laxative, vermifuge : plus d'utilisation (trop grande toxicité due aux pptés mitoclasiques).

Antimitotique → utilisation directe dans une seule spécialité contre les « condylomes ».

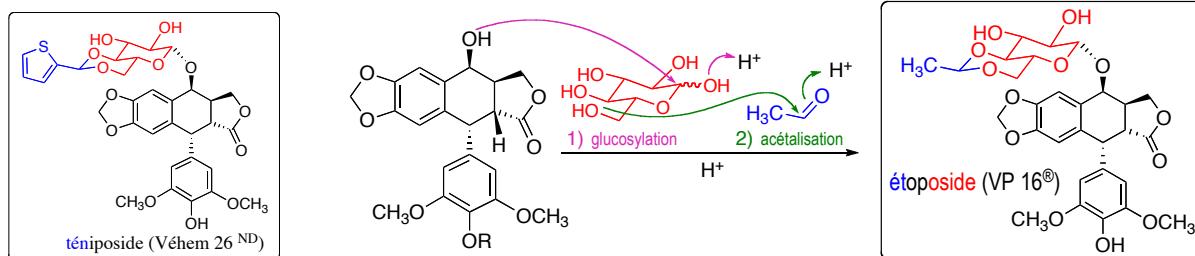
Liste des médicaments contenant la SAM : podophyllotoxine

CONDYLINE® : solution pour application locale - Liste I. Podophyllotoxine 0,5 %.

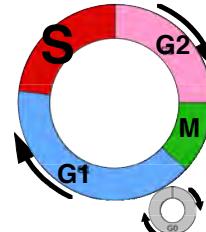
→ à usage topique contre les condylomes (sortes de verrues indolores, situées au niveau des muqueuses des régions anale et/ou génitale) acuminés externes, de surface inférieure à 4 cm², en alternative aux autres thérapeutiques (cryothérapie, méthodes chirurgicales...).

4-D-2- Dérivés utilisés comme SAM : « glucosides »

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



Cette dérivation (**glucosylation + acétalisation**) confère aux hétérosides formés (étoposide et téniposide), une activité **inhibitrice de la topoïsomérase II**, que ne possédait pas la podophyllotoxine. 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®, spécifique de la phase "S".



Étoposide (DCI) = VP-16 :

Liste des médicaments contenant la SAM : étoposide®

CELLTOP 25 mg caps

CELLTOP 50 mg caps

ETOPOPHOS 100 mg lyophil p/s parentér

ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/ml sol diluer p perf

ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 ml sol p perf en flacon

ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml sol diluer p perf

ETOPOSIDE TEVA 200 mg/10 ml sol p perf en flacon

Mécanisme d'action de l'étoposide : inhibiteur de la topo-isomérase II

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/G₂ : les plus sensibles.

Cellules résistantes : codent pour gène *mdr-1* (pompe à efflux) ou mutation (diminution l'expression de topoïsomérase II).

Indications de l'étoposide (DCI) :

En polychimiothérapie : **Carcinomes embryonnaires du testicule**,

Épanchements séreux néoplasiques de certaines tumeurs (**sein, ovaire**).

Cancers poumon à petites cellules (CBPC), du sein.

Tumeurs solides : particulièrement les **tumeurs cérébrales et vessie**.

Lymphomes malins Hodgkiniens et non hodgkiniens.

Leucémies aiguës non lymphoblastiques (grave complication constatée dans cas de traitement de surveillance de LALymphoblastique : translocation chromosome 11 → gène régulateur de prolif. des cellules souches omnipotentes).

Pour ces 2 derniers cas, **étoposide** peut être utilisé dans des protocoles d'**Intensification thérapeutique (IT)**.

Emplois de l'étoposide

En monothérapie :

- **Traitements 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**). Injections IV strictes d'au moins 60 min.

- **Traitements d'entretien** (prolongation des rémissions) : **60 mg/m², un jour par semaine**, pendant **plusieurs mois**.

En polychimiothérapie : associé à bléomycine et cisplatine

Etoposide est utilisé à la dose de **50 à 150 mg/m²/jour** pendant **5 jours**, 3 fois tous les 21 j, dans cancer du testicule.

300 à 400 mg/m²/jour sur 4h, pendant **3 jours si protocole "IT"**.

Mode d'administration de l'étoposide (DCI)

En **perfusion IV**, sur 60 minutes. Ne doit être injecté ni par voie intra-artérielle, ni localement (plèvre, cavité péritonéale, intrarachidienne...). Le produit est **dilué extemporanément** dans 250 ml de solution glucosée isotonique à 5 %.

Par voie orale caps : 100 à 300 mg/m²/24 h, le plus souvent pendant 1 à 3 jours.

Effets secondaires de l'étoposide (DCI)

Leucopénie importante (nadir à 10-14 jours) et **thrombocytopénie** moins fréquente à 100000/mm³ : l'administration sera différée jusqu'à restauration des réserves médullaires.

Alopécie fréquente, fièvre, **phlébite**, **dermatite**, ...

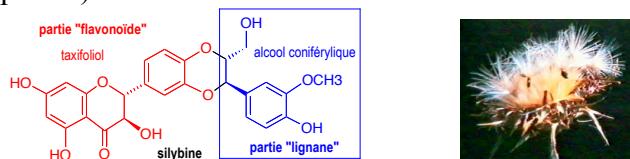
Indications additionnelles de l'étoposide® :

En association avec le TEMODAL® (agent alkylant)

- Glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie.

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

Voir « flavonoïdes » (p. 187).



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

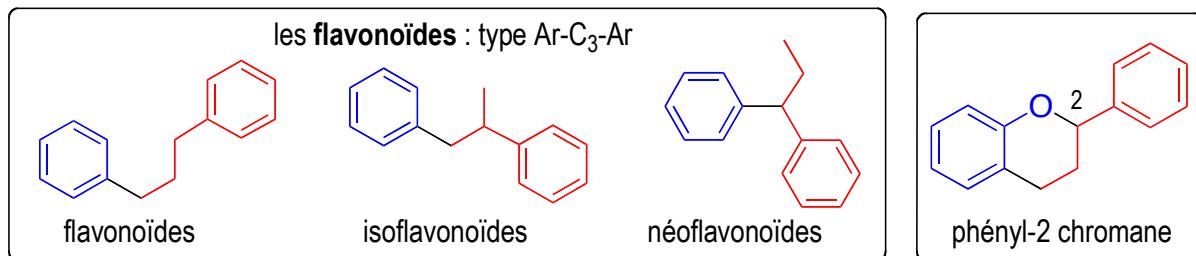
Résine de Gaïac : Ph. Eur., 8ème Éd., **1041400**. Déf. : Résine extraite du duramen de *Guaiacum officinale* L. et de *Guaiacum sanctum* L. Morceaux brun-rouge foncé ou vert-brun, durs, vitreux, à cassure luisante.

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

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

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 les UV solaires) : attraction des insectes polliniseurs.

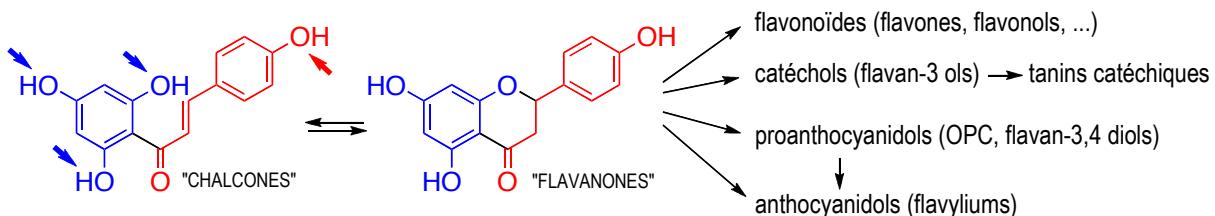


Chez les orchidacées, le « marquage » flavonoïdique disparaît aussitôt après la fécondation ... Certains flavonoïdes (isoflavonoïdes) sont considérés comme des phytoalexines. Rappel des propriétés chélatantes des métaux (Fe,...).

5-C- Structure chimique des flavonoïdes

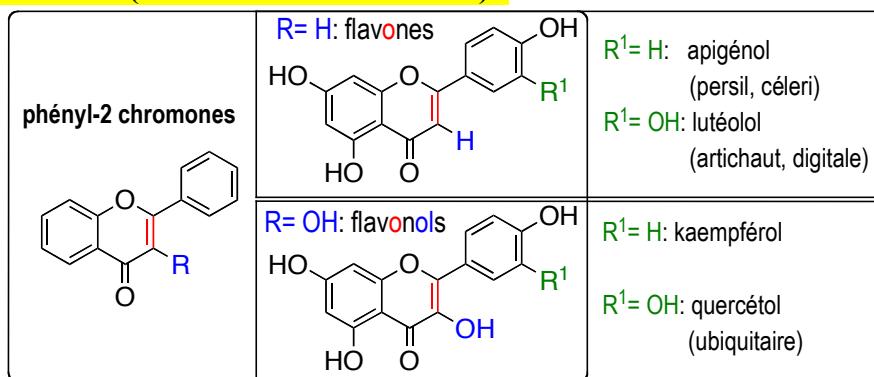
génines avec un "pattern" d'hydroxylation selon biogénèse, - hétérosides (*O* et *C*-hétérosides)

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

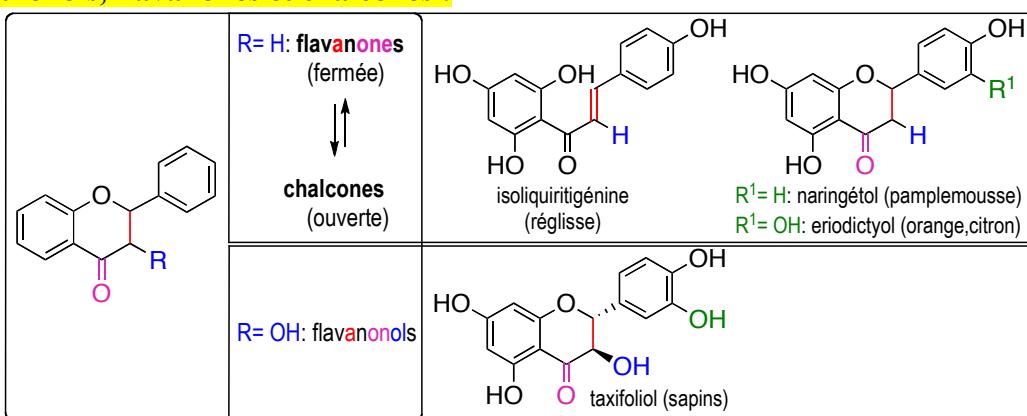


En commençant par les plus oxydés :

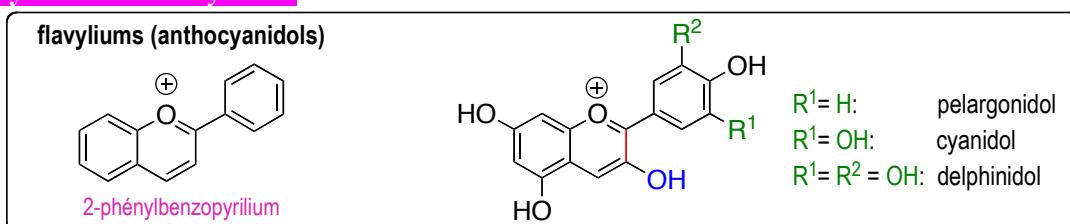
- Flavonols, flavones (flavonoïdes au sens strict) :



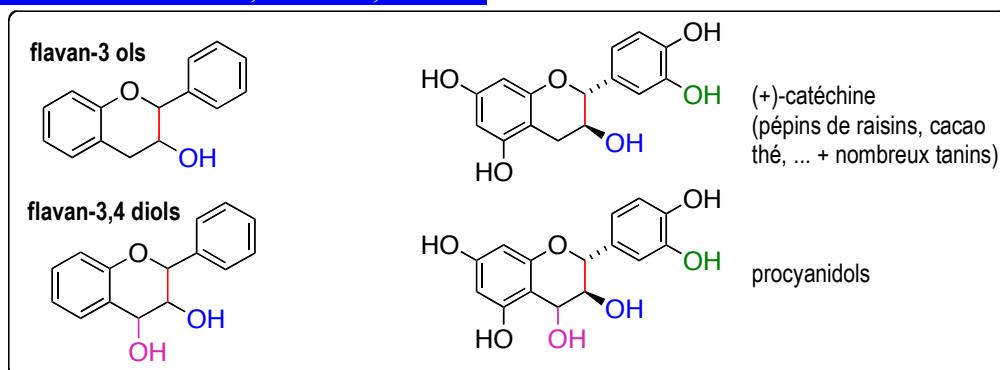
- Flavanonols, flavanones et chalcones :



- flavylium = anthocyanes :



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



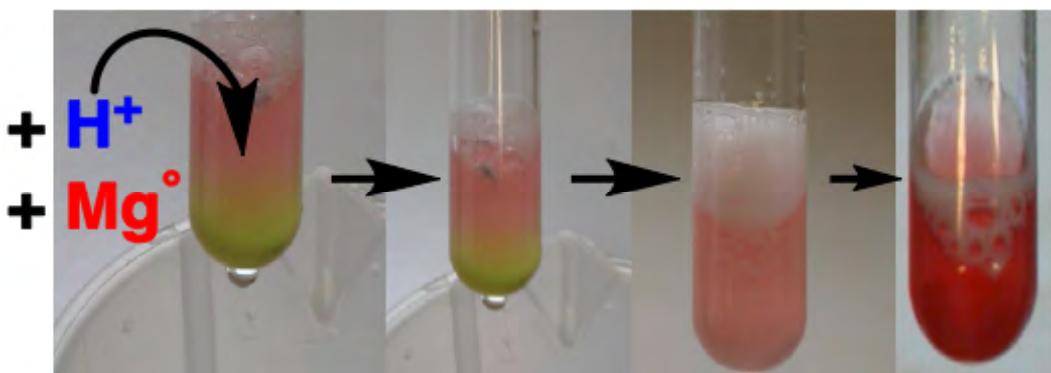
Hétérosides : Les sucres sont des monooses (Glc, Rha, xyl) ou des di-oses (rutinose, sophorose, ...)

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

Voir généralités, p. 151 : 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 : caractérisques du type de noyau et de leur "schéma" d'hydroxylations, de modifications induites par des réactifs ionisants (AcONa , EtONa , ...), et/ou complexants (ac. Lewis (AlCl_3), borate).

Réaction de la « cyanidine » ($\text{Mg}^\circ/\text{HCl} \rightarrow$ hydrogène naissant, réducteur) :

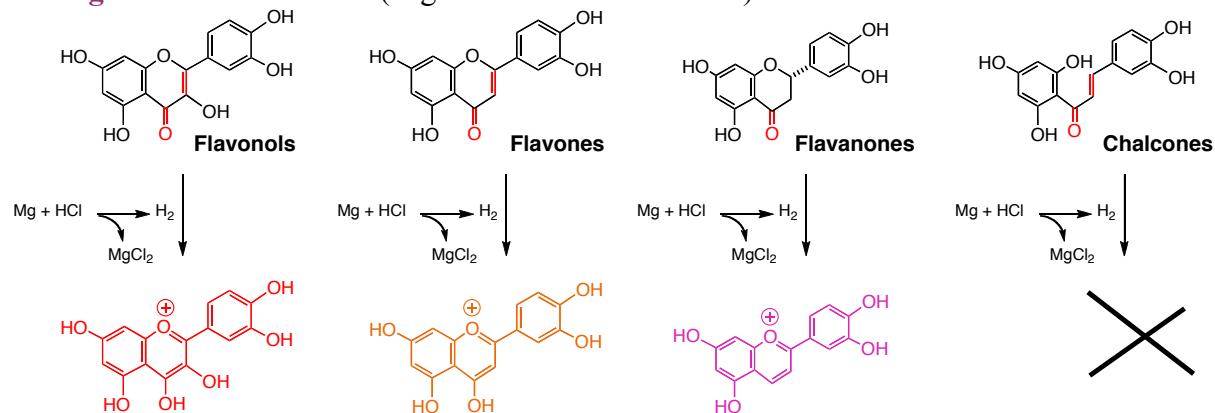


réduction progressive du flavonoïde (rutoside), jaune citron, par l'hydrogène « naissant » (métal en milieu acide) forme de la cyanidine de couleur rouge-cerise

•rouge cerise : flavonol

•orange : flavone

•rouge violacé : flavanone (négative avec les chalcones).



Autres réactions colorées : + lessive de soude \rightarrow sol. jaunes qui foncent à l'air (voir "alcaptonurie", la maladie des « urines noires » = déficit en homogentisate 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, $\text{MeOH} \rightarrow$ 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, ...) : voir 5-E ci-dessous.

5-E- Propriétés physiologiques

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

Principale propriétés : **facteurs vitaminiques** « C2 » ou « P » (Szent-Gyorgyi, Nobel en 1937) : antioxydants → **anti-scorbutiques**.

Stabilisent le collagène : **inhibition de l'hystidine décarboxylase** → histamine (impliquée dans la perméabilité capillaire et augmentée en cas d'athérosclérose ...) ; **stimule la proline hydroxylase** → hydroxyproline abondante dans le « bon collagène » → 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 déhydroascorbat via le glutathion.

Diurétiques (l'activité semble être liée aux nombre d'OH). 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

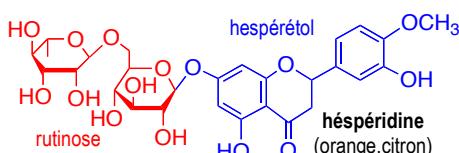
5-G-1- Les Drogues à citroflavonoïdes

Flavonoïdes au sens strict (flavones, flavanonols, flavanones) de 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 hespéridol (**hespéridine**)

Liste des médicaments contenant la DAFLON 500 mg cp pelliculé (Servier)

Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences de primodécubitus).

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 600 mg cp pellic
DIOSMINE BIOGARAN CONSEIL 300 mg cp pellic
DIOSMINE BIOGARAN CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE CRISTERS 600 mg cp pellic
DIOSMINE EG 600 mg cp pellic

DIOSMINE MYLAN 300 mg cp pellic
DIOSMINE MYLAN 600 mg cp
DIOSMINE RATIOPHARM CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE RPG 600 mg cp pellic
DIOSMINE SANDOZ CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE TEVA CONSEIL 300 mg cp pellic
DIOSMINE TEVA CONSEIL 600 mg cp pellic

Chemical structure of diosmetin, showing its core flavonoid skeleton with hydroxyl groups at C3, C5, and C7, and methoxy groups at C2' and C4'. It is linked via an ether bond to a rutinoside side chain at C3.

DIOSMINE ZENTIVA CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE ZYDUS 600 mg cp pellic
DIOVENOR 600 mg cp pellic
DIOVENOR 600 mg pdre p susp buv
MEDIVEINE 300 mg cp
MEDIVEINE 600 mg cp séc
VENACIAR 600 mg cp pellic

Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique : jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus.

Traitements d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.

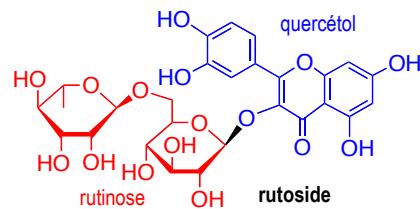
Traitements d'appoint des troubles fonctionnels de la vaginite et Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

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., 8^{ème} Éd., 07/2011:2427. Déf. : Bouton floral entier, séché, de *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (syn. : *Sophora japonica* L.). *Teneur* : au minimum 20,0 % de flavonoïdes totaux, exprimés en rutine ($C_{27}H_{30}O_{16}$; M_r 610,5) (drogue desséchée) ; au minimum 15,0 % de rutine ($C_{27}H_{30}O_{16}$; 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., 8^{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 (support de nourriture du Koala !). Les jeunes feuilles renferment 10-15% rutoside.



Eucalyptus

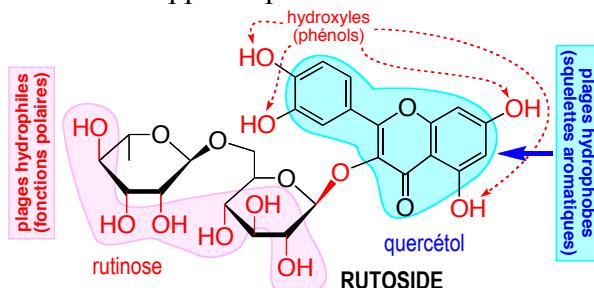
5-G-2-d- Sarrasin, *Fagopyrum esculentum* Moench., *F. tataricum* (L.) Gaertn., *Polygonum fagopyrum*, Polygonacées

Ph. Eur., 8^{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 ($C_{27}H_{30}O_{16},3H_2O$; M_r 665) (drogue desséchée).

Feuilles → 5-8% rutoside (après extraction des pigments foliaires).

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 : voir cours VASAM, p.30 + TP DFGSP2.

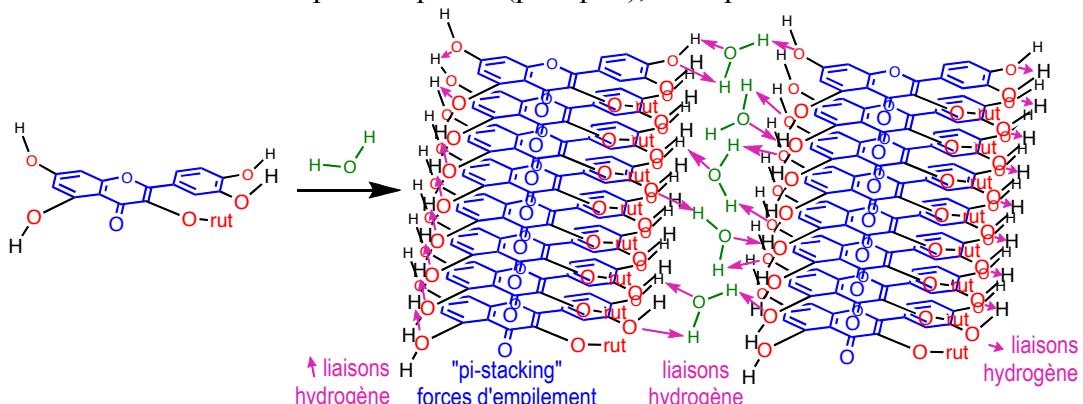
La méthode d'extraction repose sur les propriétés amphiphiles qui découlent de la présence simultanée de 2 "plages" d'affinité opposée pour l'eau dans la molécule de cet hétéroside :



Formule du rutoside montrant les 2 zones polaire et apolaire, responsables du caractère amphiphile de cette SAM

Ce caractère amphiphile est doublé de la capacité des plages hydrophobes aromatiques planes, à établir des interactions "d'empilement" plus fortes que les forces de solvatation. La stabilité de l'édifice créé par l'empilement ("π-stacking") d'un grand nombre de noyaux quercétol, est renforcée par les multiples liaisons hydrogène que leurs groupes hydroxyles polaires (phénols) sont capables d'établir d'un squelette aromatique à l'autre et avec les molécules d'eau, maintenues en périphérie.

Ceci conduit à la formation d'agrégats qui peuvent atteindre des tailles élevées et qui sont inévitablement insolubles en phase aqueuse (précipité), à température ambiante :



Les liaisons de van der Waals favorisent l'empilement des noyaux aromatiques. Les agrégats formés sont stabilisés par les liaisons hydrogène en périphérie : le rutoside est insoluble dans l'eau à température ambiante

Lors de l'extraction, pour éviter la formation d'agrégats, et donc pour maintenir la SAM en solution, on peut recourir à l'usage de solvants alcooliques (MeOH, EtOH), ou encore, à l'eau (ou des mélanges hydroalcooliques) à une température proche de l'ébullition.

Emplois du rutoside :

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

ESBERIVEN FORT cp enr
ESBERIVEN FORT sol buv
VELITEN cp pellic

VINCARUTINE gél
VITARUTINE collyre

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

Dérivés du rutoside :

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

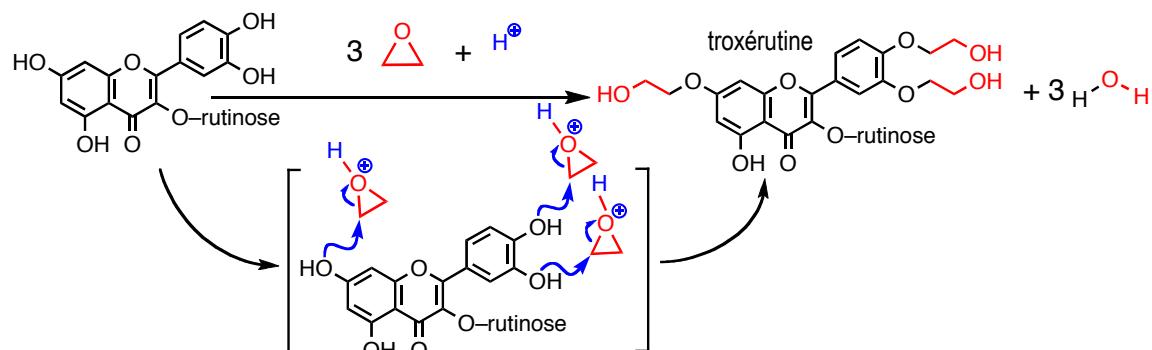
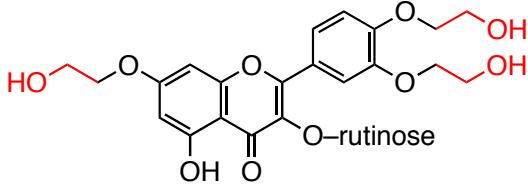


schéma de transformation du rutoside en triéthoxyéthyléther de rutine = troxérutine®

Troxérutine : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:2133, corrigé 6.0. Déf. : Mélange de dérivés *O*-hydroxyéthylés de la rutine contenant au minimum 80 % 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 % à 105,0 % /substance desséchée.

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

Liste des médicaments contenant la SAM : **Troxérutine**

GINKOR FORT gél
RHEOFUX 3 500 mg pdre p sol buv
RHEOFUX 3 500 mg/7 ml sol buv
TROXERUTINE BIOGARAN 3,5 g pdre p sol buv

TROXERUTINE MYLAN 3,5g pdre p sol buv sachet-dose
VEINAMITOL 3 500 mg pdre p sol buv
VEINAMITOL 3500mg/7ml sol buv à diluer

Indications :

- les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (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 baisse 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

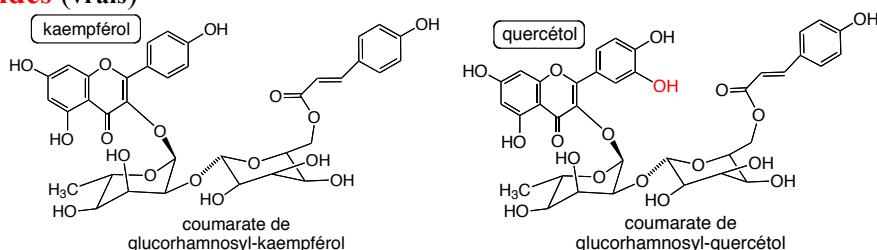
Arbre aux 40 écus, dioïque aux « graines » (gymnospermes) malodorantes.

Feuille de *Ginkgo biloba* : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2011:1828. Déf. : Feuille séchée, entière ou fragmentée, de *Ginkgo biloba* L. Teneur : au minimum 0,5 % de flavonoïdes, exprimés en héterosides flavoniques (M_r 757) (drogue desséchée).

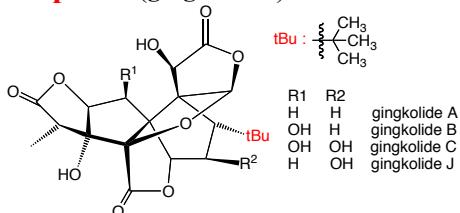
Sert à préparer un **extrait sec raffiné et quantifié de Ginkgo** (Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 04/2008:1827). Déf. : Extrait sec raffiné et quantifié produit à partir de la feuille de Ginkgo (1828). Teneurs (extrait desséché) : *flavonoïdes, exprimés en héterosides flavoniques (M_r 756,7) : 22,0 % à 27,0 %, bilobalide : 2,6 % à 3,2 %, ginkgolides A, B et C : 2,8 % à 3,4 %, acides ginkgoliques* : au maximum 5 ppm.

soit au total, environ 24% de flavonoïdes et 6% de terpénoïdes (sesqui- et di-terpènes).

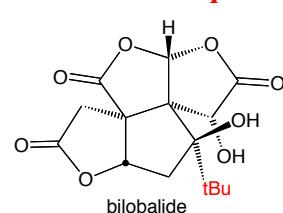
Des **flavonoïdes (vrais)**



Des **diterpènes (gingkolides)**



et des **sesquiterpènes (bilobalide)** :



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, Troxérutine (DCI)



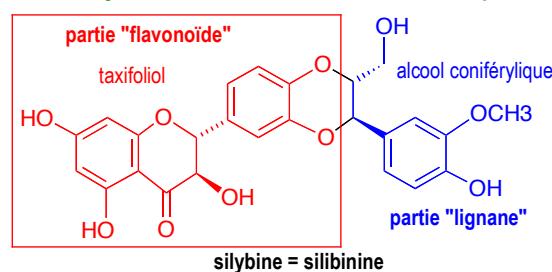
Liste des médicaments contenant la SAM : *Ginkgo biloba*

GINKGO BIOTARAN 40 mg cp pellic
GINKOGINK 40 mg/ml sol buv
GINKOR FORT gél
TANAKAN 40 mg/ml sol buv

TANAKAN 40mg cp enr (« EGb 761 »).
VITALOGINK 40mg cp pellic
VITALOGINK 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 veinolymphatique (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. 7/03/16

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



Chardon-Marie (capitule)

Chardon-Marie (graines)

Drogue = akène. Ph. Eur., 8^{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 % de silymarine, exprimée en silibinine ($C_{25}H_{22}O_{10}$; Mr 482,4) (drogue desséchée).

La silybine (= silibinine) est le composé majoritaire de la **silymarine** (extrait spécifique des « flavanolignanes » de la graine).

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

ARKOGELULES CHARDON MARIE gél **LEGALON** 70 mg cp enrobé

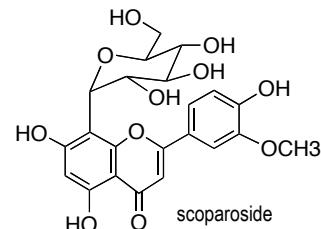
Indications : troubles fonctionnels digestifs, observés au cours des hépatopathies.

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 et l'action de la toxine (dose létale minimale = à 0,1 mg/kg, soit 7 mg de toxine chez l'adulte), stimule l'ARN-polymérase II (augmente synthèse protéique hépatique) et aurait une action anti-radicalaire.

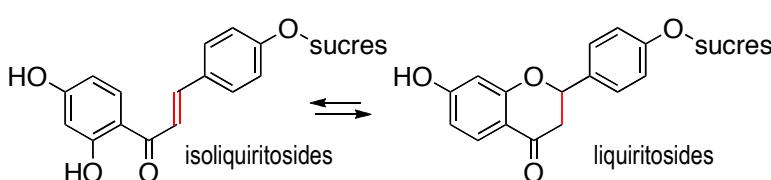


5-G-3-c- Genêt à balai, *Sarrothamnus scoparius*, Fabacées

Scoparoside (voir p. 41, « drogues à alcaloïdes quinolizidiniques »)

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

Drogue = racine+stolons. Ph. Eur., 8^{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 ($C_{42}H_{62}O_{16}$; Mr 823) (drogue desséchée).



(voir aussi “Drogues à saponosides triterpéniques”, page 292).

Liste des médicaments contenant la SAM: Réglisse

REGLISSE SAMBUCUS BOIRON pâte à sucer

Adjuvant au traitement de la toux et des laryngites. Ajoute les propriétés antiulcérées gastriques des saponosides.

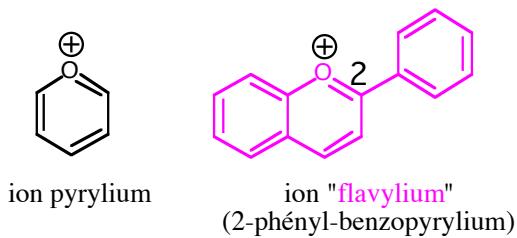
6- Drogues à Anthocyanes - Généralités

6-A- Généralités

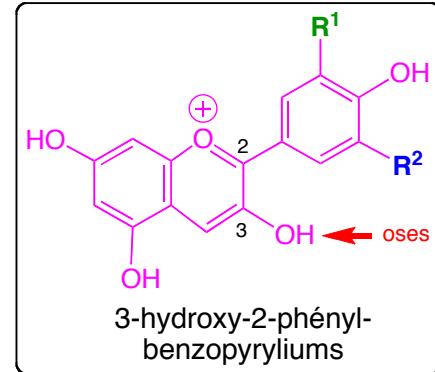
- définition : hétérosides colorés ; rôle : favorisent la pollinisation entomophile.
- état naturel : très répandus chez les végétaux =
 - fleurs (mauvies, violette, géranium, ...),
 - fruits (cassis, myrtilles, raisin noir, ...),
 - feuilles (vigne, cacaoyer, ...),
 - graines (cacaoyer, arachide, ...).

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

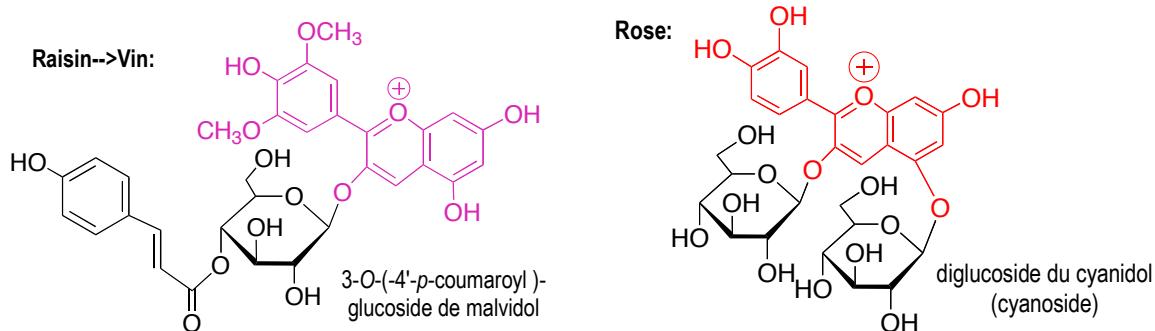
- génines = noyau **flavylium** (2-phénylbenzopyrylium) :



		R¹	R²
pélargonidol	Géranium, pélargonium	H	H
cyanidol	Bleuet	OH	H
delphinidol	Myrtille, delphinium (pied d'alouette)	OH	OH
péonidol	Pivoine	OCH₃	H
pétunidol	Pétunia	OCH₃	OH
malvidol	Mauve	OCH₃	OCH₃



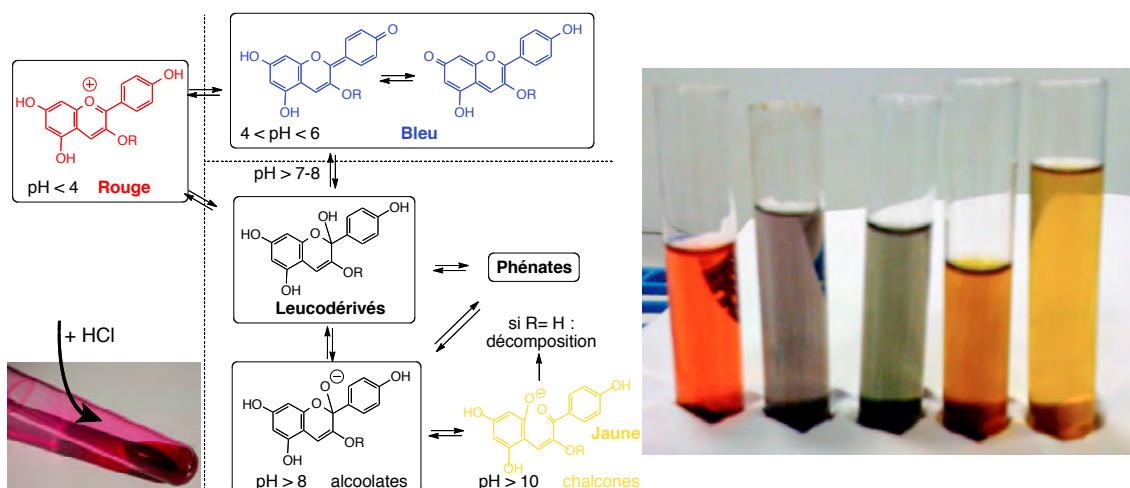
- 3-O-hétérosides : Glc, Xyl, Rha, Gal ou biose ou triose
ex :



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),



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. 150 et généralités sur le noyau flavylium p. 180.

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, ...).

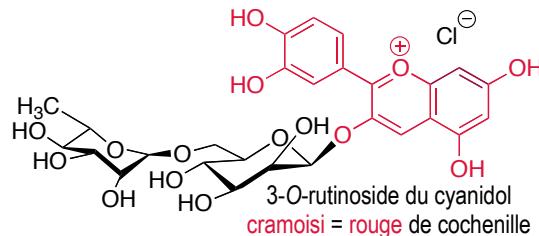
6- Drogues à Anthocyanes - Monographies

6-F-1- 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 SAM : Cassis

ARKOGELULES CASSIS gél
SANTANE O1 mélange plantes p tisane minceur



VEINOBIASE cp efferv

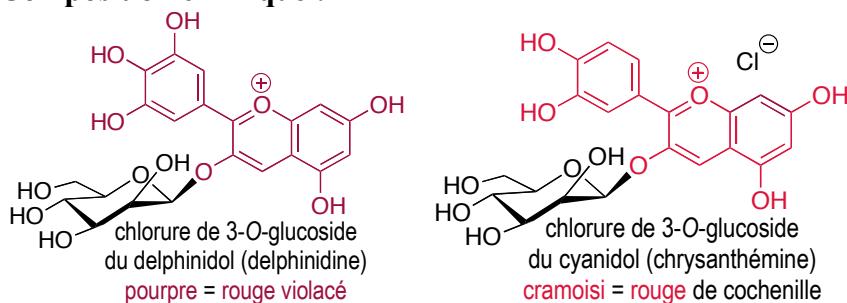
6-F-2- Myrtille (Airelle), *Vaccinium myrtillus* L., Ericacées

Myrtille (fruit frais de) : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., **01/2008:1602, corrigé 6.1.** Déf. : Fruit mûr, frais ou congelé, de *Vaccinium myrtillus* L. *Teneur* : au minimum 0,30 % d'anthocyanosides, exprimés en chlorure de cyanidine 3-*O*-glucoside (chrysanthémine, C₂₁H₂₁ClO₁₁ ; M_r 484,8) (drogue desséchée).

Myrtille (fruit sec de) : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., **01/2008:1588, corrigé 6.0.** Déf. : Fruit mûr séché de *Vaccinium myrtillus* L. *Teneur* : au minimum 1,0 % de tanins, exprimés en pyrogallol (C₆H₆O₃ ; M_r 126,1) (drogue desséchée).

Extrait sec purifié et titré de fruit frais de Myrtille : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., **01/2008:1588, corrigé 6.0.** Déf. : Extrait sec purifié et titré produit à partir de fruit frais de myrtille (1602). *Teneur* : 32,4 % à 39,6 % d'anthocyanines, exprimées en chlorure de cyanidine 3-*O*-glucoside [chrysanthémine (C₂₁H₂₁ClO₁₁ ; M_r 484,4)] (extrait desséché).

Composition chimique :



Emplois :

Liste des médicaments contenant la SAM : Myrtille

DIFRAREL 100 mg (myrtille, bêta-carotène) cp enr

DIFRAREL E (myrtille, alpha-tocophérol) cp enr

Traitements d'appoint des troubles de la vision mésopique et scotopique (du grec skotos, obscurité) = héméralopie (défaut de vision crépusculaire), myopie.

7- Drogues à tanins condensés et saponifiables

7-A- Généralités - définitions

Depuis l'antiquité on utilise les plantes « à tanins » (chêne, châtaignier, myrobalan, ...), pour « taner » la peau (riche en protéines dégradables) en cuir (imputrescible). Littéralement, les tanins sont des substances « tanantes », càd. capables de précipiter les macromolécules (protéines, particulièrement) de leurs solutions, par formation de complexes (interactions hydrophobes entre les résidus proline et les noyaux aromatiques, notamment), et donc, d'agrégats insolubles.

7-B- Etat naturel

Les tanins **saponifiables** : dans pratiquement toutes les **Angiospermes** ; les tanins **condensés** sont plus ubiquitaires (Ptérydophytes, Gymnospermes et Angiospermes). Certaines familles en sont particulièrement riches **Ericacées, Fagacées, Fabacées, Rubiacées, Hamamélidacées, Anacardiacees**.

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.



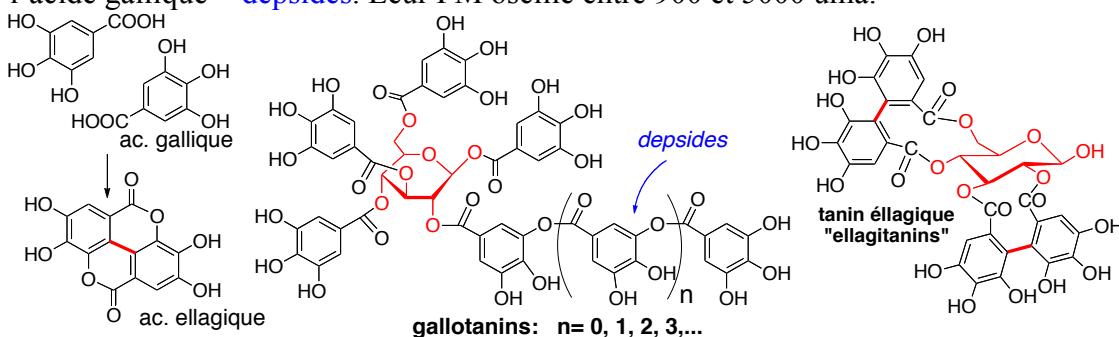
fèves de colatier (Kola, Malvacées, ex Sterculiacées)

7-C- Structure chimique et nomenclature des tanins

Il en existe 2 groupes distincts par la nature des polyphénols élémentaires qui sont « polymérisés » mais aussi par leur modes de liaisons entre eux : Les polyesters gallique ou ellagique du glucose sont de esters (**tanins saponifiables**), tandis que les oligomères et polymères de flavanols, reliés par des liaisons carbone-carbone (**tanins condensés**), sont hydrolysables en milieu acide, mais ne sont pas saponifiables.

7-C-1 tanins hydrolysables

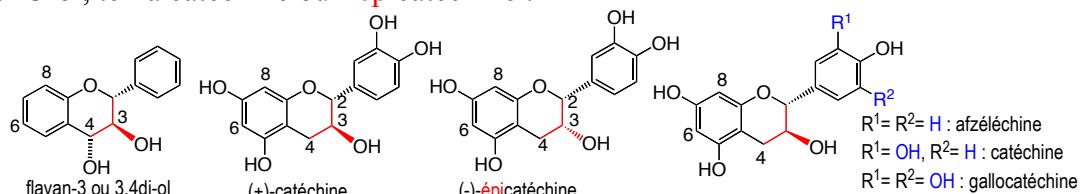
Ce sont des « polymères », qui ont pour « cœur » un **glucose** polyestérifié par des acides gallique et/ou ellagique. Ils contiennent parfois de longues chaînes d'esters d'acide gallique par l'**acide gallique = depsides**. Leur PM oscille entre 900 et 5000 uma.



7-C-2 tanins condensés “catéchiques” ou “procyanidoliques”

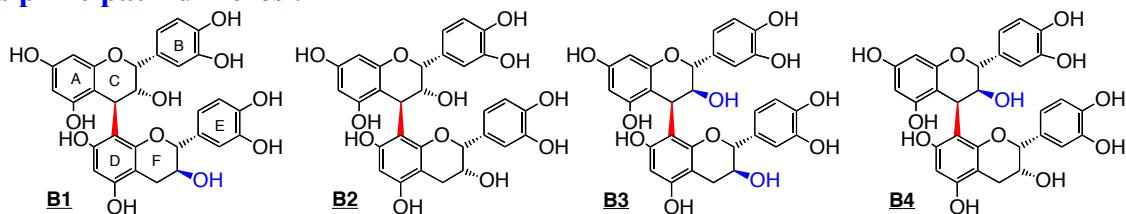
Ce sont des polymères flavanoliques, constitués d'unités de **flavan-3-ols** (PM = 290), liées entre elles par des liaisons carbone-carbone le plus souvent C₄-C₈ ou C₄-C₆. Leur poids moléculaire varie en fonction du nombre de résidus qui peut atteindre, voire dépasser, 100. Le couplage a lieu entre le C₄ électrophile d'un résidu flavanyle, issue d'un flavan-4-ol ou d'un

flavan-3,4-diol, et le C₈, plus rarement le C₆, nucléophile, d'une autre unité, généralement un flavan-3-ol, tel la catéchine ou l'épicatéchine :

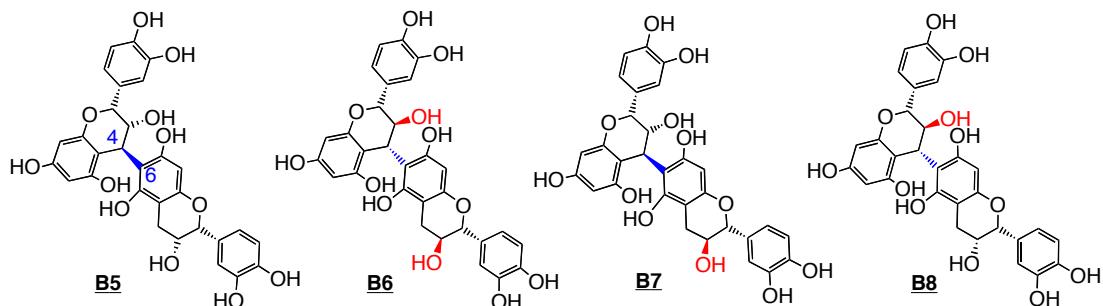


Les flavan-3-ols monomères

Les principaux dimères :



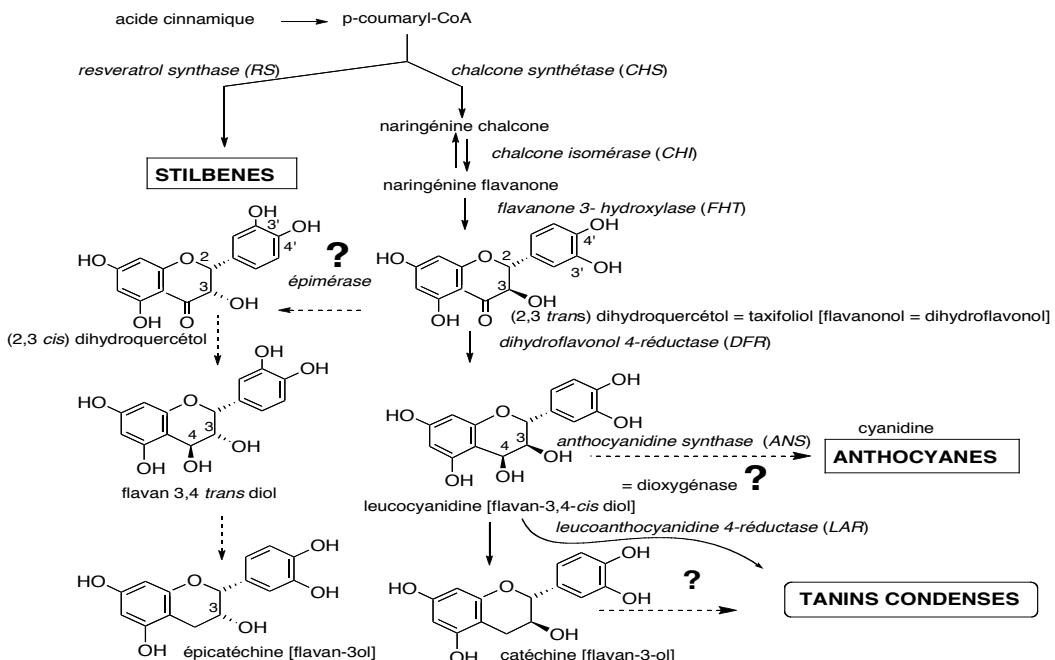
Procyanidines dimères à liaison C4-C8 issues de la (+)-catéchine et la (-)-épicatéchine



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

7-D- Biogénèse

Voir origine des noyaux « flavonoïdiques » au sens large, p. 150.



7-E- Caractères physicochimiques

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".

Extraction - purification :

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. Après concentration par évaporation du solvant organique sous pression réduite, on peut procéder à une extraction de l'eau par l'acétate d'éthyle pour conduire après séchage sur sulfate de sodium, à un extrait sec (précautions à prendre avec la lumière, l'air et la température $\leq 40^{\circ}\text{C}$).

La purification s'effectue par divers procédés chromatographiques. L'exclusion sur gel est efficace mais l'ordre d'élution ne respecte en rien la taille des molécules. La CLHP en phase inverse (C_{18}) donne de bons résultats sur les formes les moins polymérisées, mais les tanins de masse élevée sont souvent fortement retenus (colmatent les colonnes). Le procédé le plus performant repose sur la **chromatographie de partage centrifuge** (CPC) avec des mélanges quaternaires, car elle ne met en jeu que des phases liquides (taux de récupération = 100%).

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 les sels de métaux lourds.

FeCl₃ : après ajout de perchlorure de fer à l'extrait de la drogue analysée, la présence de tanins condensés est mise en évidence par l'apparition d'une **coloration** ou d'un **précipité noir verdâtre (vert olive)**, et celle des saponifiables, par une coloration **bleu-noir intense**.

Stiasny : Le réactif de Stiasny (HCHO / HCl, à chaud) permet de distinguer les tanins condensés, des tanins saponifiables :



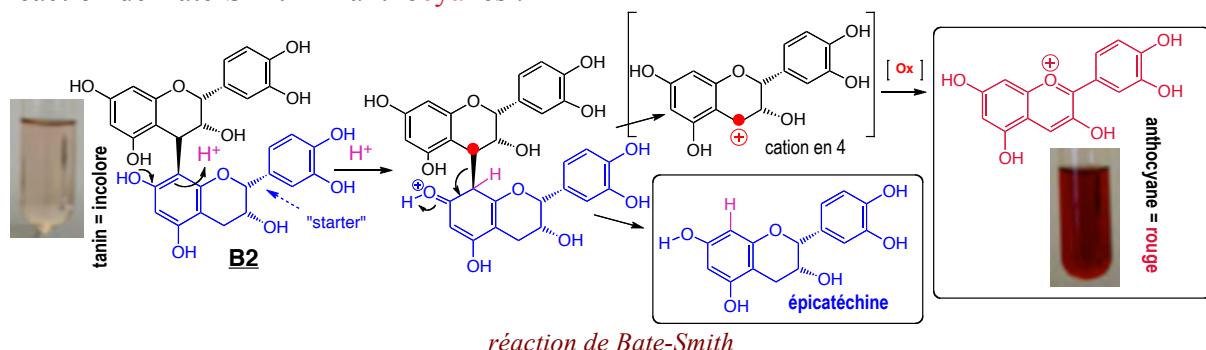
En effet, à chaud, en milieu acide et en présence de formol, les tanins condensés tendent à polymériser et former des macromolécules de haut poids moléculaires qui précipitent. Si aucun précipité n'apparaît, alors que la coloration au FeCl₃ est positive, la drogue ne renferme que des **tanins saponifiables**. L'apparition d'un **précipité** signe la présence de **tanins condensés**.

Dans ce dernier cas, on peut confirmer, dans un second temps, la présence concomittante ou non, de **tanins saponifiables**. Pour cela, il suffit de :

- **filtrer** la solution après traitement par le réactif de Stiasny ;
- **neutraliser** le filtrat par ajout d'**acétate de sodium**, avant de réaliser à nouveau le test au **chlorure de fer** :
 - si **plus** de précipité noir : la poudre ne renferme que des tanins **condensés**.
 - si **précipité noir** : tanins condensés + tanins saponifiables.

Bate-Smith : cette réaction colorée est spécifique des **tanins condensés**. Les liaisons « interflavaniques » des dimères et oligomères flavanoliques sont rompues en milieu acide minéral à chaud (butanol chlorhydrique). Le « starter » (unité inférieure ou terminale), ici l'épicatéchine, est libérée par cette hydrolyse, tandis que « l'elongateur » (unité(s) supérieure(s)) forme(nt) un carbocation « \bullet » réactif (très bon électrophile), qui peut additionner des nucléophiles naturellement présents ou ajoutés (noyaux phloroglucinoliques,

thiols = α TT, ...), ou s'oxyder en présence d'oxygène de l'air, comme c'est le cas dans la réaction de Bate-Smith → anthocyanes :

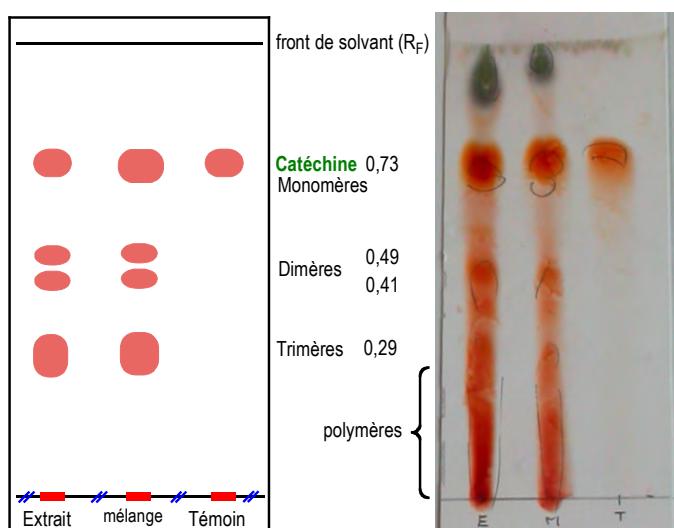
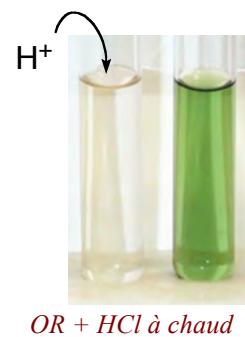


Dans le cas des tanins catéchiques, ils libèrent du **cyanidol**, d'où le nom d'**Oligomères Pro(anthro)Cyanidoliques (= OPC)** qui leur est donné

Note : Dans les mêmes conditions, les oligomères de resvératrol (OR) telle l'epsilon-viniférine, donnent une coloration vert anis (la nature du chromophore n'est pas décrite) :

KIO₃ : L'iodate de potassium donne des réactions colorées caractéristiques, rose avec les tanins galliques, et orange avec l'acide gallique libre.

HNO₂ / AcOH : colore en rose → pourpre → bleu les tanins galliques.



Analyse en ccm : les chromatogrammes sont obtenus sur cellulose ou silice, élusés par des mélanges ternaires polaires ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH:AcOH}$ ou, "BAW" = BuOH:AcOH:Water), la révélation a lieu par la vanilline ou l'anisaldéhyde sulfurique (→ colore en rouge les tanins condensés).

7-F- 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. 157).

7-G- Propriétés physiologiques et emplois

Voir généralités, p. 151 et monographies p. suivantes.

7- Drogues à tanins saponifiables et condensés - Monographies

7-H-1- Drogues à tanins saponifiables

Voir structures des tanins galliques et « ellagiques », p. 193.

7-H-1-A- Chêne à galle, *Quercus infectoria Olivier, Fagacées*

La galle du chêne, due à une réaction foliaire à la piqûre du *Cynips gallae tinctoria*, peut renfermer jusqu'à 70% de depsides de tanins saponifiables. Fournit le « tanin officinal » (ou acide tanique) : tanin « à l'éther », du fait de son mode d'extraction (mélange éthéro-alcoolique saturé en eau).

Emplois : Astringent (voie externe) et hémostatique.

Chêne (écorces de) : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., **01/2008:1887, corrigé 6.0**. Déf. : Ecorce séchée et coupée des rejets et des jeunes branches fraîches de *Quercus robur* L., *Q. petraea* (Matt.) Liebl. et de *Q. pubescens* Willd. Teneur : au minimum 3,0 % de tanins, exprimés en pyrogallol ($C_6H_6O_3$; M_r 126,1) (drogue desséchée).

Renferment jusqu'à 3% de tanins saponifiables complexes (flavano-ellagitanins) en mélange avec des OPC et les monomères catéchiques galloylés.

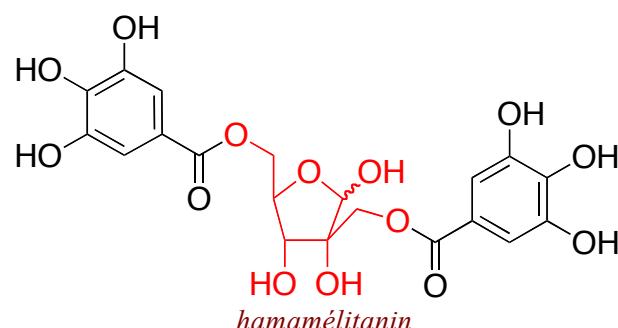
Emplois : peaux inflammatoires (voie externe) et antidiarrhéique (voie interne).

7-H-1-B- Hamamélis, *Hamamelis virginiana L., Hamamelidacées*

Hamamélis (feuille d') : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., **01/2011:0909, corrigé 6.0**. Déf. : Feuille séchée, entière ou fragmentée, d'*Hamamelis virginiana* L. Teneur : au minimum 3 % de tanins, exprimés en pyrogallol ($C_6H_6O_3$; M_r 126,1) (drogue desséchée).



Hamamélis (rameau feuillu)



Emplois :

Liste des médicaments contenant la SAM : *Hamamelis virginiana*

ARKOGEULES HAMAMELIS, gélule

CLIMAXOL sol buv

HEC pom p appl cut/nasal

HISTOFLUINE P sol buv

INOTYOL pom

JOUVENCE de l'ABBÉ SOURY cp pellic

JOUVENCE de l'ABBÉ SOURY gel p appl loc

JOUVENCE de l'ABBÉ SOURY sol buv

PHYTOMELIS sol buv

Traditionnellement utilisé

- dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes,
- dans la symptomatologie hémorroïdaire,
- fragilité des petits vaisseaux.

Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.

7-H-1-C- Salicaire, *Lythrum salicaria*, Lythracées

Salicaire : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., **01/2008:1537**, corrigé 6.0.
Déf. : Sommité fleurie séchée, entière ou coupée, de *Lythrum salicaria* L. *Teneur* : au minimum 5,0 % de tanins, exprimés en pyrogallol ($C_6H_6O_3$; M_r 126,1) (drogue desséchée).
Tanins (vescalagine) + acides-phénols.

Médicaments contenant la SAM : Salicaire (Antidiarrhéique)
ELUSANES SALICAIRE gél **SALICAIRINE** sol buv

Utilisé traditionnellement comme traitement symptomatique.

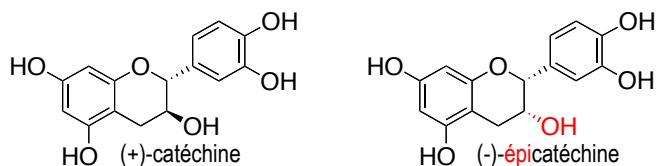
Utilisé traditionnellement comme traitement symptomatique dans les diarrhées.

Le traitement ne dispense pas d'une réhydratation si elle est nécessaire (*per os* ou IV), adaptées à l'intensité de la diarrhée, à l'âge et au terrain du sujet.



Salicaire (plante)

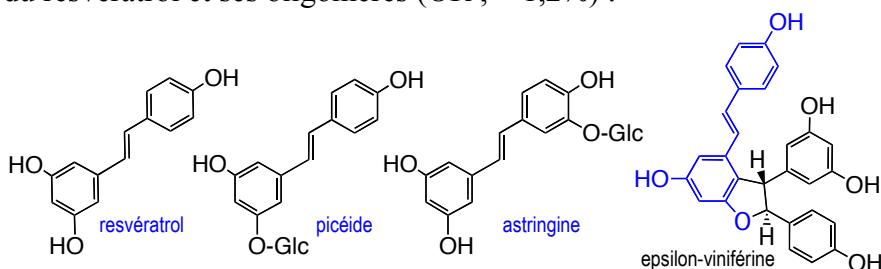
7-H-2- Drogues à tanins condensés



7-H-2-A- Vigne, *Vitis vinifera* L., Vitacées (pépins, marcs, vin, rafles)



Dans les pépins : des monomères et tanins catéchiques (les plus abondants $\pm 1,3\%$, Oligomères ProanthoCyanidoliques, (voir p. 193). Les marcs de raisin noirs renferment en outre, des anthocyanosides (0,5%). Les sarments et rafles se caractérisent par du resvératrol et ses oligomères (OR ; $\pm 1,2\%$) :



Resvératrol : LA substance phare de ces dernières années, dans tous les domaines : renforce l'action des sirtuines (déacétylases nucléaire et mitochondrielles, ayant un impact fort sur la division cellulaire en lien avec l'énergie disponible (ATP, NADH,H⁺, NADPH,H⁺) et donc, avec la « longévité » et contre le vieillissement.

Son dérivé **3,4',5-triméthoxystilbène** est en étude clinique (USA), phase II, contre le cancer du côlon...

L'epsilon-viniférine : le plus puissant inhibiteur de la tyrosinase (les 2 fonctions "oxydase").

Médicaments contenant la SAM : Vigne

Medicaments contenant la SAINTE-ANNE

VIGNE ROUGE BOIRON gé

Vigne = Médicament à base de plantes traditionnellement utilisé dans :

- Vigne** Médicament à base de plantes, traditionnellement utilisé dans :

 - les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes.
 - la symptomatologie hémorroïdaire.

Médicaments contenant la SAM : OPC de pépins de raisin

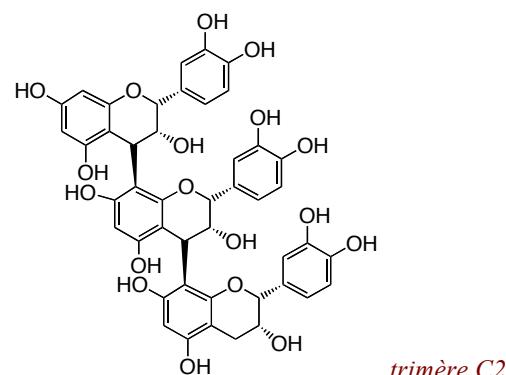
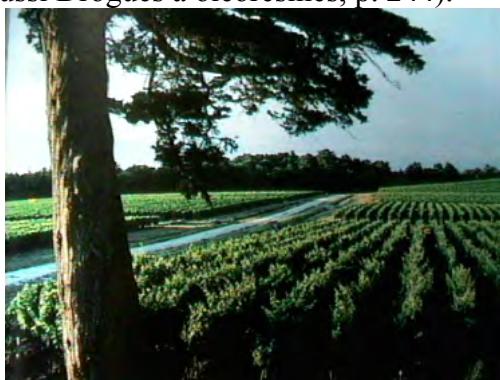
Medicaments contenant la SAM : SI

Traitements des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).

Traitements du lymphœdème 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 lymphœdème.

7-H-2-B- Pin maritime, *Pinus pinaster* Soland, Abiétacées

(Voir aussi Drogues à oléorésines, p. 244).



OPC d'écorces :

Médicaments contenant la SAM : OPC d'écorces de pin
 FLAVAN® 60 mg cp

Manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus) ;

traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire ;
 traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.

7-H-2-C- Aubépine, *Crataegus monogyna*, *Jacq.*, *C. laevigata* (Poir.) DC, Rosacées

Arbuste épineux encore appelé "cenellier" ou "épine blanche".

Drogues = "baies" (= cenelles) + Feuille et fleur



Aubépine (en fleurs)



Aubépine (rameau + fruits)

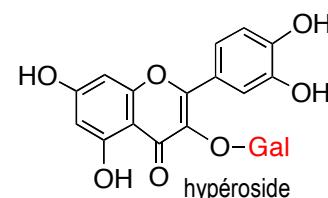


Baies d'aubépine (Pharm. Eur., 7ème éd., 01/2008:1220 corrigé 6.0) ; Déf. : Pseudo-fruit séché de *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) ou de *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (synonyme : *Crataegus oxyacantha* L.) ou de leurs hybrides, ou mélange de ces pseudo-fruits. *Teneur* : au minimum 1,0% de procyanidines, exprimées en chlorure de cyanidine ($C_{15}H_{11}ClO_6$; 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% de flavonoïdes totaux, exprimés en hyperoside ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464,4) (drogue désséchée).

Liste des médicaments contenant la SAM : Aubépine

ARKOGELULES Aubéline gél
BIOCARDE sol buv
CARDIOCALM cp enr adulte
ELUSANES AUBEPINE gél
ELUSANES NATUDOR gél
EUPHYTOSE cp enr
NICOPRIVE cp enr
OKIMUS cp enr
OMEZELIS cp enr

PASSIFLORINE sol buv
SANTANE N9 mélange plantes p tisane sédative sachet-dos
SANTANE N9 tis en vrac
SEDATIF TIBER Sirop Fl/150ml
SEDOPAL gél
SPASMINE cp enr
SYMPATHYL cp pellic
TRANQUITAL cp enr

Emplois :

Médicament de phytothérapie, traditionnellement utilisé dans les troubles de l'éréthisme cardiaque de l'adulte (coeur sain) et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

7-H-2-D- Quebracho, Schinopsis balansae, Anacardiacées

7-H-2-E- Myrobalan noir, Terminalia chebula (Gaertner) Retz., Combretacées

Avec les chênes et châtaigniers, le Quebracho (de l'espagnol *quiebrahacha*, qui signifie *brise-hache* : en référence à son bois très dur) et le Myrobalan sont des sources industrielles de tanins : revêtements, colles, teintures, tannerie (cuirs de luxe), ... centaines de milliers de tonnes/an.

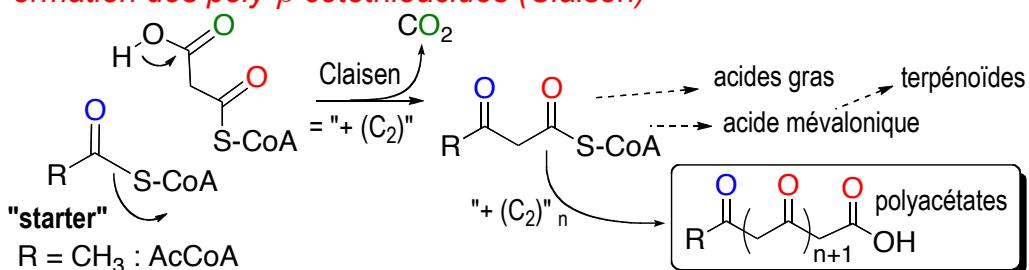
Drogues à dérivés polyacétates

1- Généralités – Définition

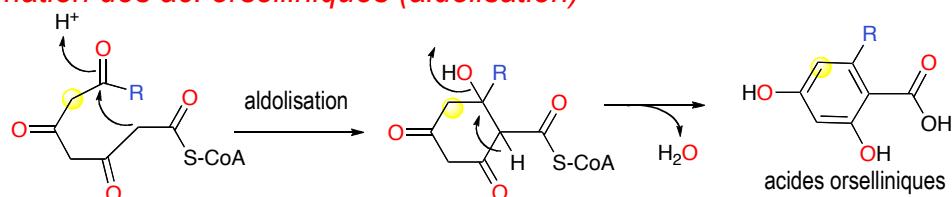
La polycondensation des « acétates » (unités à 2 C), sans réduction du carbonyle (à la différence de la biosynthèse des acides gras), permet des réactions intramoléculaires (cyclisations) ultérieures, qui forment plusieurs familles de métabolites secondaires désignés : « polyacétates ».

2- Les principaux types de polyacétates

2-A- Formation des poly- β -cétothioacides (Claisen)

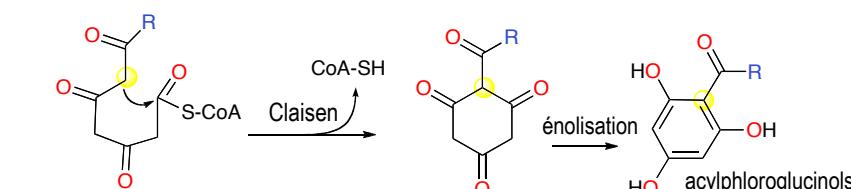


2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation)



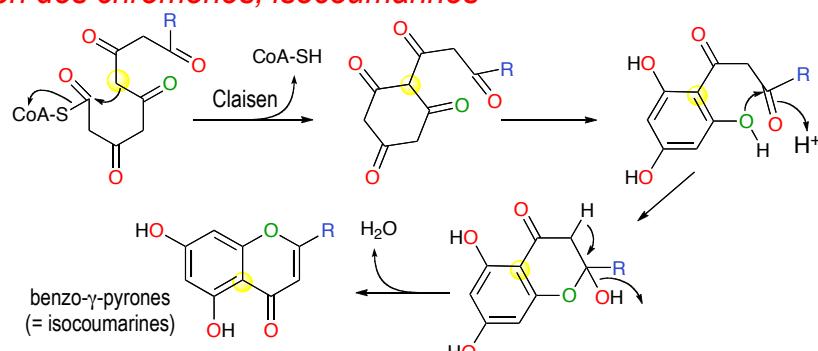
Condensation aldolique → acides 2,4-dihydroxy-6-alkyl benzoïques (ac. orselliniques).

2-C- Formation des phloroacétophénones



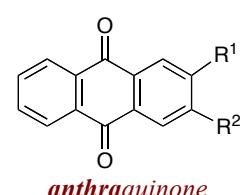
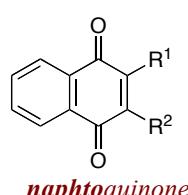
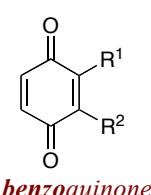
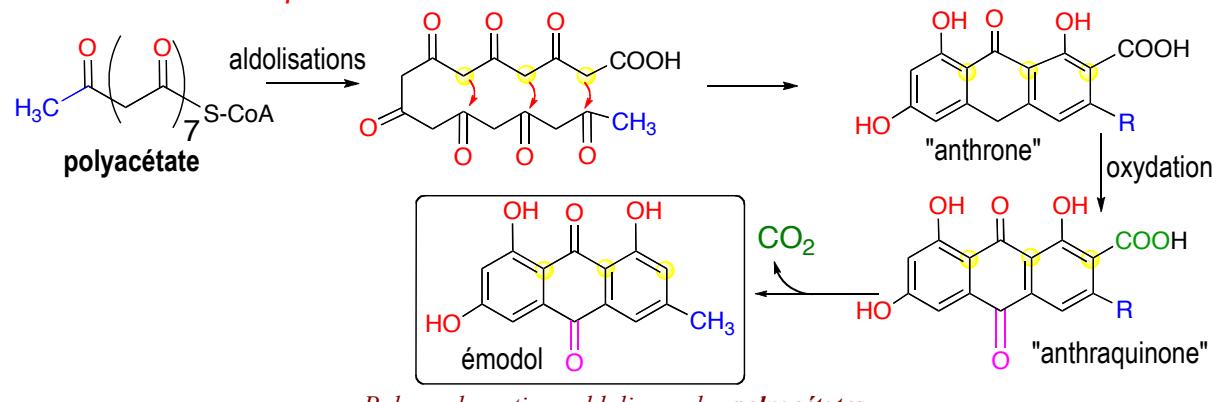
Condensation de Claisen → 1-acyl-2,4,6-trihydroxybenzènes (phloroacétophénones)

2-D- Formation des chromones, isocoumarines



Condensation de Claisen et hétérocyclisation → pyrones, isocoumarines

2-E- Formation de quinones



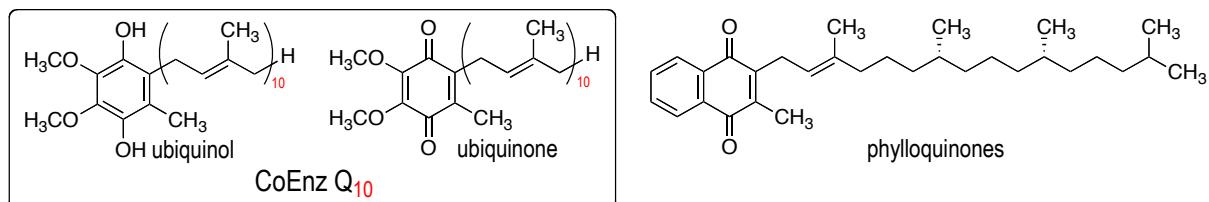
3- État naturel des quinones

Elles sont présentes dans la majorité des **organismes aérobies**, depuis les bactéries jusqu'aux plantes supérieures et aux animaux.

Benzoquinones : présentes chez les 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 dinucléotide (NADH) réduit (cytochrome) = ubiquinones et phylloquinones (transporteurs des chaînes respiratoires) : structures basées sur la 2,3-diméthoxy-5-méthylbenzoquinone.

Autres noms : Coenzymes Q ; mitoquinones :



Naphtoquinones : 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 de chimie, p. 25).

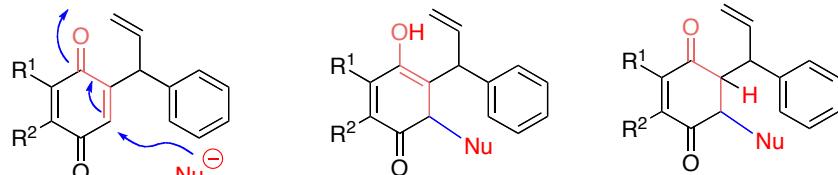
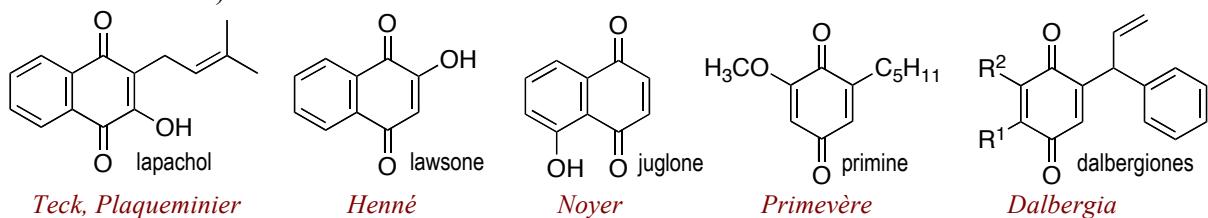


schéma montrant le mécanisme d'addition de Michaël conduisant à des adduits covalents sources d'allergies

Ce sont des stresseurs 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 naphtoquinones (**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.



primevère obconique

forêt d'ébéniers

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 Plaqueminiers (ébènes de Macassar ; *Diospyros* sp., Ebénacées), ou à la dalbergione des palissandres d'Asie (*Dalbergia latifolia*, Fabacées).

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 :

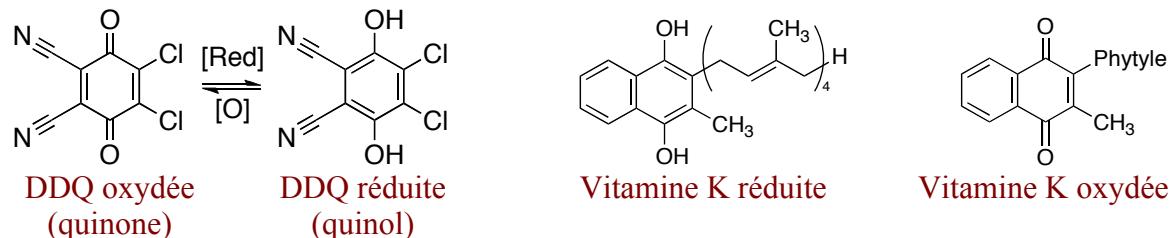
[http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ta%2073/\\$file/ta73.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ta%2073/$file/ta73.pdf)

4-B- Oxydo-réduction

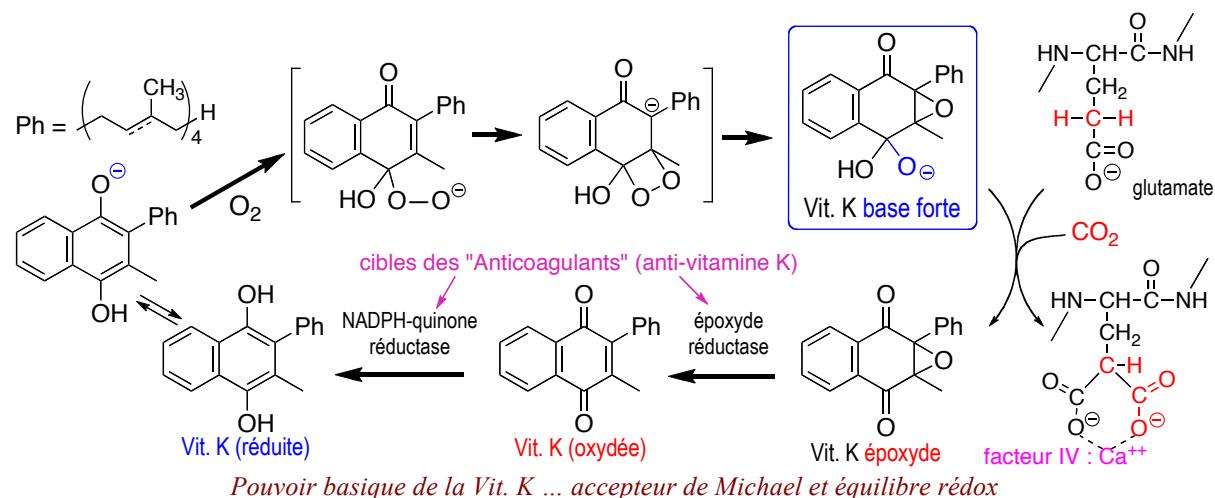
Voir à ce sujet, l'oxydation radicalaire des polyphénols, p. 151. Les quinones sont en « équilibre rédox » avec leurs formes réduites, "quinols" ou "hydroquinones".

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 » !



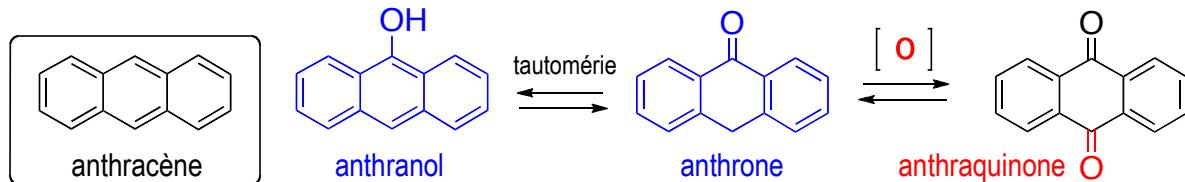
Le passage facile de l'état oxydé à l'état réduit, permet à la vit. K d'exercer son rôle très particulier dans les réactions d'activation de protéines (« dépendantes de la Vit. K » = PDVK) et notamment, des facteurs de la coagulation (II, VII, IX, et X), par « carboxylation » des résidus de l'acide aminé diacide (glutamates) de la prothrombine. Sous leurs formes dicarboxyliques (gamma-carboxyglutamates), ils chélagent fortement le Ca^{2+} , le facteur IV de la coagulation :



Drogues à anthracénosides (laxatifs anthracéniques)

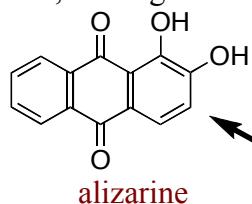
1- Généralités - définitions

Les anthraquinones (états d'oxydation de l'anthracène) :

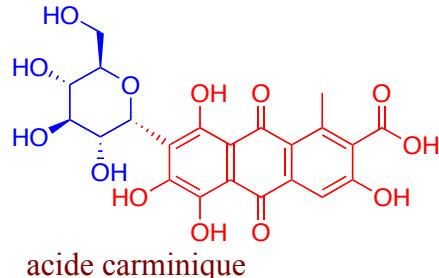


2- Répartition dans la nature

Angiospermes (hétérosides) : Rhamnacées, Fabacées, Polygonacées, Liliacées + Rubiacées (Garance, *Rubia tinctorium* : → alizarine, de biogenèse différente, voir p. 206) :



Animaux (insectes, hémiptères) : Kermès des teinturiers (*Kermococcus vermilio*), acide carminique (*Dactylopius coccus* = *Coccus cacti* = → rouge de cochenille "E 120").



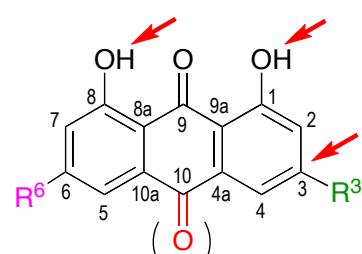
cochenilles (*Coccus cacti*)

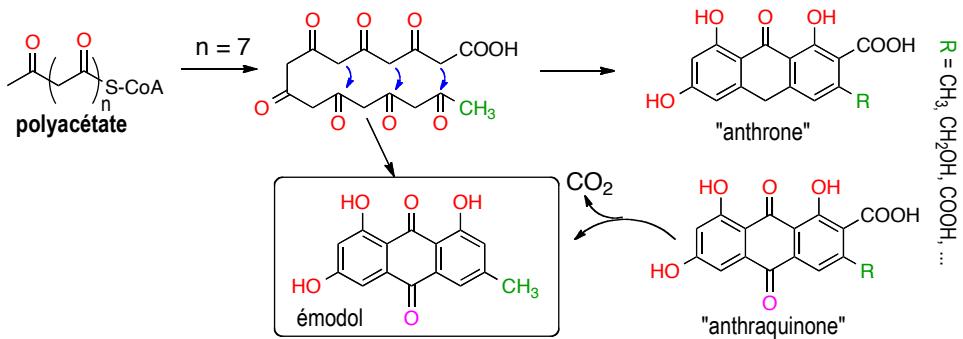
3- Biogenèse

3-1- voie des polyacétates

Voir page 201.

Dérivés toujours substitués en 3 par un reste carboné et en 1 et 8 par un OH

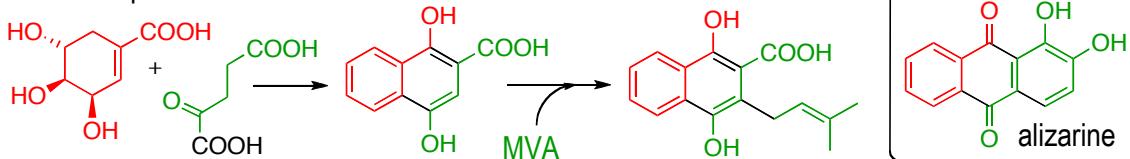




3-2- voie mixte de l'ac. shikimique

Colorants (alizarine) de la garance (*Rubia tinctorium*, Rubiacées).

ac. shikimique

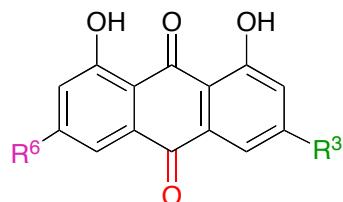


4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...)

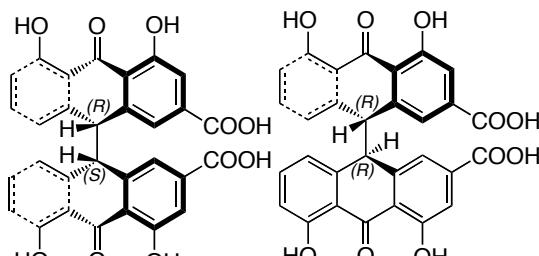
4-A- Formes libres = "génines"

a- principales générines monomères :

	R ³	R ⁶
chrysophanol (cascara)	CH ₃	H
émodol (bourdaine)	CH ₃	OH
aloe-émodol (cascara, sénés)	CH ₂ OH	H
rhéine (sénés)	COOH	H
physcion (rhubarbe)	CH ₃	OCH ₃



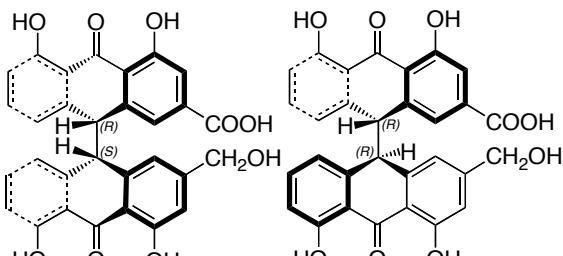
b- homodianthrones :



"cis" : B

sennidines A et B (2 rhéines)

c- hétérodianthrones :



"cis" : B

"trans" : A
(rhéine+aloe-émodol dianthrone)

4-B- Formes combinées = "hétérosides"

- O-hétérosides
- C-hétérosides
- O-hétérosides de C-hétérosides

4-C- Variations "plante fraîche - plante sèche". Conséquences

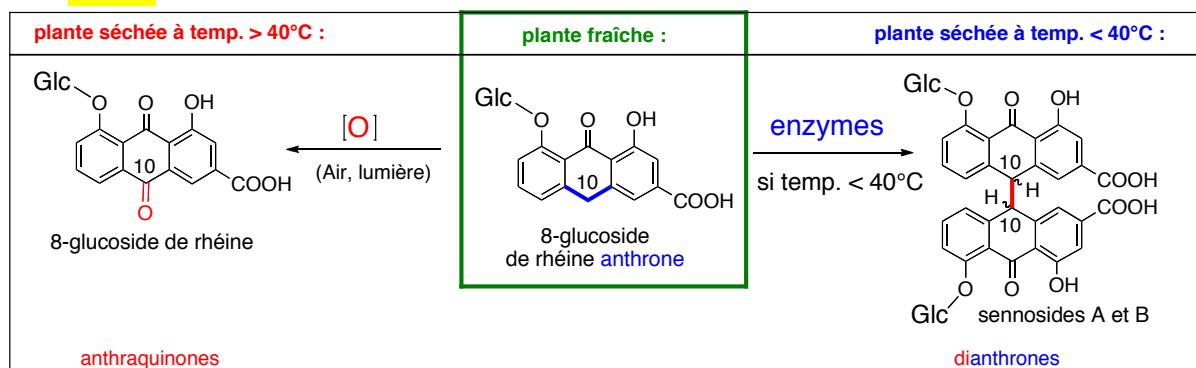
Pl. fraîche :

Majoritairement
Hétér. d'anthrones monomères
(formes **réduites**)

Plante sèche :

2 processus possibles : (formes **oxydées**)
oxydation C10 → hétér. d'antraquinones
oxydation enzymatique → hétér. de dianthrones

ex. : le séné :



5- Propriétés pharmacologiques

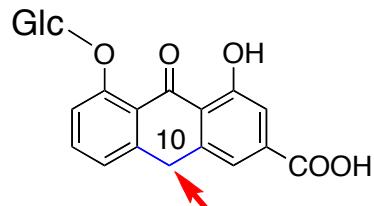
Laxatifs « **stimulants** ». Voir 5-C, métabolisme et 5-D.

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 dianthrones** ou **d'antraquinones + C-glucosides (position C10 « occupée »)**.



- anthrones ou hétérosides d'anthrones (**position C10 « libre »**) = **purgatifs drastiques** (violents), au niveau de l'intestin grêle → les drogues ne sont utilisées qu'**après stockage prolongé (1 an, mini)** ou après **traitement thermique** : oxydées en antraquinones (cas de la bourdaine).

- Les antraquinones **libres** sont ± inactives.

5-C- Métabolisme - Note.

- Génines anthrones : résorbées dans l'intestin grêle → effets indésirables.
- Anthracénosides (**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 antraquinones → **anthrones** ou **anthranols libres**, formés *in situ* (anthracénosides = « prodrogues » 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.

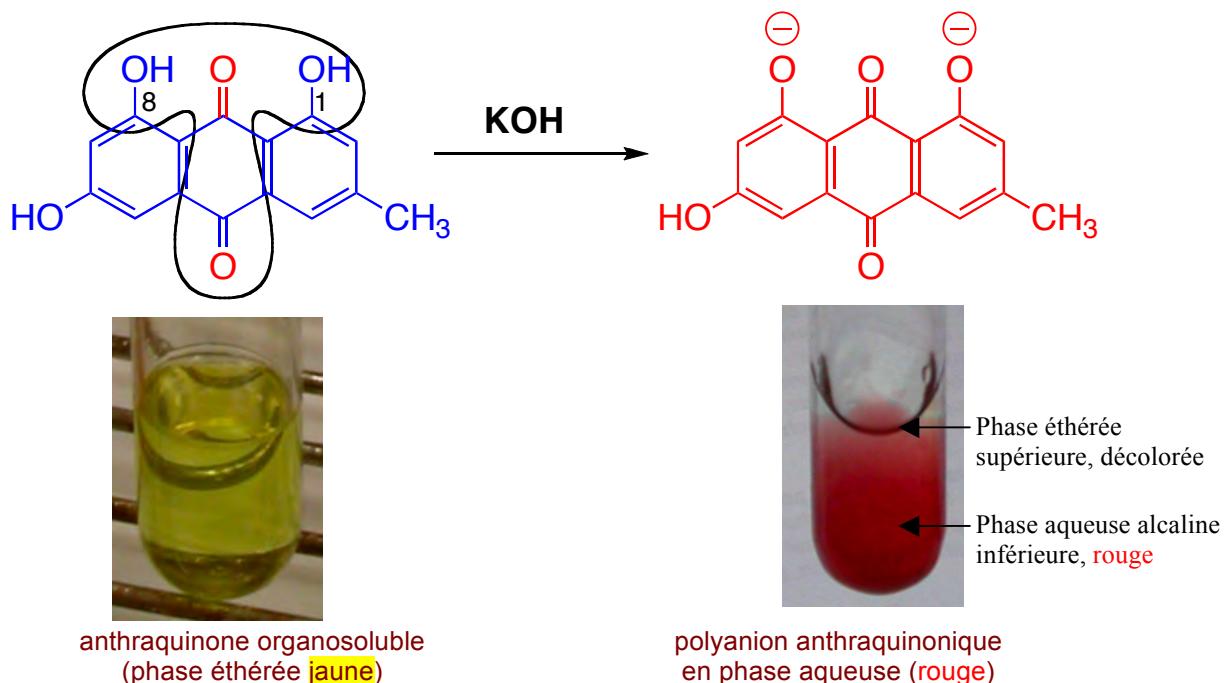
6-B- leurs hétérosides

- hydrosolubles et solubles dans mél. hydro-alcooliques.
- hydrolyse des *O*-hétérosides : milieu H^+
- hydrolyse des *C*-hétérosides ou dianthrones : acide oxydant (FeCl_3/H^+).

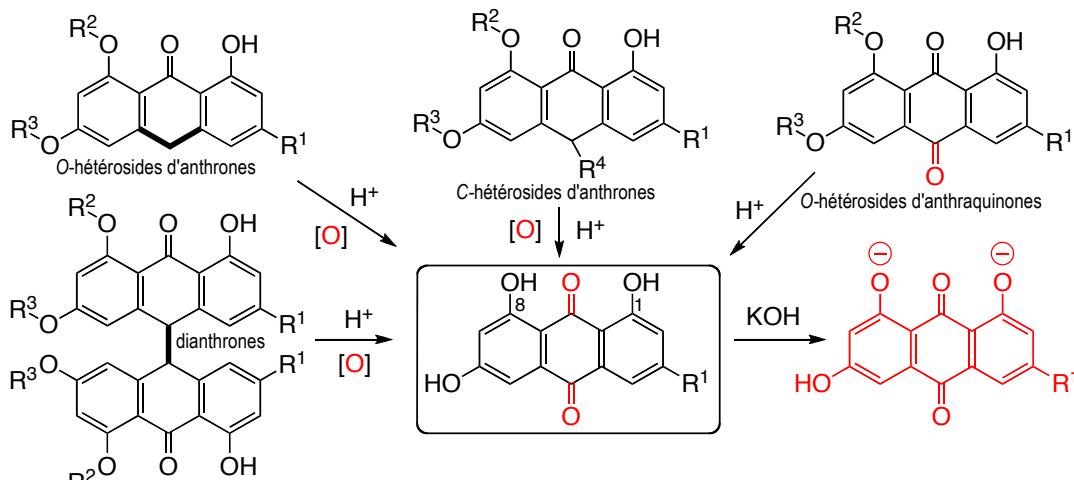
7- Caractérisation et dosage

7-A- Réactions colorées

- R. de Bornträger (KOH → col. rouge) : obligatoirement sur **anthraquinones libres** :

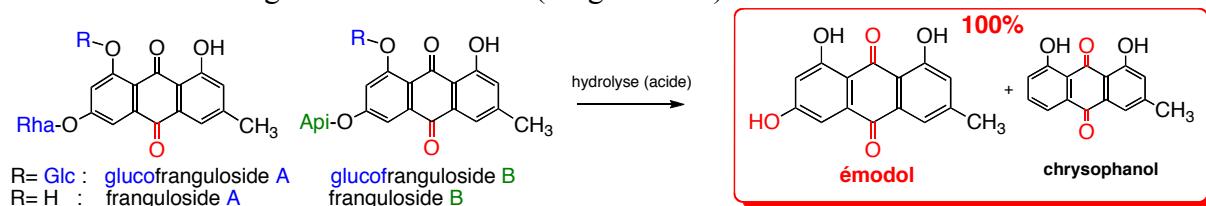


Pour avoir des anthraquinones libres → hydrolyse oxydante préalable. HCl ou mieux, HNO_3 , ou FeCl_3 , HCl :

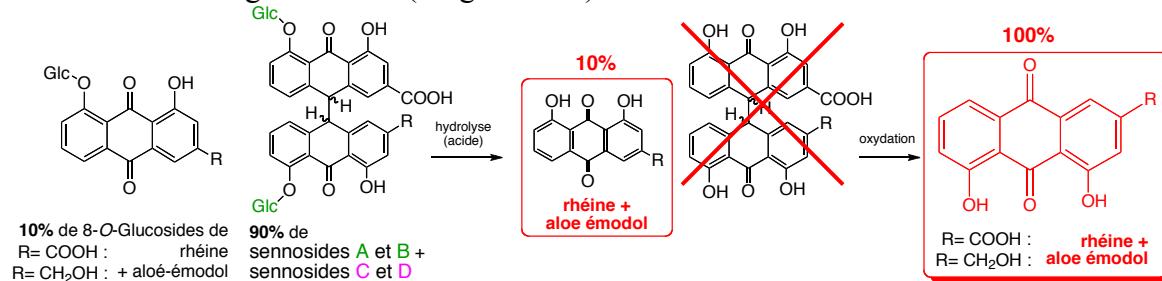


hydrolyses (HCl, H₂SO₄) ET oxydations (HNO₃ ou FeCl₃ + HCl) préalables impératives selon la nature des anthracénosides de la drogue analysée

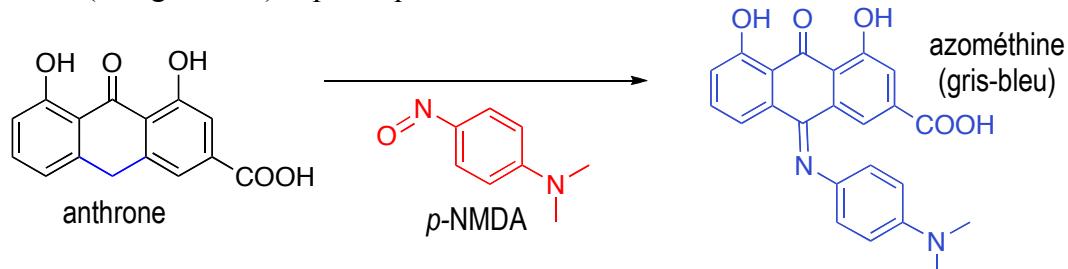
Réaction de Bornträger de la Bourdaine (drogue sèche) :



Réaction de Bornträger du Séné (drogue sèche) :

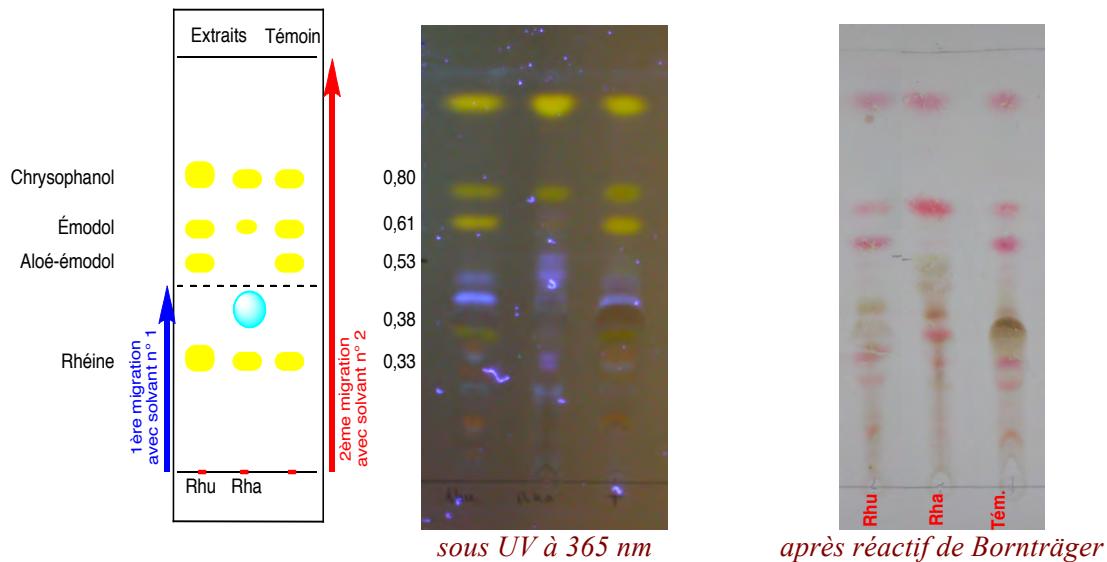


- Mg(OAc)₂ (→ col. rouge + forte) : spécifique des **1,8-dihydroxy-anthraquinones libres**.
- *p*-NDMA (col. gris-bleu) : spécifique des **anthrones libres**



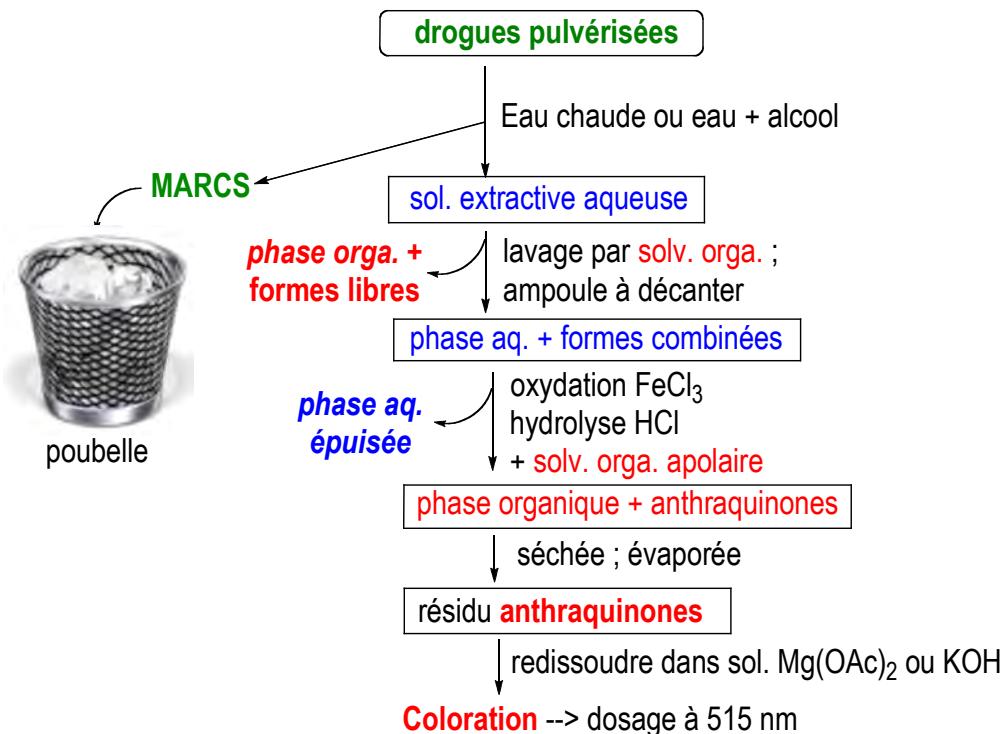
- R. de Schouteten = Na₂B₄O₇ (col. fluorescence jaune-verte en UV) : fonctionne avec les *C*-glucosides d'anthrones sans hydrolyse ni oxydation préalable.

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.
- dosage 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 des traitements de courte durée de la constipation occasionnelle d'origine organique ou fonctionnelle, liée à l'usage d'un médicament et non chronique. Pour préparer à des examens radiologiques ou après des interventions (hémorroïdectomie, pour maintenir les selles molles, par ex.).

Durée du traitement :

Ce traitement ne doit être pris que pendant une période courte (maximum **8 à 10 jours**). Les risques d'une utilisation prolongée sont une colite réactionnelle + diarrhées + douleurs abdominales = "**maladie des laxatifs**" (colopathie fonctionnelle). Elle s'accompagne d'une mélanose rectocolique et de perturbations hydro-électrolytiques avec **hypokaliémie** qui favorise les effets toxiques des digitaliques (→ surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG).

Également, le traitement prolongé engendre une situation de "dépendance" avec besoin régulier de laxatifs, la nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage.

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 des **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.

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., 8^{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 % 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.

Ne doit être utilisée qu'après un an de stockage, au moins (oxydation des glucofrangularosides et frangularosides). Il peut y avoir des falsifications par l'écorce de l'aulne, du saule, facilement décelée par les contrôles physicochimiques.

Bourdaine (extrait sec titré de), Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 07/2009:1214. Déf. : Extrait sec titré obtenu à partir de Bourdaine (0025). *Teneur* : **15,0 % à 30,0 % 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 % de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Composition chimique :

Constituants banals = tanins.

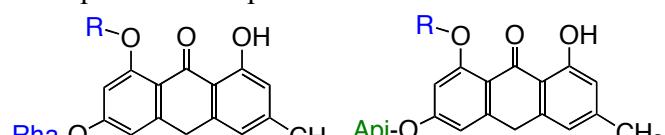
drogue fraîche :

Monomères : **glucofrangularosides**

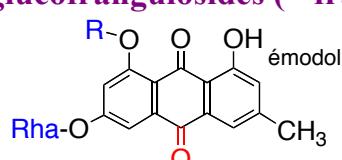
anthrones

drogue sèche :

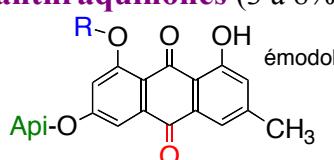
Monomères : **glucofrangulosides (= frangulines) anthraquinones** (3 à 8%)



R= Glc : glucofrangulose A glucofrangulose B
R= H : frangulose A frangulose B



R= Glc : glucofrangulose A (= glucofranguline A)
R= H : frangulose A (= franguline A)

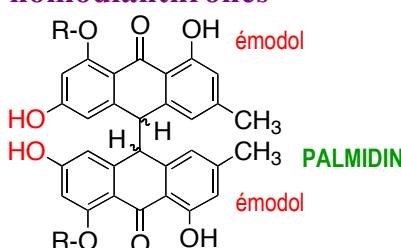


glucofrangulose B
frangulose B

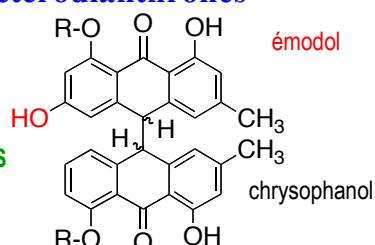
Majoritaires
Minoritaires

Dimères (dianthrone = palmidines) :

homodianthrone



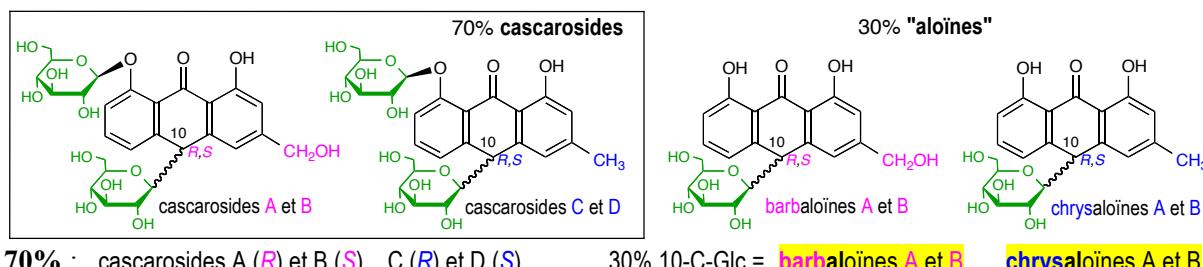
héterodianthrone



Essais : Microscope. CCM / témoins de glucofrangulosides. Vérifier l'absence d'anthrones (test au *p*-nitrosodiméthylaniline : **pas de couleur gris bleu**). Vérifier présence de glucosides d'anthraquinones par KOH : la tache la + importante doit être celle du **glc-franguloside**.

1-b- Cascara, Rhamnus purshianus D.C. (Frangula purshiana) (DC) A. Gray ex JC Cooper

La drogue = l'écorce desséchée de la tige et des branches, Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 04/2011:0105. Déf. : Ecorce séchée, entière ou fragmentée, de *Rhamnus purshiana* DC. (syn. *Frangula purshiana* (DC.) A.Gray). *Teneur* : au minimum 8,0 % d'hétérosides hydroxyanthracéniques, dont au minimum **60 % sont constitués par des cascarosides** (*O*-hétérosides de *C*-hétérosides), les 2 groupes étant exprimés en cascaroside A ($C_{27}H_{32}O_{14}$; M_r 580,5) (drogue desséchée). Le reste correspond aux « aloïnes » (barbaloïnes et chrysaloïnes) :



Extrait sec titré obtenu à partir de Cascara (0105) : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:1844. Déf. : *Teneur* : 90 % à 110 % de la teneur nominale en hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en cascaroside A ($C_{27}H_{32}O_{14}$; M_r 580,5), indiquée sur l'étiquette ; au minimum **60 % des hétérosides hydroxyanthracéniques sont des cascarosides**, exprimés en cascaroside A. La teneur nominale en hétérosides hydroxyanthracéniques est comprise entre **8,0 % et 25,0 % m/m** (extrait desséché).

Liste des médicaments contenant la SAM : Bourdaine et/ou Cascara

BOLDOFLORINE Tis sachet-dose constipation passagère B/30
DRAGEES FUCA cp enr
DRAGEES VEGETALES REX cp pellic

GRAINS DE VALS 12,5 mg cp enr Plq/20
MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA cp enr
YERBALAXA Plante tisane en sachet-dose Sach/10

Traitement de la constipation occasionnelle de l'adulte.

Le traitement doit être de courte durée (8 à 10 jours maximum).

2- Les Fabacées, Césalpiniacées

2-A- Séné de l'Inde (Séné de Tinnevelly), Cassia angustifolia Vahl.

Fruit de Séné de l'Inde ou de Tinnevelly : Ph. Eur., 8^{ème} Ed., 01/2008:0208, corrigé 6.0. Déf. : Fruit séché de *Cassia angustifolia* Vahl. *Teneur* : au **minimum 2,2 % d'hétérosides** hydroxyanthracéniques, exprimés en **sennoside B** ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).



séné de l'Inde (*Cassia angustifolia*)

2-B- Séné de Khartoum (Séné d'Alexandrie), *Cassia acutifolia* Del. (= *C. senna* L.)

Fruit de Séné de Khartoum ou d'Alexandrie (gousses) : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., **01/2008:0207**, corrigé 6.0. Déf. : Fruit séché de *Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delile).

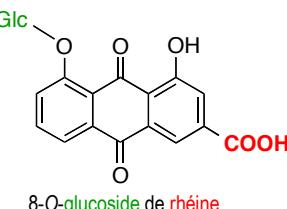
Teneur : minimum **3,4 %** d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en **sennoside B** ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).

Folioles séchées de *Cassia* : Ph. Eur., 8^{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 Tinnevelly, ou mélange des 2 espèces.

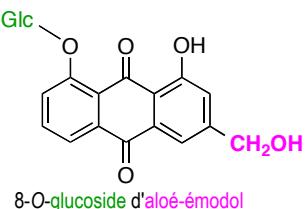
Teneur : minimum **2,5 %** d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en **sennoside B** ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).

2 à 5% de SAM dans la drogue sèche = folioles et/ou gousses (odeur faible mais caractéristique).

- 10% de 8-O-Glc de rhéine



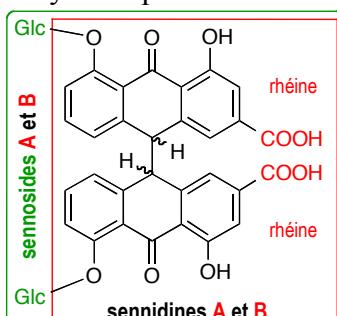
- et d'aloé-émadol



Ces glucosides d'antraquinones sont formés majoritairement lors du séchage à une temp. > 40°C (oxyd. chimique)

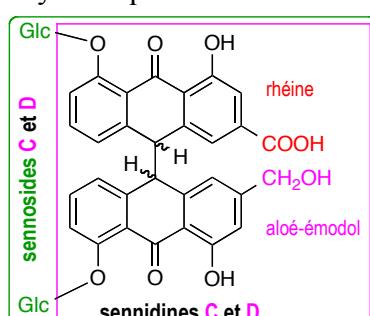
- 80 à 90% d'hétérosides de dianthrones :

symétriques :



majoritaires

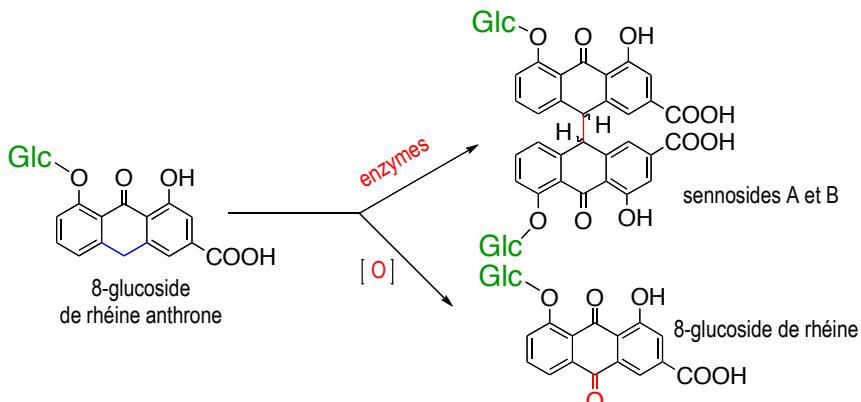
dissymétriques :



jusqu'à **40%** dans folioles

Kisa a découvert (1981) que le Sénnoïde C potentialise 1,6 fois l'activité purgative du Sénnoïde A, quand il est présent à raison d'au moins **20% du mélange**. Ceci explique la plus grande activité biologique des folioles par rapport aux gousses.

Ces dianthrones sont formées lors d'une oxyd. enzymat. par séchage à une temp. < 40°C (voir plus haut) :



Mécanismes de transformation des SAM, au séchage thermique ou à la conservation.

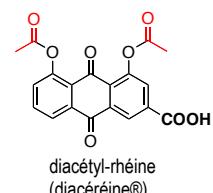
Liste des médicaments contenant la SAM : Séné

AGIOLAX glé
ARKOGEULES SENE gél
BOLDOFLORINE 1 CONSTIPATION PASSAGERE tis en sach-dose
BOLDOFLORINE cp pellic
GRAINS DE VALS 12,5 mg cp enr
GRAINS DE VALS cp pellic
HERBESAN tis sachet-dose
IDEOLAXYL cp pellic

MEDIFLOR CONTRE LA CONSTIPATION
PASSAGERE N° 7 tis
MODANE cp enr
~~MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA~~ cp enr
PURSENНИDE 20 mg Cpr enr 1Plq/20
TISANE PROVENCALE N° 1 tis en sach
X-PREP pdre p sol buv
YERBALAXA tis en sach

Les purgatifs les plus utilisés (surtout les folioles). Entrent dans la composition du « lavement purgatif ». Doses usuelles laxatives : 3 à 5 g de poudre / j, pour un adulte.
25 mg / j de sennosides A et B, « sels calciques ».

Un dérivé hémisynthétique de la rhéine, le diacétate de rhéine, diacéréine (DCI), est utilisé dans le traitement symptomatique à effet différé de l'**arthrose de la hanche et du genou**.



Liste des médicaments contenant la SAM : diacéréine (DCI)

ART 50 mg Gél B/30 (référent)
DIACEREINE BIOGARAN 50 mg gél
DIACEREINE CRISTERS 50 mg gél
DIACEREINE EG 50 mg gél
DIACEREINE MYLAN 50 mg gél
DIACEREINE ZENTIVA 50 mg gél
ZONDAR 50 mg Gél Plq/30 (référent)

Le traitement avec la diacéréine est déconseillé chez les patients atteints de coxarthrose à destruction rapide, car ils sont susceptibles de présenter une réponse plus faible à ce médicament.

3- Les Xanthorhoéacées (ex Liliacées)

3-A- Aloès du Cap, *Aloe ferox Miller*

Ph. Eur., 8^{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 % de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloïne



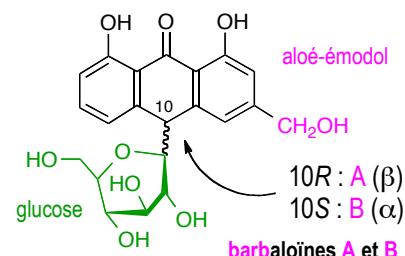
(C₂₁H₂₂O₉; M_r 418,4) (drogue desséchée).

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., 8^{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 %** de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en **barbaloïne** (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 %.



Extrait sec titré d'Aloès : Ph. Eur., 8^{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 % à 21,0 % 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.

Liste des médicaments contenant la SAM : Aloès

CONTRE-COUPS DE L'ABBE PERDRIGEON sol p appl cut
IDEOLAXYL cp pellic

TONILAX cp enr

Traitements de courte durée de la constipation occasionnelle de l'adulte

4- Les Polygonacées

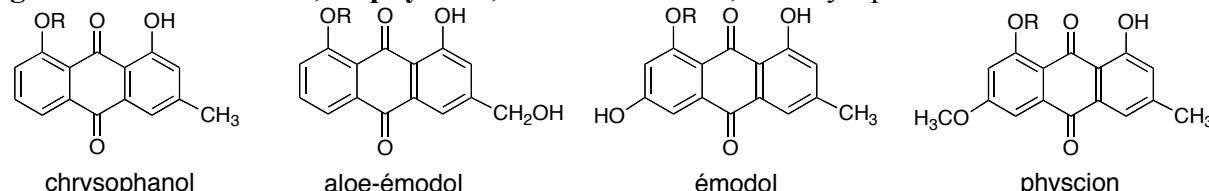
4-A- Rhubarbe de Chine, *Rheum officinale* H.Bn., *Rheum palmatum* L.

Rhubarbe : Ph. Eur., 8^{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 % de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en rhéine** (C₁₅H₈O₆, M_r 284,2), calculé par rapport à la drogue desséchée.

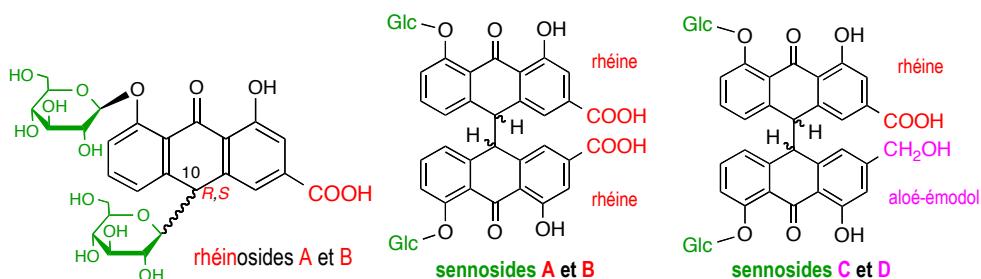
drogue sèche :

Le rhizome renferme **8 à 10% de SAM** : **glucosides d'antraquinones (3/4) + hétérodianthrones (1/4)**.

Les constituants majoritaires (60-80%) sont des O-hétérosides d'**antraquinones** : **glucosides de l'émadol, du physcion, de l'aloë-émadol, 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** (/drogue desséchée).

Liste des médicaments contenant la SAM : Rhubarbe

DEPURATUM gél

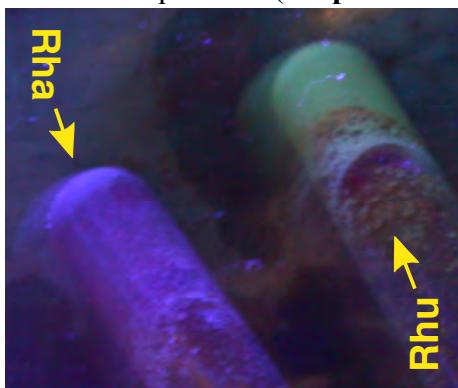
Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.

4-B- **Rhapontics, Rheum compactum L. et Rheum rhabonticum L.**

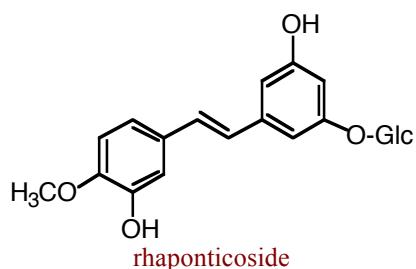
N'a qu'un usage en pharmacie vétérinaire. La Rhu ne doit pas être falsifiée par ce rhabontic. Comparaison des 2 rhubarbes par fluorescence : observation sous lumière Ultraviolette :

Les extraits **sulfuriques** « **Rhu** » (Rhubarbe officinale) et « **Rha** » (Rhabontic), placés chacun dans un tube à essais :

- « **Rhu** » ne doit pas avoir de fluorescence bleue.
- « **Rha** » présente une fluorescence bleue « sombre » qui masque la « fluorescence » jaune des anthraquinones (**rhabonticoside**).



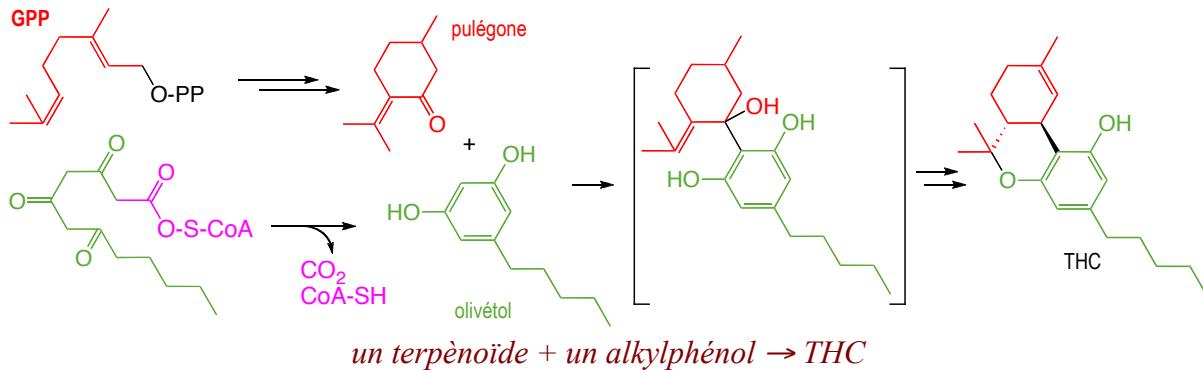
comparaison des extraits des 2 rhubarbes par fluorescence à 365 nm



Drogues à orcinols et phloroglucinols

Généralités, biogenèse

Origine mixte : terpénoïdes + polyphénol : tétrahydrocannabinol (= THC, voir p. 227 et 201).



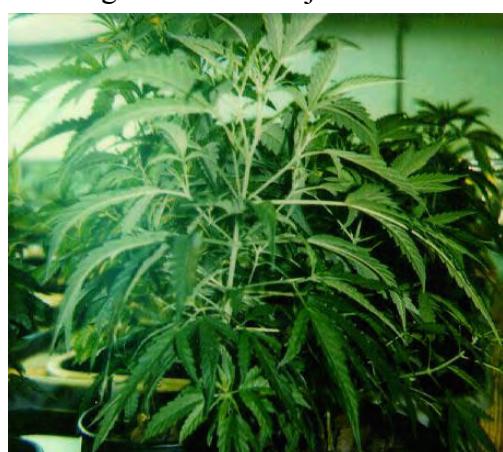
Monographies des Drogues à orcinols et phloroglucinols

1- Chanvre indien, *Cannabis sativa L.* Cannabacées

Plante utilisée comme analgésique depuis fort longtemps (méd. Ayurvédiques, chinoises). Introduites en Europe au XIXème siècle (soldats anglais et français). D'abord consommé sous forme de confiture épaisse (« dawamesk »), la médecine tentera de l'utiliser comme antalgique (migraines, névralgies, ...), les convulsions, spasmes et épilepsie. Très mauvaise conservation des préparations et résultats inconstants conjointement à l'apparition d'analgésiques et hypnotiques de synthèse → abandonnée puis retirée des principales pharmacopées durant 1^{ère} partie du 20^{ème} siècle.

Interdit en F. en 1958 ... produit illicite le plus consommé : un demi million de Fr. / tous les jours. Résine ← Maroc, herbe ← Hollande, Belgique, ou cultures personnelles ... le long des autoroutes ! Problème de société → nombreux travaux (des milliers de citations sur PubMed), pour mieux connaître l'impact d'une consommation récurrente ou épisodique sur la santé. Effets immédiats sont connus (visibles), mais ceux à long terme font toujours débat !

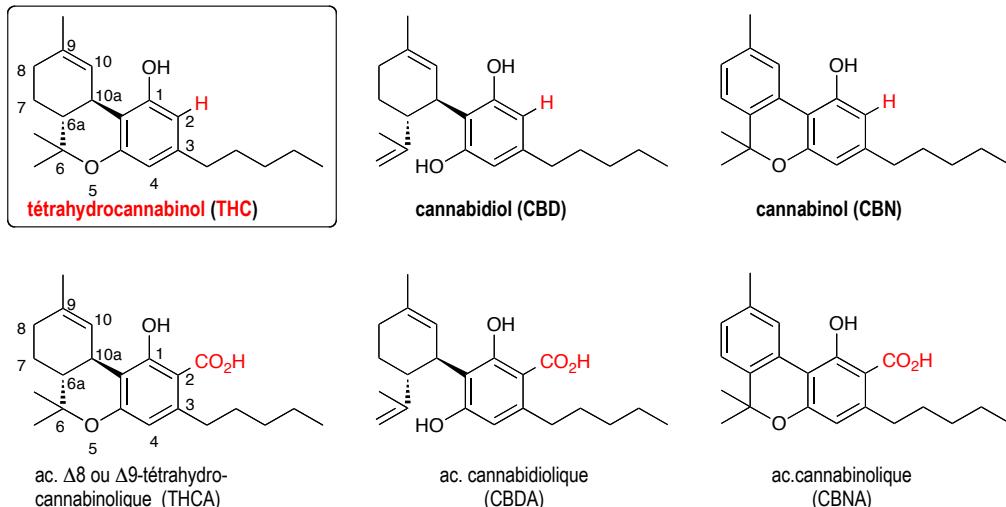
Herbe dioïque. Les feuilles changent d'allure selon leur point d'insertion sur la tige. Opposées et penta à hepta-lobées à la base, alternes et simples à tri-segmentée au sommet. Les segments sont toujours, dentés et lancéolés. Les fleurs mâles sont en pannicules, les femelles en cymes compactes, avec nombreuses bractées foliacées. Le fruit est un akène (assez petit = « grain de chênevis »). Poils sécréteurs à pied pluricellulaire et à tête globuleuse à 8 à 16-cellules, nombreux sur les bractées femelles.



plant de chanvre indien en pot

SAM :

- | | | |
|--|----------------------------|--------------------------|
| ⊗8 ou ⊗9-tétrahydrocannabinol (THC) | cannabidiol (CBD) | cannabinol (CBN) |
| ac. ⊗8 ou ⊗9-tétrahydrocannabinolique (THCA) | ac. cannabidiolique (CBDA) | ac.cannabinolique (CBNA) |



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)

Chanvres à "drogue" et terminologies :

- marijuana (2-6% en THC) = kif, herbe, shit, 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-dioxanne (17:3).

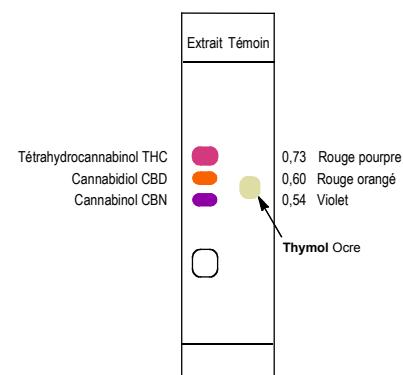
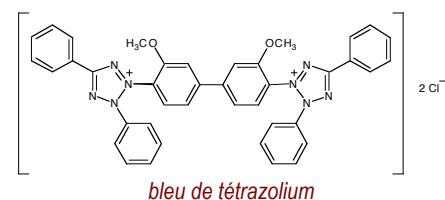
Révélation :

- 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.

On peut ainsi déterminer le type de chanvre.



Chromatographie du chanvre indien

Retenir que :

les principes « actifs » (le THC) du chanvre indien ne sont pas des alcaloïdes (!) mais des

« orcinols ».

- il existe différents « types » de chanvre selon la proportion de THC

Chanvre à fibres et chanvre à résine, types :

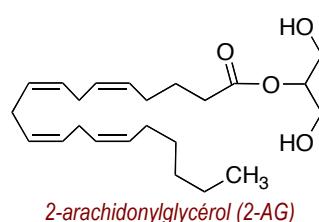
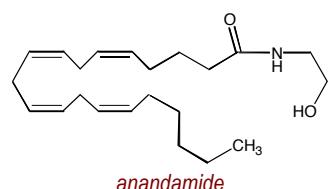
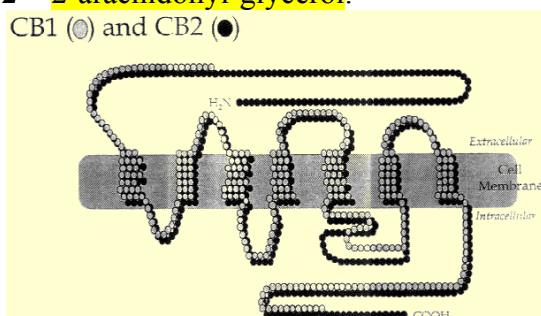
- à drogue : THC > 1% , pas de CBD
- à fibres : < 0,1% THC et >> CBD
- intermédiaire : forte teneurs en CBD et THC (méditerranéen)

- qu'il est possible de réaliser « à l'officine » un test simple (analyse en ccm, en prenant comme référence le thymol) pour trancher entre 2 variétés de chanvre !

Les travaux récents sur cette drogue végétale ont permis de découvrir 2 récepteurs du THC (à l'anandamide) = **CB1** et au (2-arachidonoyl-glycérol) = **CB2**.

Récepteurs du THC ($\otimes 8$ ou $\otimes 9$ -tétrahydrocannabinol) :

Le ligand naturel de **CB1** = l'**anandamide**
 et du **CB2** = **2-arachidonoyl-glycérol**.



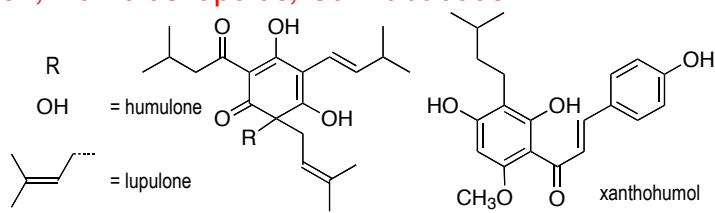
L'efficacité de dérivés du cannabis a été analysée dans la **douleur** : la douleur aiguë postopératoire, la douleur chronique non-cancéreuse et la **douleur cancéreuse**. Les résultats montrent que les dérivés du cannabis, administrés par voie intramusculaire ou orale, sont plus efficaces qu'un placebo **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. Étant 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

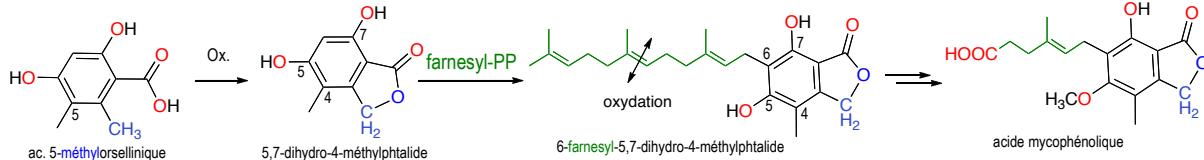
Houblon, Humulus lupulus, Cannabacées



Drogues à dérivés des acides orselliniques (mycotoxines)

Généralités, biogenèse

Origine mixte : **terpénoïdes** (farnésyl) + polyacétate (ac. orsellinique) (voir p. 227 et p. 201).



Couplage d'un acide 2,4-dihydroxy-6-méthylbenzoïque (ac. orsellinique) à un terpénoïde (farnésyl) → mycotoxine (ac. mycophénolique)

Monographie des Drogues à dérivés des acides orselliniques (mycotoxines)

Penicillium stoloniferum ou P. echinulatum, Trichocomacées

L'**acide mycophénolique** est une toxine produite par bon nombre d'espèces de *Penicillium* et certains *Aspergillus*. Industriellement, il est produit par *P. stoloniferum* ou *echinulatum*.

Mycophénolate mofétil® : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2008:1700. Déf. : (4E)-6-(4-Hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle ($C_{23}H_{31}NO_7$; M_r 433,5).

Aspect : poudre cristalline blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau.

C'est un **inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH)**, une enzyme-clé de la **synthèse de la guanosine**, donc, **inhibiteur de la synthèse de novo de purine**, nécessaire à la croissance des cellules de l'immunité, lymphocytes B et T (les autres cellules possèdent une voie de « recyclage » pour cette purine et échappent donc à cette inhibition).

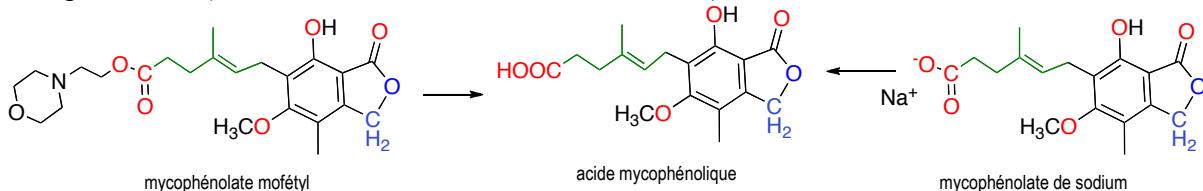
Liste des médicaments contenant la SAM : acide mycophénolique

CELLCEPT 1 g/5 ml pdre p susp buv	MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg cp pellic
CELLCEPT 250 mg gél	MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 250 mg gél
CELLCEPT 250 mg gél [ADP1]	MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 500 mg cp pellic
CELLCEPT 500 mg cp	MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic
CELLCEPT 500 mg cp [ADP1]	MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg gél
CELLCEPT 500 mg pdre p sol diluer p perf	MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg cp pellic
MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 250 mg gél	MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 mg gél
MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 500 mg cp pellic	MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 mg cp pellic
MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW 250 mg gél	MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 250 mg gél
MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW 500 mg cp pellic	MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 500 mg cp pellic
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg gél	MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 250 mg gél
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg cp pellic	MYFORTIC 180 mg Cpr gastro-rés 12Plaq/10
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gél	MYFORTIC 360 mg Cpr gastro-rés 12Plaq/10

Mis au point par Roche, le médicament référent, CellCept®, fut approuvé par la FDA en 1995.

L'acide mycophénolique (c'est la substance active immunosupresseur) et son ester pro-

médicament (morpholinoéthyl : Mofétil®) ou son sel (Na⁺ : Myfortic®, Novartis), sont des **immunosuppresseurs utilisés pour prévenir le rejet aigu du greffon**, en cas de transplantation (notamment, du rein, du cœur et du foie).



Le but étant d'empêcher ou de freiner les réactions indésirables de rejet (« host *versus* graft disease ») ou les réactions du greffon contre l'hôte (« graft *versus* host disease »).

Sont aussi utilisés pour cette fonction : les corticostéroïdes (qui agissent très tôt dans la réponse immunitaire), l'azathioprine, la ciclosporine, ou les macrolides lactones fongiques (tacrolimus (Prograf®), sirolimus (Rapamycine®) et son dérivé hémisynthétique évérolimus (Affinitor®)). Les immunoglobulines antilymphocytes, le basiliximab, sont utilisés en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux immunosuppresseurs classiques).

La plupart des antitumoraux ont un tel effet immunosuppresseur, mais sont réservés à l'oncologie, du fait de leurs effets indésirables (cytotoxiques).

Les immunosuppresseurs sont des médicaments avec une marge thérapeutique étroite.

Les indications de l'ac. mycophénolique mofetil® s'étendent maintenant aux maladies auto-immunes telles que la thrombocytopénie immune (TPI), le lupus érythémateux disséminé (LED), la sclérodermie systémique (ScS), avec un certain succès.

Contre-indications :

Grossesse.

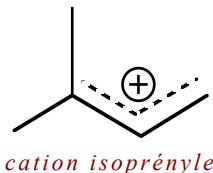
Vaccination par des vaccins vivants.

Effets indésirables : sont fréquents, moindre résistance aux infections, et parfois très graves : cancers (lymphomes non-Hodgkinien, peau), dans les traitements au long cours.

Drogues à Terpénoïdes

1- Généralités

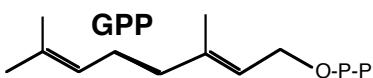
L'unité biogénétique (l'isoprène), à la base des structures terpéniques de ce chapitre, se retrouve dans de très nombreuses autres familles de molécules naturelles. Elle existe sous forme d'une entité électrophile très réactive, le « cation isoprényle ». Celui-ci subit les attaques de toutes sortes de nucléophiles dans des réactions dites de « prénylation ». Dans le cas de biogenèses « mixtes », les nucléophiles sont des noyaux aromatiques, polyphénoliques, par exemple, → coumarines et isoflavones prénylées, biogenèse des anthraquinones des Rubiacées, d'une tryptamine → alc. *indoloisopréniques* de l'ergot,



cation isoprényle

2- Les principaux types de terpénoïdes

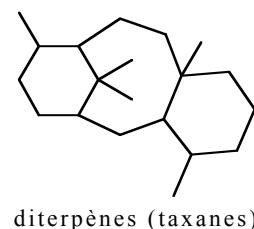
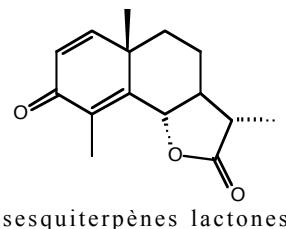
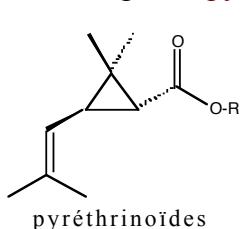
Monoterpènes réguliers et sesquiterpènes (GPP+FPP):



- Les drogues à huiles essentielles.
- Les drogues à oléorésines.
- Les drogues à iridoïdes.

Monoterpènes irréguliers (GPP):

- Les drogues à pyréthrinoïdes.



diterpènes (taxanes)

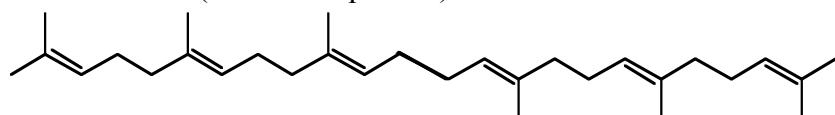
Sesquiterpènes (FPP):

- 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- État Naturel

2-A- répartition

H. E. exclusives des Spermaphytes. Plus particulièrement abondantes dans les familles des :

- Conifères,
- Myrtacées,
- Lauracées,
- Astéracées (ex Composées).
- Lamiacées (ex Labiées),
- Apiacées (ex Ombellifères),
- Rutacées et

2-B- localisation

Tous les organes. Variations selon ceux-ci :

- fleurs : E. de Néroli bigarade
- feuilles : E. de petit grain bigarade
- zeste : E. de Curaçao bigarade

Structures histologiques :

- cellules à E. : Lauracées
- poils sécréteurs : Pelargonium (stipité) ; Lamiacées (ex Labiées) (sessile)
- poche sécrétrice : schizogène (Myrtacées), schizolysigène (Rutacées)
- canaux sécréteurs : Térébinthacées, Apiacées (ex Ombellifères), Astéracées (ex Composées)

3- Fonction (rôle) des huiles essentielles dans la plante

Volatilité + caractère odorant : éléments de communication chimique (pollinisation entomophile).

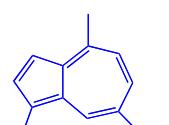
Moyen de défense contre prédateurs (micro-organismes, champignons, insectes, herbivores).
Rôle télétoxique (sur la germination des autres plantes).

Ces actions sont toutes favorisées par la localisation « périphérique » des éléments sécréteurs.

4- Propriétés physiques des huiles essentielles

Liquides à T° ordinaire. Entraînables par vapeur d'eau.

Très rarement colorées (sauf azulènes). Densité < H₂O (sauf girofle, cannelle).



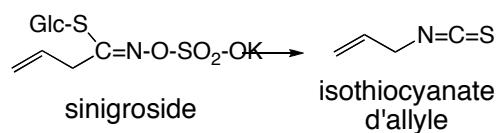
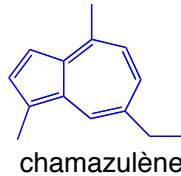
Indice réfraction élevé. Présence d'un pouvoir rotatoire.

Solubles dans alcools, éther, solv. organiques : liposolubles. Peuvent conférer leur odeur à l'eau (→ eaux dist. aromat.).

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 glugosynolate : sinigroside).

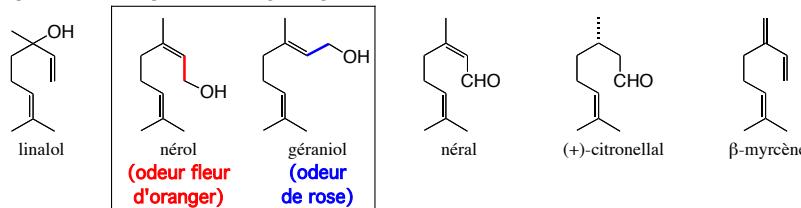


Mélanges complexes très variables de constituants provenant de deux séries biogénétiques : mévalonates (terpéniques) et shikimates (phénylpropane, « aromatiques »).

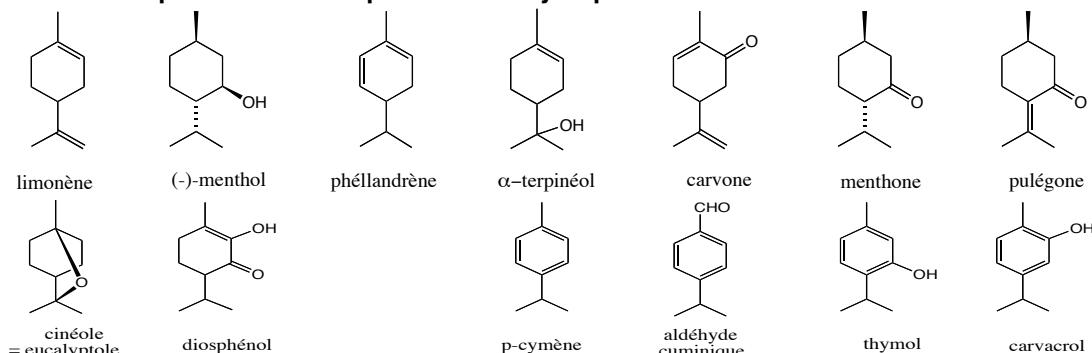
5-A- Série terpéniique issue du mévalonate

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.

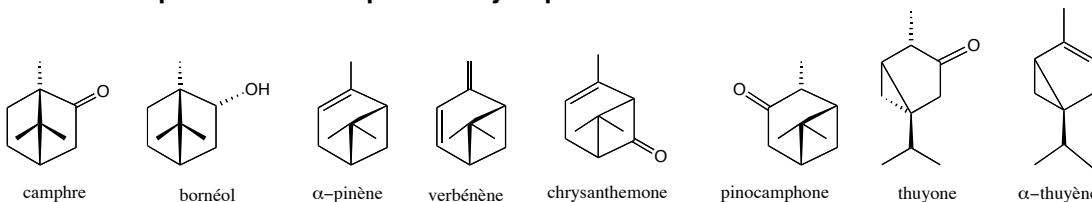
5-A-1- Exemples de terpènes acycliques



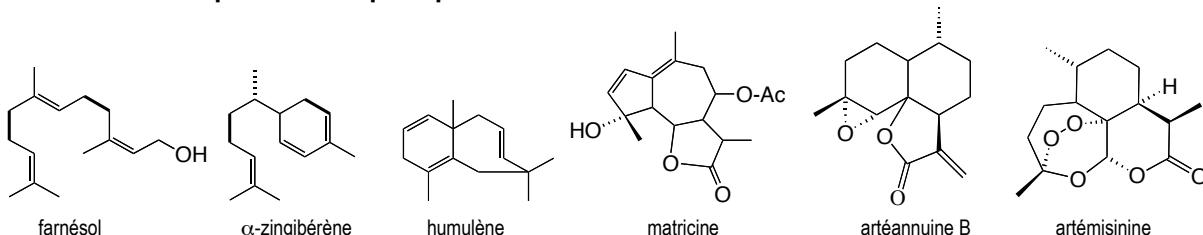
5-A-2- Exemples de monoterpènes monocycliques



5-A-3- Exemples de monoterpènes bicycliques



5-A-4- Exemples de sesquiterpènes

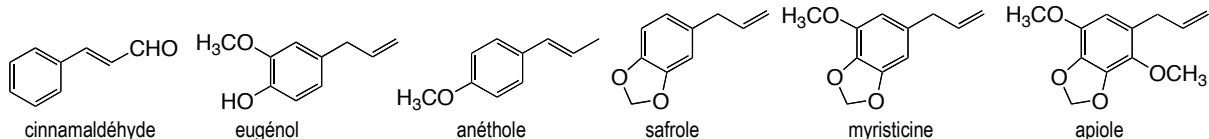


Composés des fractions « lourdes ». Les azulènes, instables, sont "anti-inflammatoires".

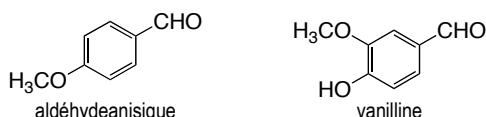
5-B. Série aromatique issue du shikimate

5-B-1- Exemples de composés en C6-C3

Responsables des caractères organoleptiques des essences.



5-B-2- Exemples de composés en C6-C1



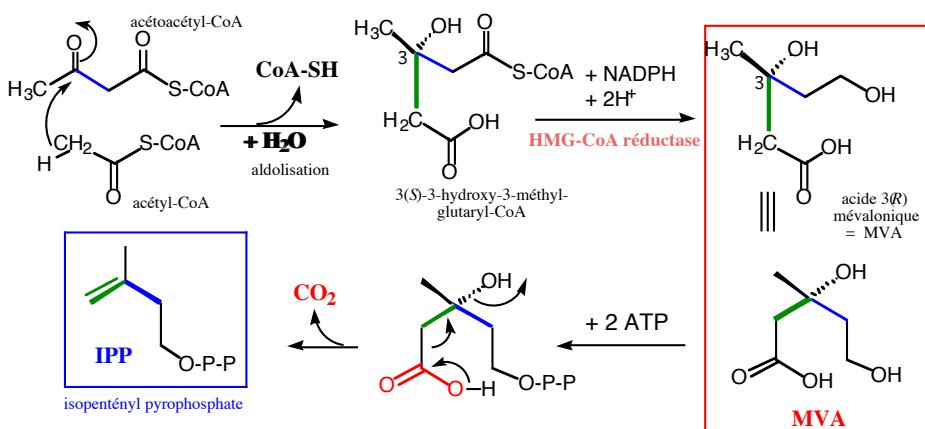
5-C- Biogenèse de la série terpénique

Deux étapes essentielles

- Formation de « l'isoprène activé »
- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 = prénylation

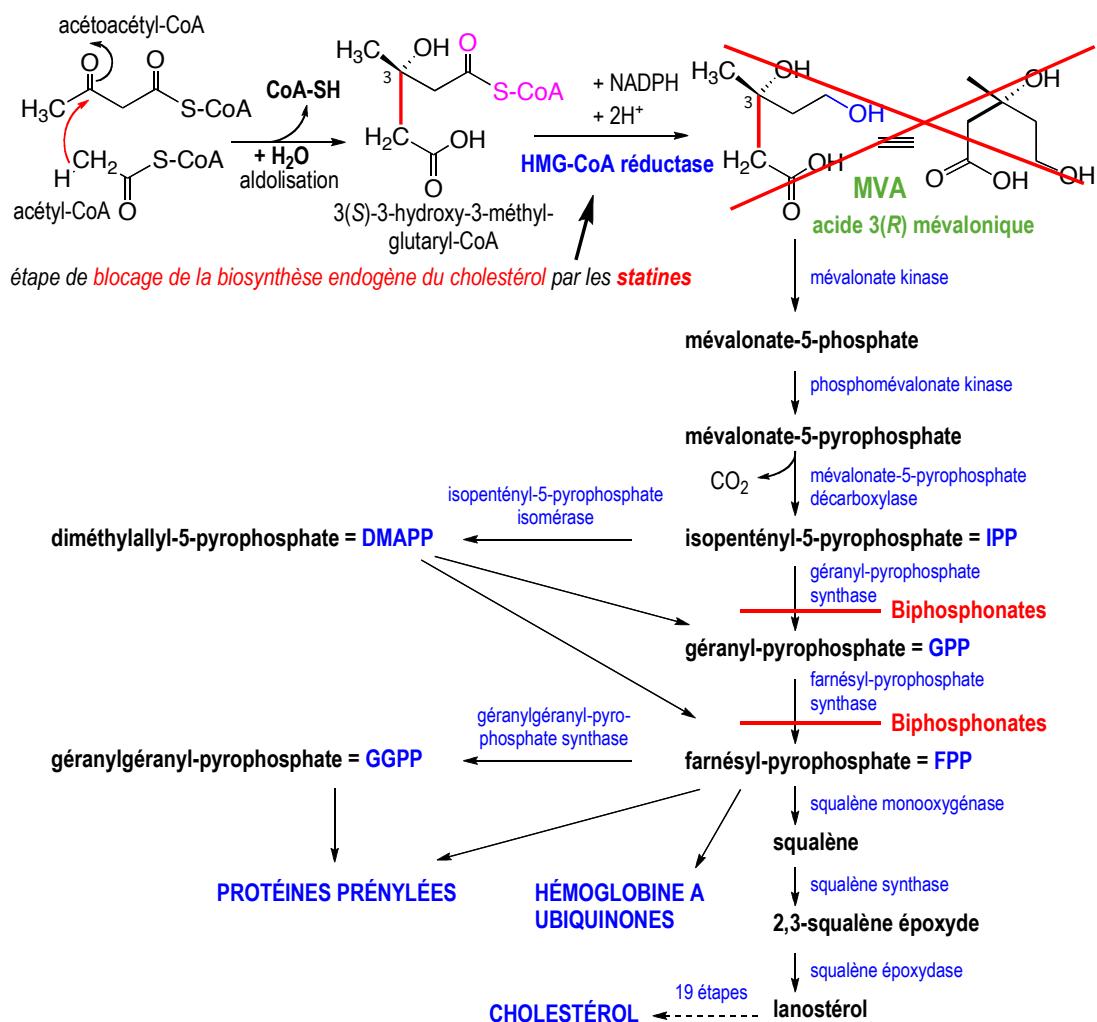
5-C-1. Formation de l'isoprène "activé"

5-C-1-a- Voie du mévalonate

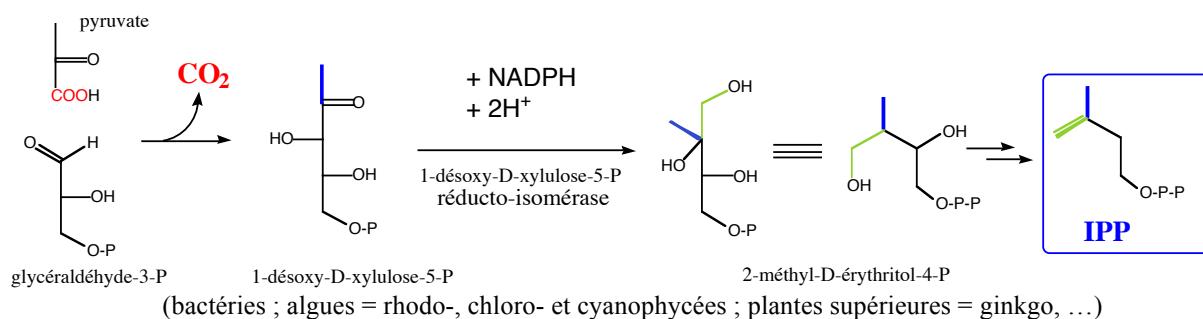


(bactéries ; algues ; plantes supérieures ; animaux)

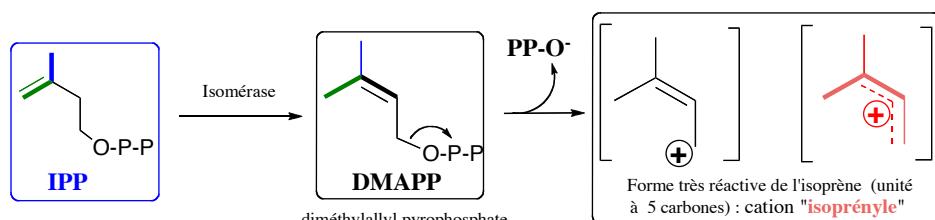
Cette biogenèse est l'occasion pour tout pharmacien de se rappeler à quelle étape stratégique, les hypocholestérolémiants (statines, ...) bloquent l'élaboration du cholestérol endogène (cellule hépatique) chez l'homme (puisque c'est par cette même voie que la cellule animale le synthétise !).



5-C-1-b- Autre voie "non-mevalonate pathway"

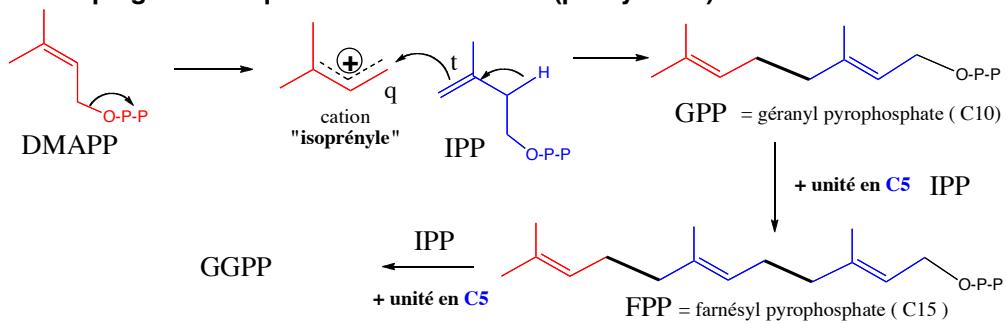


5-C-1-c- Ionisation en « isoprène activé »



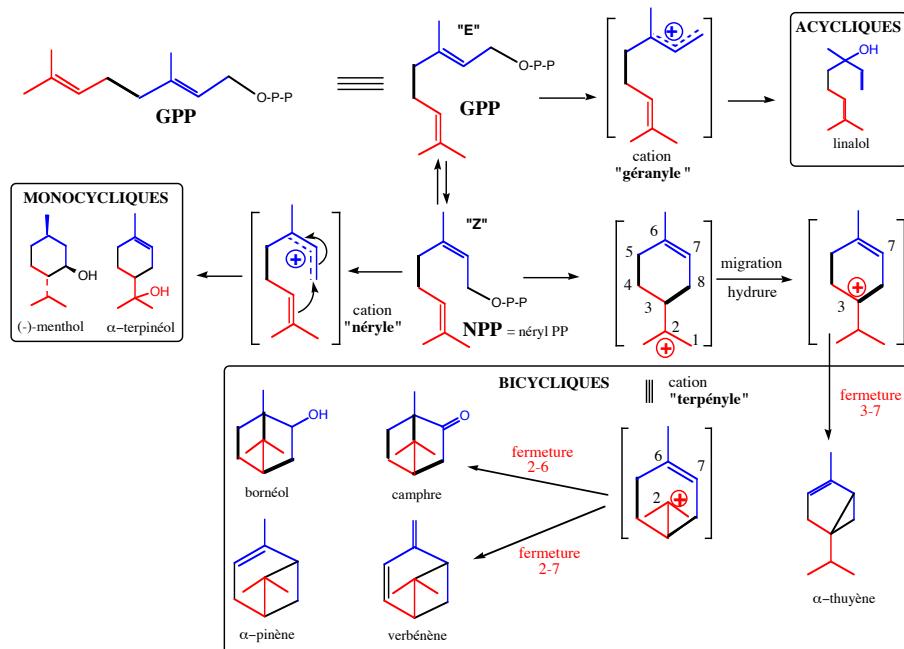
Voir biosynthèse des alc. indoloisopréniques de l'ergot p. 111, de la garance p. 206.

5-C-2- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 (prénylation)

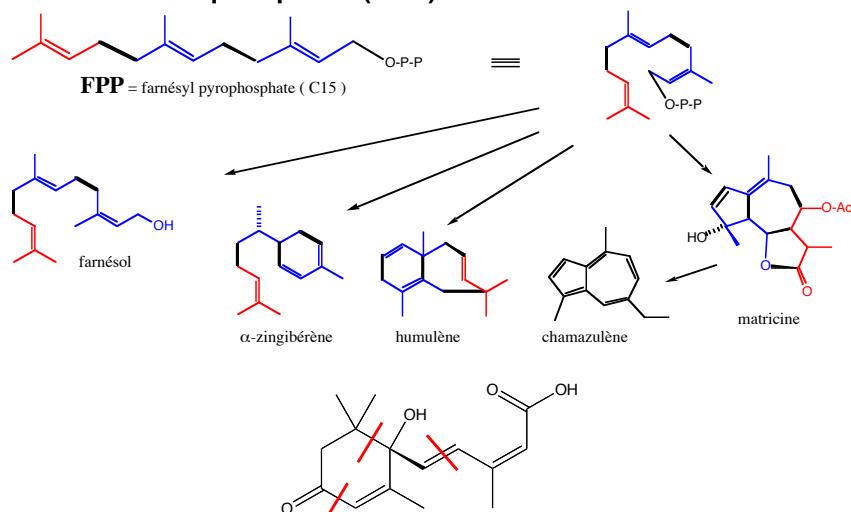


5-C-3 Formation des terpènes (C-10)

- Acycliques, monocycliques, bicycliques



5-C-4- Formation des sesquiterpènes (C-15)

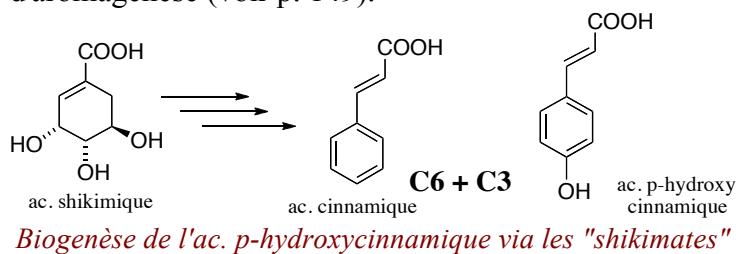


Ac. abscissique (phytohormone, intervenant dans la régulation de la dormance, de la germination et la fermeture des stomates chez les plantes)

Des travaux italiens (PNAS, 2007) : « *Abscisic acid is an endogenous cytokine in human granulocytes with cyclic ADP-ribose as second messenger* » : 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- Biogénèse de la série aromatique (aromagenèse)

Série du phénylpropane (shikimates) : formation de l'acide *parahydroxycinnamique* (*via* l'ac. shikimique) : voie d'aromagenèse (voir p. 149).



5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles

Les HE sont très complexes. On trouve cependant certaines constantes générales :

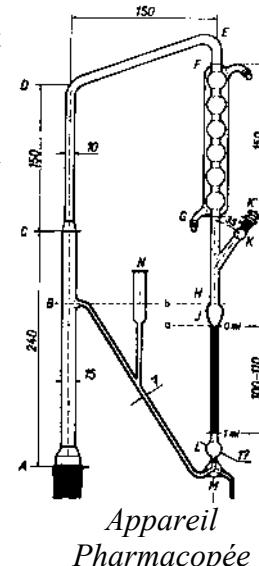
- La plupart des constituants sont « terpéniques : seules quelques essences (cannelle, giroflier) renferment des « aromatiques » en majorité.
 - Parmi les nombreux constituants (plus de 100 !), l'un d'eux domine : ex : l'essence d'anis = jusqu'à 95% d'anéthol. Il sert pour le contrôle en CPG.
 - Pour une même espèce végétale, des variations chimiques importantes : 6 races spontanées de thym en France, en fonction du composé majoritaire :
 - thymol,
 - carvacrol,
 - géraniol,
 - linalol,
 - terpinol et
 - thuyanol.
 d'où l'importance de respecter « 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 au cours du nycthémère : 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

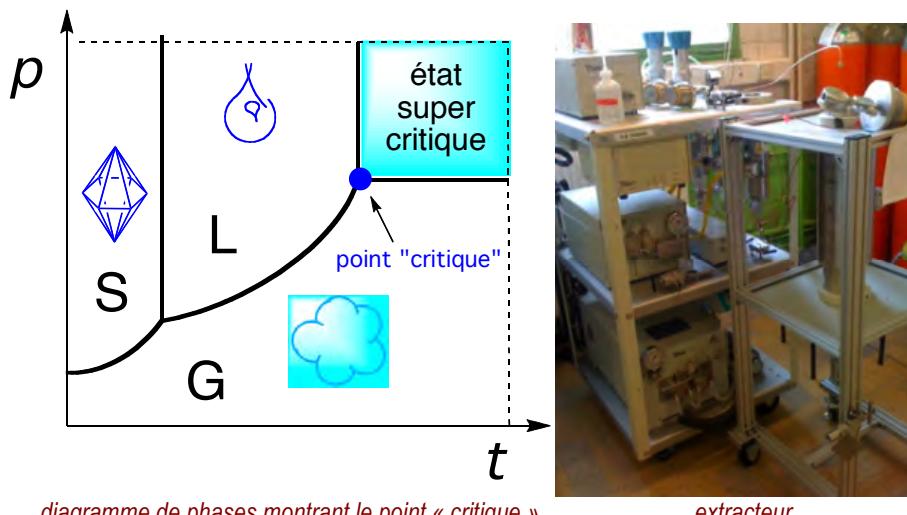
- Voir ci-contre l'appareil pour la détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales.

6-B- Expression à froid



6-C- Autres méthodes industrielles

- 6-C-a. "essences concrètes" ou "concrètes" (drogue fraîche, solvant orga volatil)
- 6-C-b. les "absolues" (résultent de l'épuisement des concrètes à basse T° par l'alcool absolu)
- 6-C-c. huiles essentielles "déterpénées" (ou rectifiées, par distillation des concrètes à basse pression → élimine les terpènes les + volatils, donc de mauvaise conservation)
- 6-C-d. huiles essentielles "reconstituées" (mélanges reconstitués de sub. mimant l'odeur de l'HE → terme « reconstitué doit figurer l'appellation spécifique, ex. : « HE reconstituée de .. »
- 6-C-e. l'enfleurage (axonge = saindoux, épuisé par alcool → "absolue").
- 6-C-f. fluides supercritiques (CO_2 : $P= 73,8$ bars ; $T= 31,1^\circ\text{C}$).



détails extracteur par fluides supercritiques (chambre de macération et détente)

pompe à CO_2

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 (anéthol dans essence de Badiane, ...).

8- Propriétés pharmacologiques des Huiles Essentielles

Notes : • Ne pas assimiler l'activité d'une HE à celles de la plante dont elle est issue (cas du romarin : cholérétique par ses acides-phénols, mais son HE est antiseptique + antiinflammatoire.

• Ne pas transposer les effets de certains terpènes, pris isolément, aux HE qui les renferment (mélanges bcp trop complexes).

On peut cependant attribuer aux HE 3 grands types de propriétés :

8-A- *Pouvoir antiseptique*

- Sur bactéries pathogènes diverses, aussi bien, antibiorésistantes
- Sur champignons inférieurs (*Trichophyton*) et levures (*Candida*).

Mis à profit en **usage int.** : antisepsie des voies respiratoires (HE Pin, Eucalyptus, *Eucalyptus globulus*, Myrtacées), ou urinaires (HE Buchu, *Barosma betulina*, Rutacées), aussi bien qu'**ext.** : HE Giroflier (clou, *Eugenia caryophyllata*, Myrtacées).

Les HE antiseptiques +++ : cannelle, 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 (révulsif) → 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** (goménol) : 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 **anéthol** (bcp d'Apiacées (ex Ombellifères) : coriandre, fenouil, anis vert) et HE des **menthes**, **verveine**, **thym**, **camomille**, diminuent ou suppriment les spasmes gastro-intestinaux et augmentent sécrétions stomachales → **digestives**, **eupeptiques** et **stomachiques** → améliorent les symptômes associés d'ordre psychosomatiques (insomnies, ...).

Certaines HE 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, cicatrisantes (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 du neurotropisme → d'un risque de concentration dans les structures du SNA et SNC (sphingosides) qui peuvent avoir des effets secondaires néfastes :
 - Les E à **anéthol** (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 ! Proscrites.
 - Les E à **menthol** : 2g de menthol → 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.

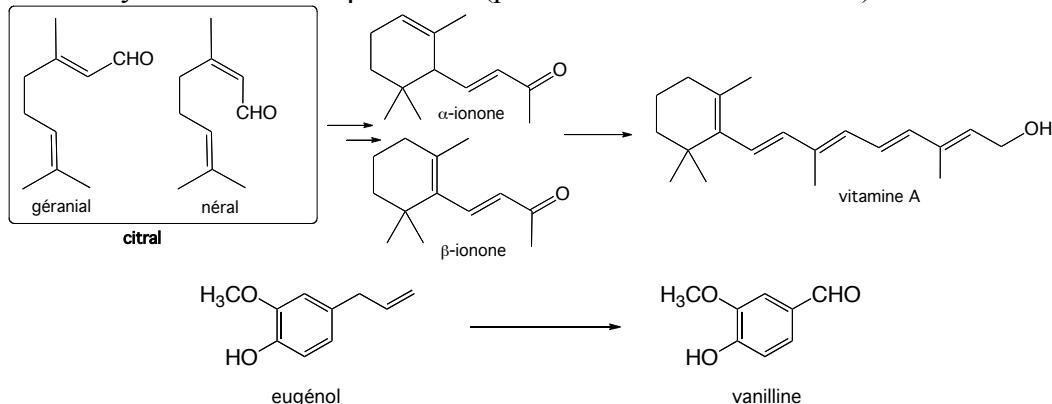
En nature : menthe, verveine, ...

ou leurs préparations galéniques → les HE : en aromathérapie.

9-A-2- Source de Matières Premières.

Isolats = sub. pures isolées des HE :

- Anéthol : → oseltamivir.
- Eugénol des feuilles (non officinales !) de cannelliers (centaines de tonnes/an) → antiseptique, en odontologie, mat 1^{ère} pour synthèse de vanilline.
- citral : E. de Lemon-grass (verveine des Indes, *Cymbopogon citratus*, Poacées) : 75% de citral → synthèse des α- et β-ionones (précurseurs de la vitamine A) :



9-A-3- Excipient

Comme adjutants ou aromatisants de nombreux médicaments.

9-B- Dans l'industrie

9-B-1- Parfumerie et cosmétologie

Toujours naturels : parfums de rose, jasmin, vétiver (*Chrysopogon zizanioides*, Poacées) ...

9-B-2- Alimentation

arômes jus de fruits, épices (poivres, girofle), condiments (fenouil, persil), sources d'anéthol (E d'anis et badiane).

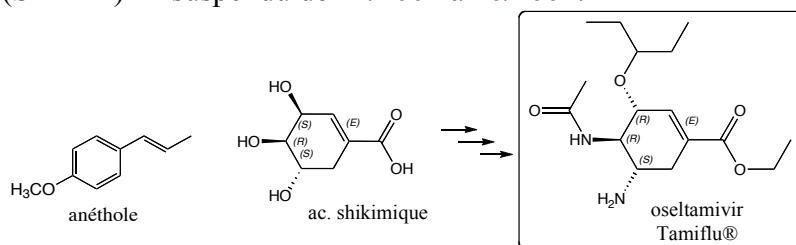
Les drogues à huiles essentielles -Monographies

Illiciacées

→ •Badianier de Chine, *Illicium verum* Hook. f.

Badiane officinale. Petit arbre 5m, tjs vert. Drogue = Fruit = “anis étoilé” (8 à 12 follicules), H.E. (5-10%) :

trans-anéthol (80-90%) stimulant digestif à faibles doses mais excitant SNC (stupéfiant) à doses élevées. Délivrance réglementée : ordonnance médicale, mention au registre des ordonnances. Falsifié par le badianier du Japon (Shikimi) → suspendu de **11/2001 à 10/2007**.



Le facteur limitant, selon les laboratoires H. La 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. 167) et le **ginkgo** (voir p. 187). De plus, l'**acide quinique** (voir p. 149), de l'écorce de tronc de **Quinqua** (Congo Kinshasa ; voir p. 132), est une matière première alternative prometteuse pour la production de l'oseltamivir®.

ANSM - mise à jour : 30 octobre 2007 :

Badiane de Chine : levée de la décision de suspension

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*).



Badiane du Japon
(toxique)



Badiane de Chine
(anis étoilé)

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 différencier la badiane de Chine de celle du Japon, l'Afssaps 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

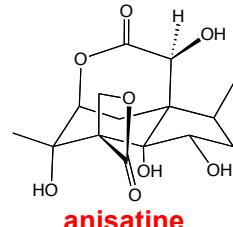
d'un produit. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

*** *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).

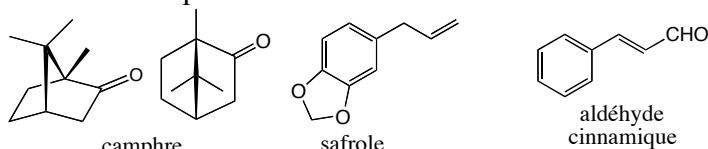
Il contient de l'**anisatine**, une sesquiterpène lactone, (voir p. 257) responsable d'**inflammation sévère des reins**, des **tractus urinaire et digestif**, aussi bien que du **système nerveux central**.



Lauracées

•*Camphrier du Japon*, *Cinnamomum camphora* = *Camphora officinarum*,

Camphrier du Japon, *Cinnamomum camphera* - *Camphora campharatum*,
Grand arbre (50m) Chine et Japon, peut dépasser 1000 ans, circonférence x^{ieurs} mètres.
Drogue = Bois, 2 à 3% HE à camphre + safrole.



camphre (Ph. Eur. VII^{ème} éd., 01/2008:1400, corrigé 6.0) :

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).

Traitements locaux 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 SAM : Camphre

ACTIVOX pom
BAUME SAINT BERNARD crème
BI-QUI-NOL suppos adulte
BI-QUI-NOL suppos enfant
CAMPHRICE DU CANADA 4 % bâton p appl loc
CREME DE DALIBOUR COOPER crème
EUCALYPTINE suppos ad
EUVANOL SPRAY sol p pulv nasal
HI'MEX INHALER Tampon imprégné p inhal

INONGAN crème
LUMBALGINE crème
NEO-CODION cp enr
NEO-CODION sirop adulte
NEO-CODION sirop enfant
PASTILLES MEDICINALES VICKS MENTHOL EUCALYPTUS past à sucer
VICKS INHALER tampon imprég p inhal p fumig
VICKS VAPORISER.com

Traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx.

•*Cannelier de Ceylan*. *Cinnamomum zeylanicum* Nees.

Drogue : Écorces, (H.E. (2%) plus dense que eau), cinnamaldéhyde (70-80%).

Propriétés toniques et stomachiques

Propriétés toniques et stomachiques
HE : → teinture d'opium safranée



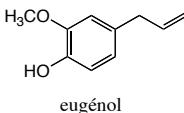
Liste des médicaments contenant la SAM : Cappelle

Liste des médicaments co

Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes

• *Giroflier*, *Eugenia caryophyllata* = *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perry

Drogue : Bouton floral = "Clou de girofle", H.E. (\rightarrow 20%; plus dense que l'eau), eugénol (70-80%) + ses acétates.



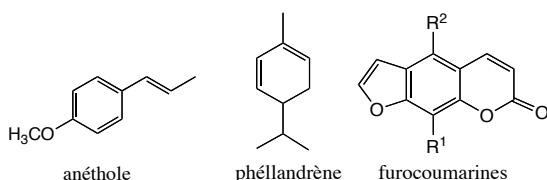
Apiacées (Ombellifères)

- *Anis vert*, Pimpinella anisum L.

Drogue : Fruit, > 20 ml/kg H.E. (Ph. Eur., 8^{ème} Éd.), proche de l'H.E. de Badiane (trans-anéthol) : antibactérienne et antifongique *in vitro*; antispasmodique, broncho-dilatatrice et stimulante des sécrétions bronchiques (*in vivo*). Peu toxique (2-3g/kg) car *E*-anéthol (DL50 = 0,1 g/kg pour le *cis*-anéthol !) Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles digestifs (ballonnements épigastriques, dyspepsies, ...) et celui de leurs douleurs associées.



graines d'anis vert

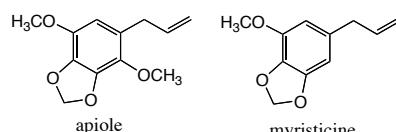


• Fenouil, *Foeniculum vulgare* Miller

Drogue : Fruit, trans-anéthol.

• *Persil*, *Petroselinum sativum L.*

Feuille, Racine, Fruit. Allemand : apiole ; Français : myristicine.



•Carvi, *Carum carvi L.*

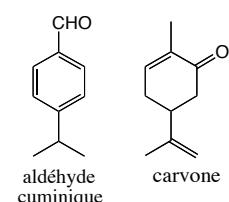
Fruit, carvone.

•*Cumin*, *Cuminum cyminum L.*

= « faux anis ». Fruit, aldéhyde cuminique.

• **Coriandre.** *Coriandrum sativum L.*

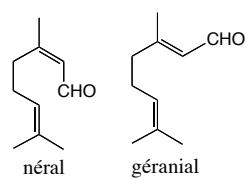
linalool



Verbénacées

•*Verveine odorante*. *Lippia citriodora H.B. et K.*

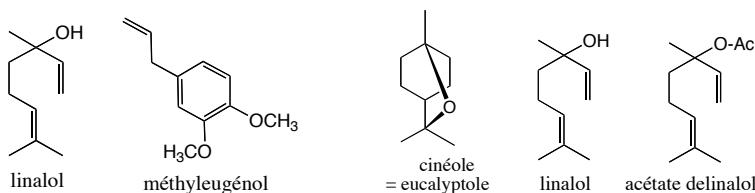
Drogue : Feuille, H.E. ($\geq 0.4\%$) : citral.



I amiacées (ex I abiéees)

Lavande vraie | lavandula vera DC. ou angustifolia Miller

Lavande vraie, Lavandula vera DC. ou angustifolia Millier
Drogue : Sommité fleuri séché; H.E. : (Ph. F 11^{ème} Éd.), 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. F 11^{ème} Éd.), cinéol (20-35%) + camphre (8-20%) + linalol (25-50%) + acétate de linalyle (< 3%).

•Basilic, Ocimum basilicum L.

Drogue : feuille séchée (Ph. F 11^{ème} Éd.), estragole (\rightarrow 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

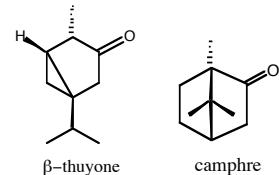
-Sauge d'Espagne. *S. lavandulifolia* Vahl.

Drogue : feuilles séchées + H.E. (Ph. F 11^{ème} Éd.) (1-2,5%) : camphre, cinéol abondants mais < 0,5% de thuyones (norme Ph. F 11^{ème} Éd.).



-Sauge sclarée, *S. sclarea L.*

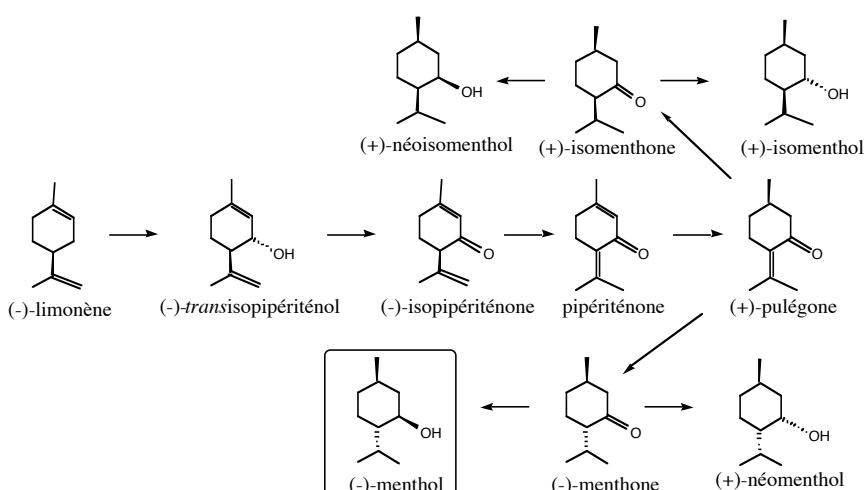
Drogue : feuilles. Flavonoïdes (1-3%), ac. phénols (ac. rosmarinique) et triterpènes (ac. ursolique),
H.E. (1-2,5%) : camphre, cinéol et cétones monoterpéniques bicycliques : α - et β -thuyone = (-) et (+)-thuyone (60%) !!!



•Menthes :

-*M. poivrée*, *Mentha x piperata* (*Ph. F* 11^{ème} Éd. = *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. crêpue = 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 (citronnelle), Melissa officinalis L.

Drogue : Feuilles séchées (Ph. F 11^{ème} Éd.) : acides phénols (rosmarinique), flavonoïdes, hétérosides de terpènes; H.E. (0,05%) : aldéhydes (citraal, citronellal)

•Marjolaine, Origanum majorana L.

Drogue : Feuille + Sommité fleurie, H.E. (1-3%) : α -terpinéol, terpin-1-én-4ol.

•Origans : ou Marjolaine sauvage, Origanum vulgare L.

Drogue : Sommité fleurie, thymol + carvacrol.



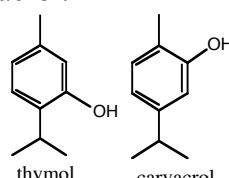
Thymus vulgaris

•Thyms : commun, Thymus vulgaris L.

Drogue : Tiges fleuries (Ph. F 11^{ème} Éd.; H.E. > 1,5%), 6 chimiotypes en F ; thymol, carvacrol et leurs glucosides → odeur caractéristique du thymol. Cholérétiques, cicatrisantes, antiseptiques.

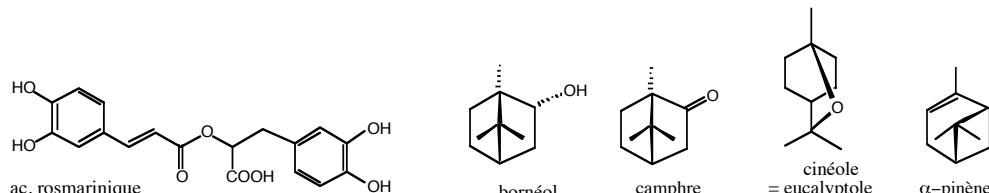
•Serpolet, T. serpyllum L.

Drogue : Tiges fleuries ; thymol, carvacrol.



•Romarin, Rosmarinus officinalis L.

Drogue : Sommité fleurie (Ph. F 11^{ème} Éd.) : ac. phénols (acide rosmarinique) : cholagogue et cholérétique ; H.E. : bornéol + camphre (15-25%), cinéol (15-30%), α -pinène (30%) : cicatrisante et stimulante du cuir chevelu.



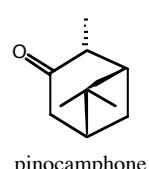
Liste des médicaments contenant la SAM : romarin

AROMASOL sol p inhal p fumig
BOLDOFLORINE 1 CONSTIPATION PASSAGERE tis en sach-dose
BOLDOFLORINE cp pellic
BORIBEL TISANE N° 9 MINCEUR tis en sach-dose
CALYPTOL INHALANT émuls p inhal p fumig

DEPURATUM gél
MEDIFLOR DIGESTIVE N° 3 tis en sach-dose
MEDIFLOR HEPATIQUE N° 5 tis en sach-dose
PERUBORE INHALATION caps p inhal par vapeur
SANTANE O1 tis en vrac

•Hysope, Hyssopus officinalis L.

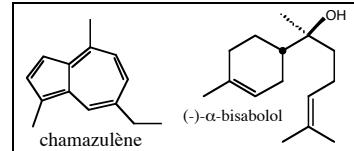
Drogue : Feuille + Sommité fleurie, (drogue = polyphénols (ac. rosmarinique) : antiseptique, stimulante ; H.E. = pinocamphone, isopinocamphone : stimulante, expectorante, antitussif mais convulsivante **neurotoxique**).



Astéracées (ex Composées)

•*Matricaire = Camomille allemande, Matricaria recutita*

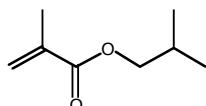
Chamomilla recutita (L.) Rauschert (Ph. Eur., 8^{ème} Ed.), Drogue : Capitule floral (réceptacle creux) fleurs du centre sont jaunes et les ext. Blanches ; H.E. = 0,8%, riche chamazulène → bleu foncé, bisabolol (sesquiterpène). Stomachique, diurétique. Us. Ext. : anti-inflammatoire, anti-rhumatismale, cicatrisante, et décocté pour éclaircir les cheveux.



•*Camomille romaine, Chamaemelum nobile (L.) All.*

Drogue : Capitule floral, (Ph. Eur., 8^{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. caféïque, flavones = glucosides de apigénol et lutéolol ; voir p. 180).

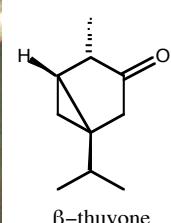
Stomachique, antispasmodique, tonique amer. Us. Ext. : HE anti-rhumatismale (entre dans la préparation des Vermouths).



camomille romaine

•*Armoise, Artemisia vulgaris L.*

Drogue : Feuille + Sommités fleuries, (Ph. F., 11^{ème} Ed.), cinéol + **thuyone**. Antispasmodique et emménagogue.



armoise (feuille et inflorescence)

•*Absinthe, Artemisia absinthium L.*

Drogue : Feuilles + Sommités fleuries, (Ph. Eur., 8^{ème} Ed.), azulène + **thuyone**. Apéritive, emménagogue et vulnéraire. Toxique pour le SNC.

Drogues à oléorésines

1-Définitions

- **Oléorésines** : produits de consistance molle ou semi-liquide ; mélanges d'H.E. et de résines (térebenthines, « baumes » du Canada) ;
- **gommes-résines** et gommo-oléorésines : exsudats résineux + gommes (**Encens** = oliban, opopanax, **myrrhe**, galbanum)
- **baumes** : Oléorésines 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

- oléorésines : Conifères + dicotylédones : Anacardiacées (**mastic** des Pistachiers), Burséracées (**élémi de Manille** → savonnerie), Diptérocarpacées (**gurjum** : fixateurs en parfumerie = guiazulène).
- gommes-résines : Burséracées, Apiacées (Ombellifères).
- Térebenthines : spécifiques des Pinacées.

3-Emplois

- En pharmacie (voir monographies).
- Industriels (voir monographies).

Drogues à olorésines - Monographies

Conifères à olorésines

- Pins, *Pinus* sp. Pinacées.

Pin maritime = P. des Landes, P. pinaster Aiton = P. maritima Lam.,

→ essence de térébenthine (Voir aussi « drogues à tanins », p. 198).

- 1) gemmage : traditionnel (H_2SO_4) : résine brute hydrodistillée → essence de térébenthine (« gum terpentine ») + 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. F 11^{ème} Éd.).
pinènes + limonène.

- ***Cyprès (cônes), Cupressus sempervirens L., Cupressacées***

Genévrier, Juniperus communis L., Cupressacées

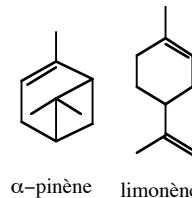
Drogue : “Baie” (Ph. F 11^{ème} Éd.) : H.E. (2%) à pinènes (80%). → le gin.

- ***Juniperus oxycedrus L., Cupressacées***

Drogue : → huile (ou “goudron”) de cade.

- ***Sabine, Juniperus sabina L., Cupressacées***

Drogue : → huile **toxique** (thuyone, sabinol).



α-pinène

limonène



Cyprès
(fruits = galbules)



Drogues à Iridoïdes

1- Définition

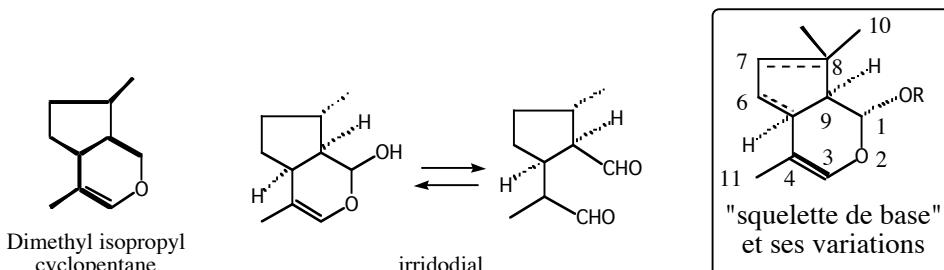
2- État naturel – Répartition

Insectes (fourmis australiennes : *Iridomirmex*), Dicotylédones : Gentianales, Lamiales, Scrophulariales.

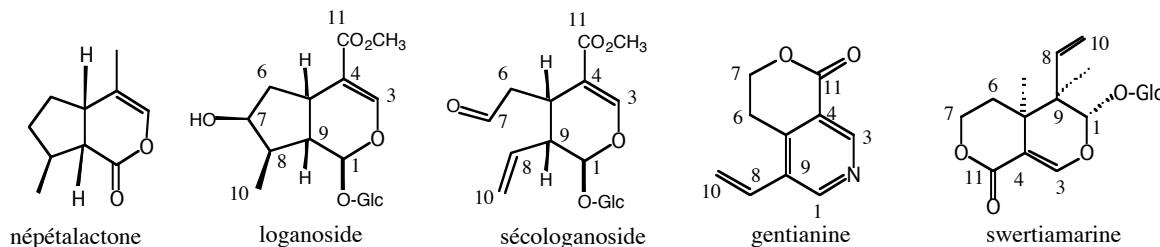
Familles riches en hétérosides d'iridoïdes : Oléacées, Loganiacées, Apocynacées et Rubiacées (*Asperula odorata*).

3- Structures de base

- squelette de base - variations -

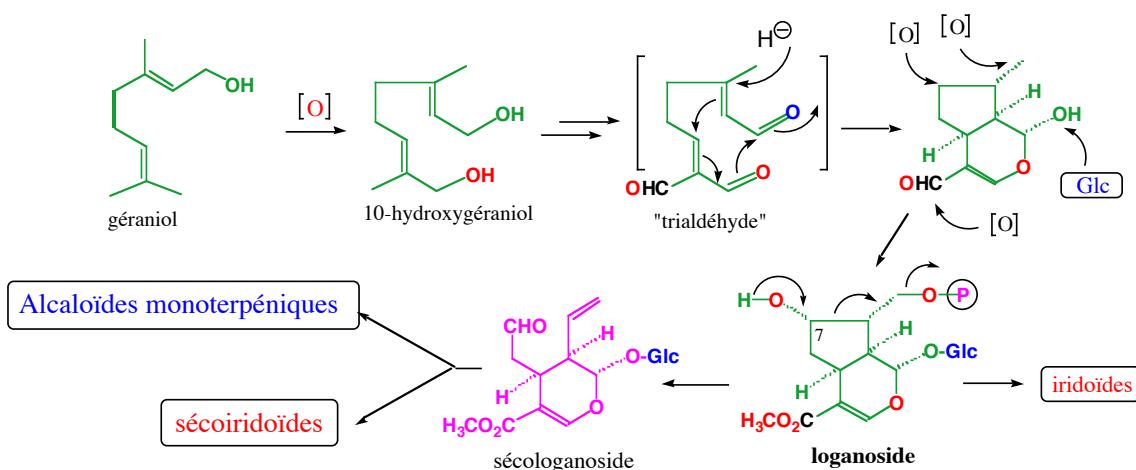


- iridoïdes – sécoiridoïdes - artéfacts

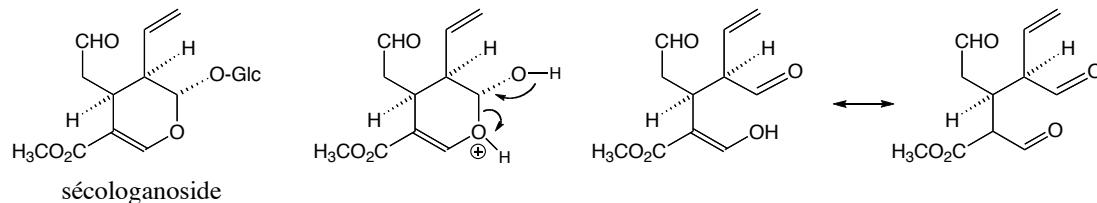


4- Biogénèse

loganoside → iridoïdes vrais ; sécologanoside → sécoiridoïdes

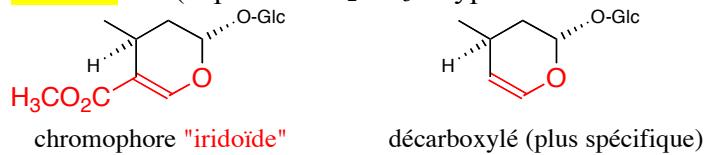


Importance du **sécologanoside** → pivot biogénétique, précurseur de plusieurs catégories d'alcaloïdes.



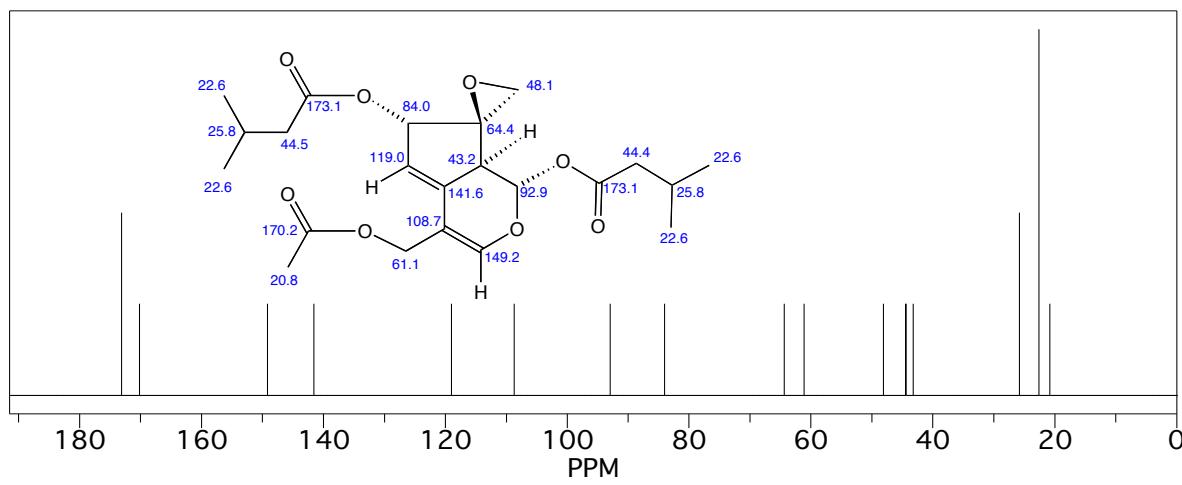
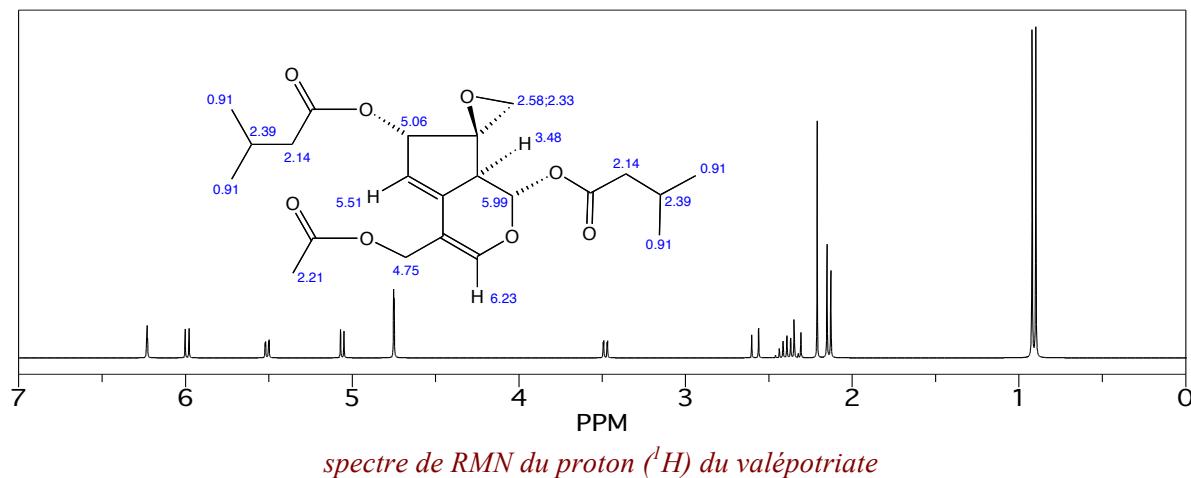
→ 5- Caractérisation - Essais

- Spectre U.V. : 230-240 nm (si pas de CO_2CH_3 : hypsochromie → 207-210 nm)



- I.R. : 1640 -1660 cm^{-1}

- RMN ^1H et ^{13}C :



- Réactions colorées :

- * Noircissement naturel
- * TRIM et HILL = sol. de CuSO₄ 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 / CHCl₃ puis AcOEt. Ils sont très facilement hydrolysés par HCl et par les bêta-glucosidases (très fragiles). En présence d'ammoniaque, ils donnent des artefacts = faux « alcaloïdes » (gentianine).

- Dosage : HPLC.

6- Propriétés physiologiques - Emplois

SAM de nombreux remèdes populaires : toniques amers, sédatifs, ...

En nature ou sous forme d'extraits :

- Sédatifs du S.N.C. (valériane → allopathie)
- Hypotenseurs-antioxydants (olivier : oleuropéoside) → phytothérapie
- Antirhumatismaux (harpagophytum → phytothérapie)
- Laxatifs (globulaire = Séné de Provence, falsification des S. de l'Inde et Khartoum)
- Toniques amers (gentiane jaune → alimentaires).

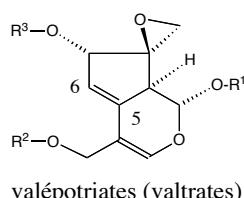
Drogues à Iridoïdes – Monographies

A) Valériane, *Valeriana officinalis L.*, Valérianacées

"Herbe aux chats". Pl. herbacée à tige cannelée.

Drogues : **Organes souterrains** séchés à < 40°C (Ph. F. XIème) ; 0,5 à 2% SAM.

Noircit rapidement après arrachage. Sans odeur à l'état frais, mais dégage une odeur d'urine de chat (ac. isovalérique)



$R^1 = R^3 = CO-CH_2-CH(CH_3)_2$ (isovalérate)
 $R^2 = CH_3-CO$: valtrates
+ 5,6-dihydro : dihydrovaltrates



Propriétés pharmaco : drogue = sédatif du SNC. Valtrates = spasmolytiques fort et diminuent motilité et agressivité = anxiolytiques tranquillisants, hypnotiques, hypotenseurs légers = action sédative 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.

Essais bio : *Betta splendans* (poissons combattants, ...).

Liste des médicaments contenant la SAM : 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

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".

B) Harpagophytum, *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC ex Meissn., Pédaliacées

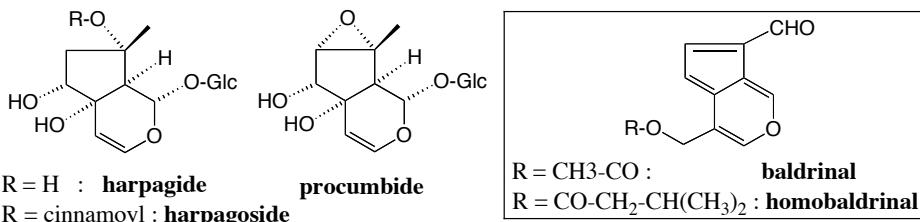
Griffe du diable, Racine de "Windhoeck".

Drogue : racines latérales (Ph. Eur., 8^{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% d'harpagoside ($C_{24}H_{30}O_{11}$; M_r 494,5) (drogue desséchée).

Composition chimique des racines : 1 à 2% de SAM iridoïdes ayant perdu la fonction « ester ».





Sans toxicité aiguë ou à court terme. La drogue est anti-inflammatoire, antiarthritique. L'harpagide est analgésique.

Liste des médicaments contenant la SAM : harpagophytone

DOLOSOFT 450 mg cp en gastrorésine
ELUSANES HARPAGOPHYTON gél

GELDOLOR gel
HARPADOL ARKO GELULES gél

Emplois : Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (en thérapeutique adjuvante dans les cas d'arthrite et rhumatismes, de lombalgies).

C - L'olivier, *Olea europaea* L., Oléacées

Les Feuilles (Ph. Eur., 8^{ème} Ed. 01/2009:1878)

Feuille séchée d'*Olea europaea* L.

Teneur : au minimum 5,0 % d'oleeuropéine ($C_{25}H_{32}O_{13}$; M_r 540,5) (drogue desséchée).

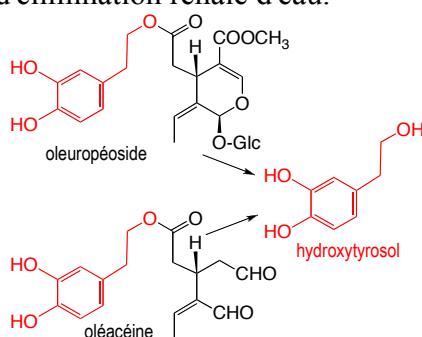
a) botanique b) caractères c) composition d) emplois (phytothérapie) : normotenseur.

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination rénale d'eau.



Olea europaea (feuilles, rameau fructifère)



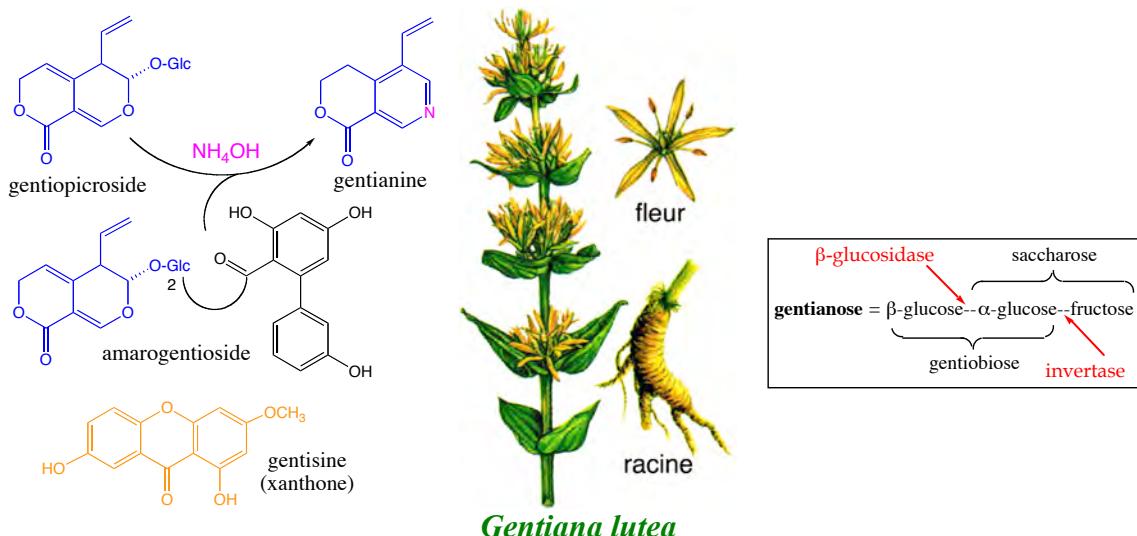
Hypotensive : inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; coronaro-dilatateur et anti-arythmique (probablement dû à l'hydroxytyrosol).

D) Gentiane jaune, *Gentiana lutea* L., Gentianacées

Ph. Eur., 8^{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.

Drogue : 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 (sécoiridoïdes = gentiopicroside, amaragentioside (qui diminuent lors de la fermentation et saveur sucrée augmente par libération saccharose) + dérivés alcaloïdiques (gentianine !)).

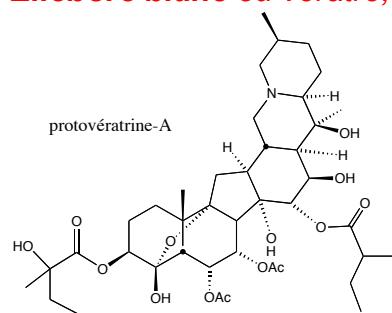


Essais : déceler l'éventuelle présence de Véritable. Ses feuilles y ressemblent beaucoup surtout quand il n'y a pas de hampe florale (les feuilles y sont alternes → confusion impossible).

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 vérité, Veratrum album, Liliacées



Contient des **alcaloïdes** très oxydés (cé-veratrume) : **protoprératrines**. 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

(dépolarisation 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 cardiaques.

Antidote = atropine.



Drogues à pyréthrinoïdes - Généralités

1- Définition

- Monoterpènes irréguliers : Acides chrysanthémiques et pyréthriques.

2- Etat naturel

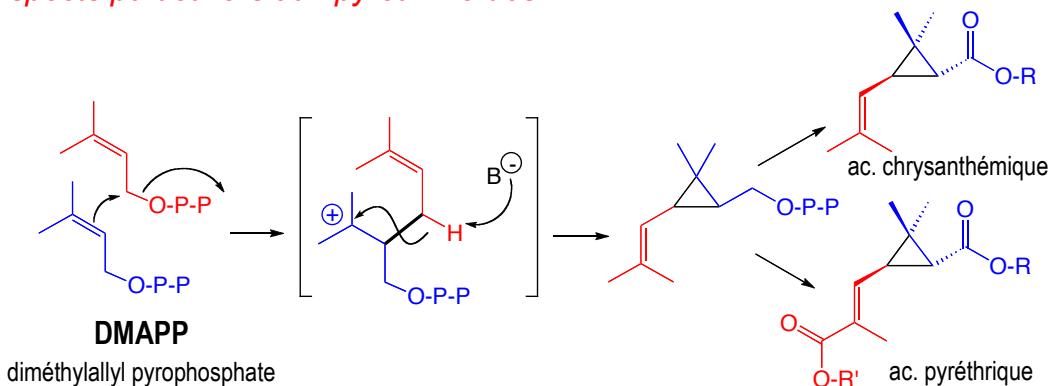
- Pyréthrines (exclusives des Astéracées (ex Composées) : *Santolina chamaecyparis* L.).

3- Biogenèse

3-1. Rappels biogénèse de l'isoprène

(voir page 227).

3-2. Aspects particuliers aux pyréthrinoïdes



4- Préparation - Extraction

- pentanes, fluides supercritiques

5- Propriétés physiologiques - Emplois

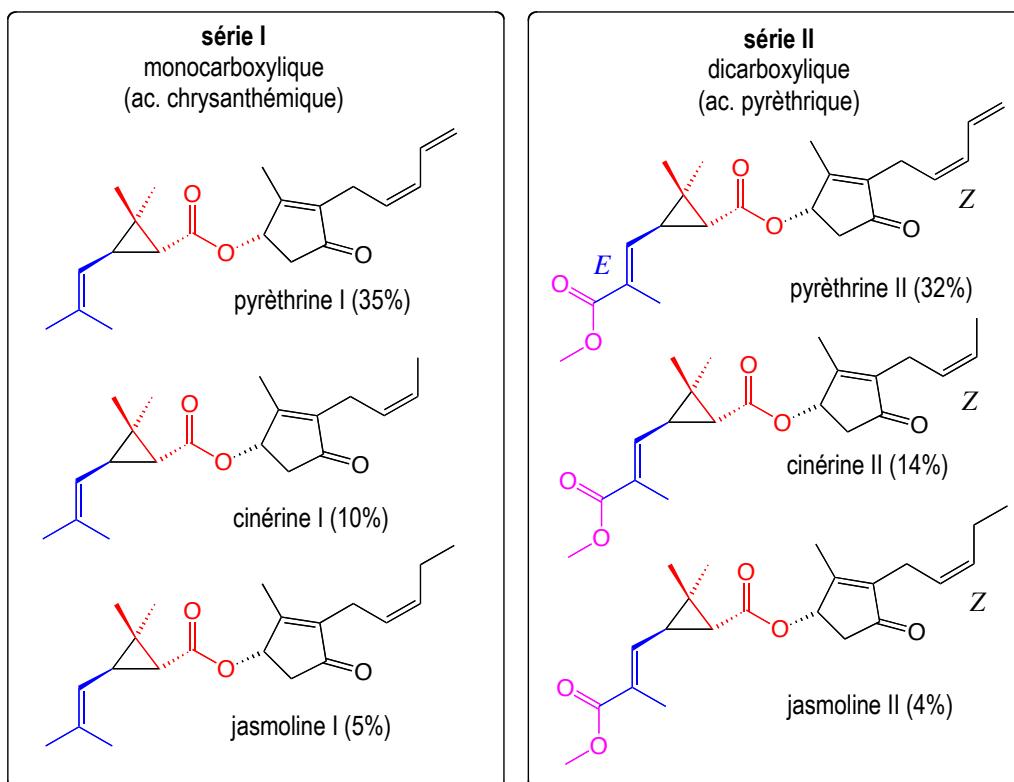
- En pharmacie (voir monographie).
- Industriels (voir monographie).

Drogues à pyréthrinoïdes - Monographie

→ Drogue à "pyréthres"

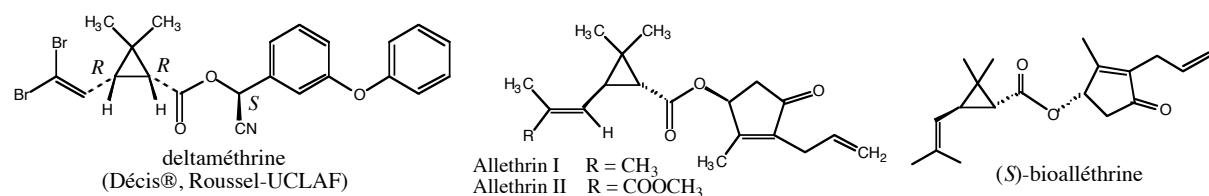
• Pyrétre de Dalmatie (*Chrysanthème insecticide*) *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev.) Vis. = *Tanacetum cinerariifolium* (Trev.) Schultz Bip., Astéracées (ex Composées)

Culture au Kenya et en Tanzanie.



« Knock-down » important pour ceux de la série II mais leurs fonctions esters sont rapidement hydrolysées (perte d'efficacité) ; effet létal possible grâce à l'action prolongée de ceux de la série I.

Structures d'insecticides pyréthrinoïdes 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- État Naturel

Répartition sporadique : champignons, bryophytes, Angiospermes : Lauracées, surtout Astéracées, où elles sont situées dans les poils sécrétateurs des tiges et feuilles.

3- Structures

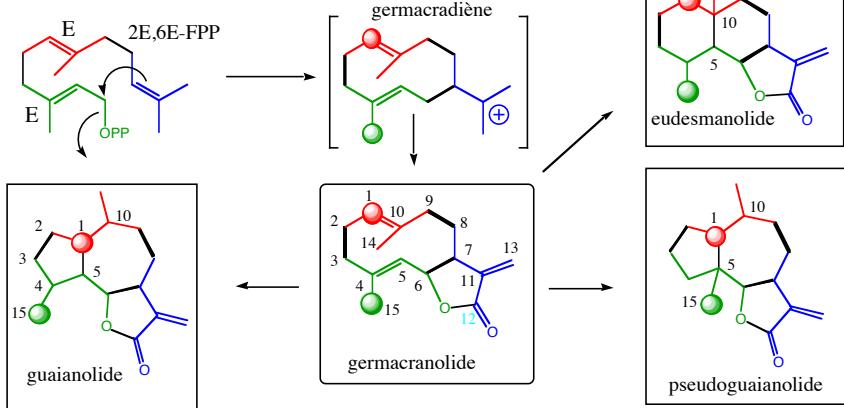
Toutes issues du 2E, 6E farnésyl-PP.

3-1. Biogénèse des sesquiterpènes

Voir page 229. Le cation “cyclodécadiényle”.

3-2. Les principaux squelettes

Variations.



4- Extraction

Extractibles par solvants organiques (CH_2Cl_2 , ou mélange éther/éther de pétrole/méthanol). Révélées en CCM par vapeurs I_2 , KMnO_4 dilué ou vanilline sulfureuse.

5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes lactones

5-1. Principes “amers”

Terme obsolète. Amertume due à la présence de la lactone (monoterpénoïde chez gentiane, sesquiterpénoïde chez la chicorée, triterpénoïde 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 schistosomiases (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.

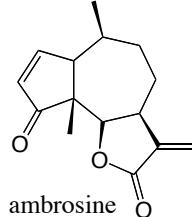
→ 5- Plantes toxiques à sesquiterpènes lactones

5-1. Sesquiterpènes lactones de pollens d'Ambroisies et allergies

Ambroisies, *Ambrosia maritima L.*, *A. trifida*, *A. artemisiifolia*, **Astéracées**

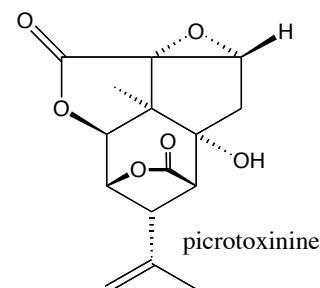
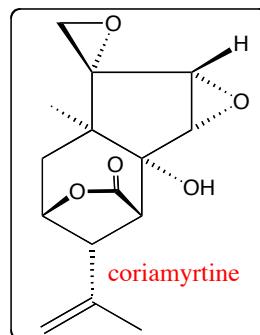
Sommités fleuris et notamment, les pollens renferment des substances allergisantes (ambrosine : pseudoguaianolide, damsine) → dermatites allergiques. Ce sont des « haptènes » par leur lactone α,β -insaturée → se lient aux protéines → allergènes → pb de santé publique (*A. artemisiifolia*, absinthe du 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 Sénés !



Coriaria myrtifolia (redoul, Sumac de Montpellier)

Coriamyrtine : proche de la picrotoxinine (ou cocculine) présente dans la Coque du Levant, *Anamirta coccus*, 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 malariales.

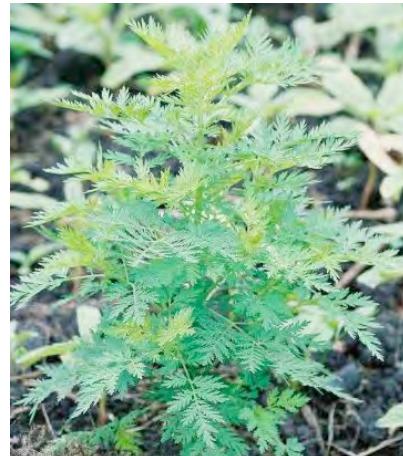
Plante herbacée annuelle dont les feuilles, très découpées, « fondent » après la floraison !

Drogue : Parties aériennes : H.E. (3%) : cinéole, pinènes.

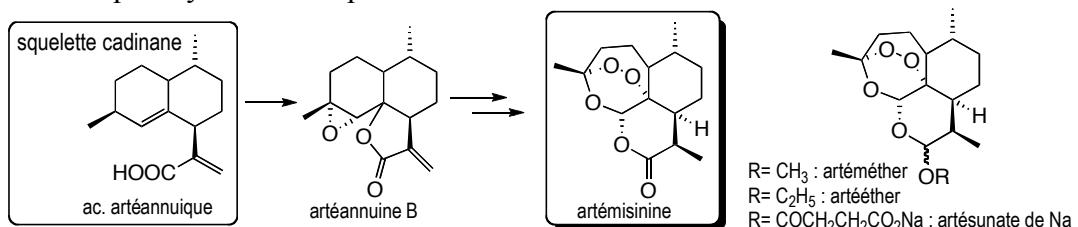
P.A. : quinghaosu (“extrait de quinghao” obtenu juste avant la floraison) ou **artémisinine** (0,01 à 0,08%/MS) ; extractible par l'éther de pétrole.

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 :



armoise annuelle



Propriétés : **antimalaire** 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. 134), **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 **dihydro artémisinine** (arténimol®) et de l'artéméthér (son précurseur, *in vivo*).

Depuis 1994 : le bêta artéméthér est commercialisé en Afrique (Paluther®). Injectables 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 récidives.

Médicament contenant la SAM : artéméther

RIAMET® 20mg/120 mg cp (**artéméther** associé à la luméfantrine).

Médicament contenant la SAM : Arténimol* (DCI = DHartémisinine)

EURARTESIM® (Arténimol 40mg + Pipéraquine tétraphosphate 320mg)

Traitements de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg (cp, voie orale)

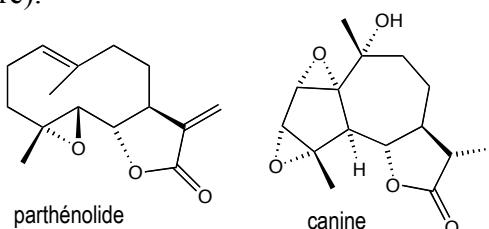
La dihydroartémisinine est en fait, le métabolite actif de l'artéméther.

Toxicité : risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine intraveineuse, majoré par l'administration préalable de Riamet® ou Eurartesim®.

2- Grande camomille, *Tanacetum parthenium L., Schultz-Bip., Astéracées*

Drogue : Parties aériennes entières ou en poudre (Ph. F., 11^{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.

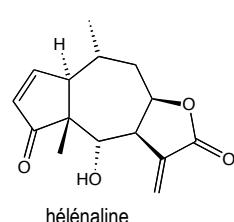
3- Arnica, *Arnica montana L., Astéracées*

Pl. des régions montagneuses. Drogue : Capitule séché (Ph. F., 11^{ème} Ed.).

P.A. : hélénaline. Vérifier absence de rutoside (falsification par le souci).



arnica (capitule)



Médicament contenant la SAM : arnica

ARNICA BOIRON pom

ARNICA MEDITFLOR gel

ARNICAGEL gel

ARNICAN 4 % crème

Vulnéraire.

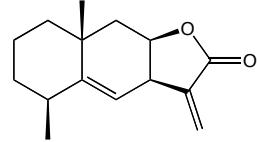
Traditionnellement utilisé pour le traitement symptomatique des ecchymoses.

4- Aunée, *Inula helenium (L.), Astéracées*

Drogue : Racines et rhizome (Ph. F., 11^{ème} Ed.).



aunée (tige + fleur)



alantolactone

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.

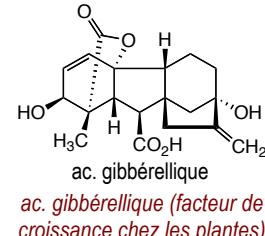
Drogues à diterpènes - Généralités

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.



3-Structures - Biogenèse

3-1. Biogenèse des diterpènes

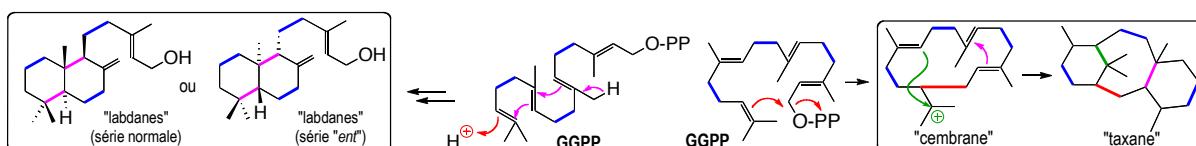
(voir début, page 228).

3-2. Cyclisation par hétérolyse du résidu pyrophosphate

Les squelettes "cembrane" et "taxane".

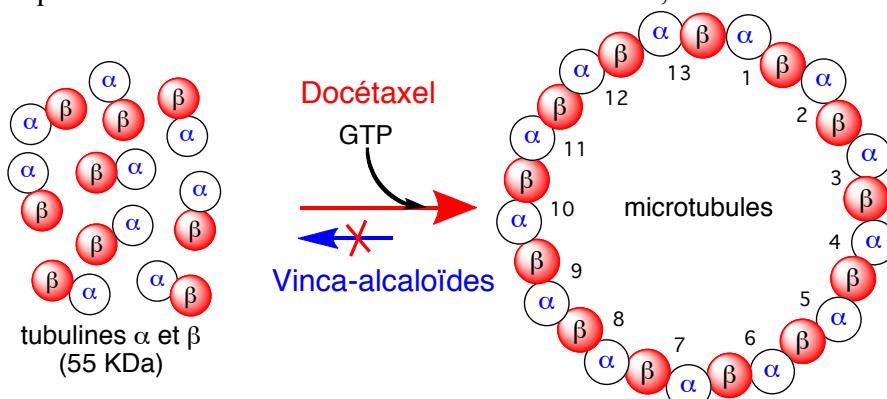
3-3. Cyclisation par protonation :

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".

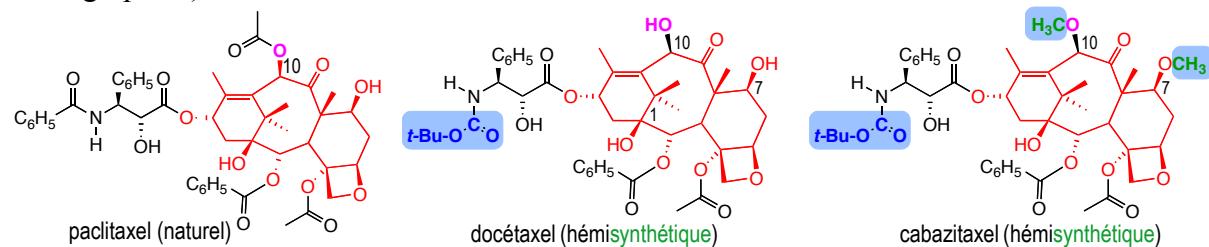
(voir aussi : http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct13.html)

Un certain nombre de fonctions cellulaires vitales sont ainsi perturbées :

- la mitose, bloquée en métaphase → les cellules sont arrêtées dans leur division en G2 + M : effet antimitotique,
 - la maintenance de la morphologie cellulaire,
 - la formation des neurones,...
- à l'origine de leurs **propriétés anticancéreuses**, mais aussi de leur cytotoxicité (notamment sur les lignées cellulaires sanguines).

5. Emplois des taxanes

Les "taxanes" des Ifs (taxol®, DCI : paclitaxel) et taxotère®, DCI : docétaxel) sont les principaux diterpènes utilisés en médecine comme SAM aux propriétés **anticancéreuses** (voir monographies) :



Un troisième est apparu en 2012 (cabazitaxel = Jevtana®, Sanofi-Aventis).



6. Plantes toxiques par la présence de diterpènes

Les **diterpènes des Euphorbiacées** (esters du **phorbol** et de l'**ingénol**), ainsi que ceux de Thyméléacées (*Daphne gnidium*, garou et *D. mezereum*, bois-joli) avec la **daphnétoxine** ou la **mezeréine**, possèdent une toxicité élevée.

Drogues à diterpènes - Monographies

Ifs, *Taxus sp.*, Taxacées

Arbres tous de l'hémisphère Nord.

Fruits = ovule (partie rouge Windhoecke = un arille).

Feuilles en aiguilles aplatis et molles portant face inf.

2 bandelettes de stomates vert-jaunes.

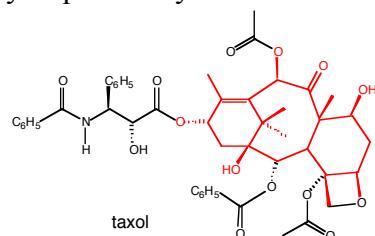
If du Canada, *Taxus brevifolia Nutt.*



Drogue : écorces de tronc

SAM :

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 dimères → microtubules).

À la différence des vinca-alcaloïdes, le paclitaxel **stabilise** ce fuseau.



Taxol® (Paclitaxel, Bristol M.S.)

Médicament contenant la SAM : **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 la molécule phare. Du taxol a été également isolé en 1992 du feuillage de l'if de l'Himalaya. **Depuis 1994, on sait le produire par synthèse totale (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 :

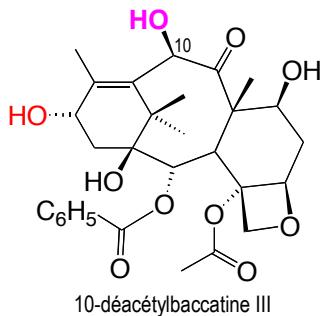
- en traitement de première intention du **cancer de l'ovaire** chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, **en association avec le cisplatine** ;
- en traitement de deuxième intention du **cancer de l'ovaire** chez les patientes présentant un **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/m^2** , administré sur une période de 24 heures, **suivi par cisplatine à une posologie de 75 mg/m^2** , 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)



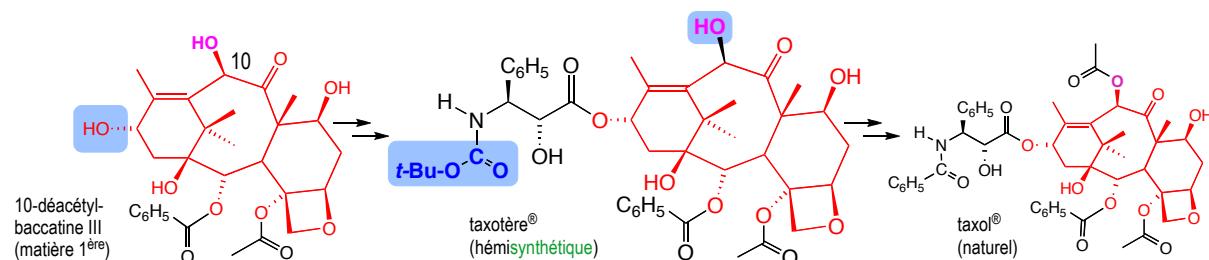
If à baies (feuilles sur rameau fructifère)

Drogue : feuilles

Composition chimique :

10-déacétyl baccatine III (0,2 à 1g/kg) + taxol

→ P.A. : TAXOTERE® (docétaxel DCI), JEVITANA® (cabazitaxel DCI), Sanofi-Aventis.



Le taxol® a été isolé pour la première fois en 1969, de l'écorce du tronc de l'If du Pacifique, *Taxus brevifolia*, Nutt., Taxacées. Mais, il y est présent en faible quantité (0,01%). Sachant qu'un arbre centenaire (croissance lente) permet d'obtenir 3 kg d'écorces (300 mg de taxol/arbre).

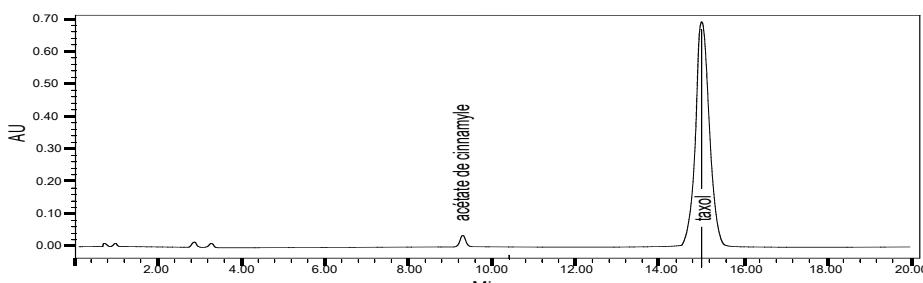
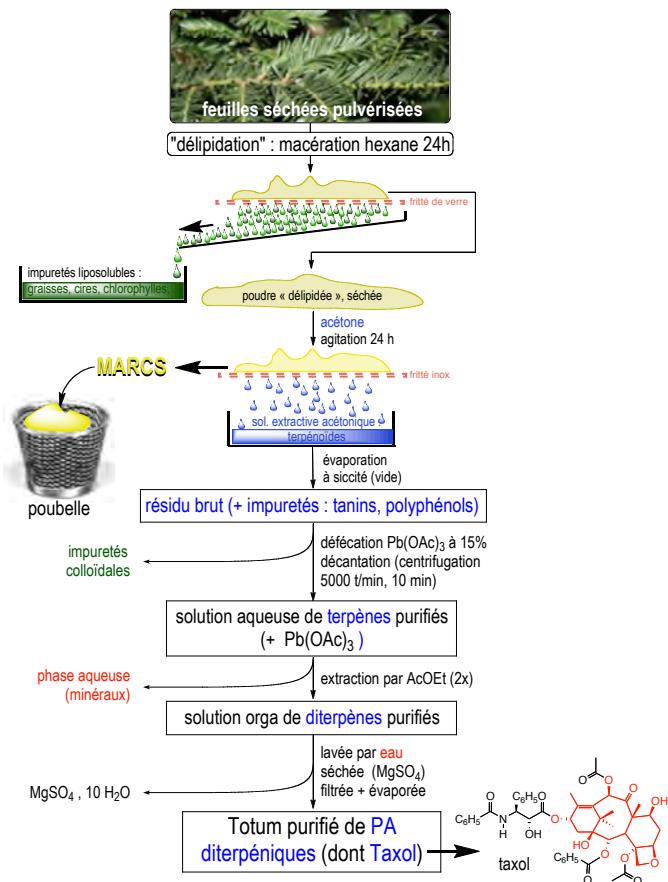
Une alternative a dû être trouvée, en partant des **feuilles** d'autres espèces de *Taxus* : les feuilles de l'If européen, l'If à baies, *T. baccata*, L., notamment, ont permis d'obtenir jusqu'à 0,04% et même, 0,064% de taxol, ce qui représente plus de 6 fois plus qu'à partir de l'If du Pacifique et surtout, avec l'avantage énorme de n'avoir pas à abattre l'arbre, puisqu'il s'agit des feuilles.

Extraction et purification du taxol des feuilles de *T. baccata*, L

Voir cours de VASAM (substances lipophiles)

Le résidu correspond au « totum de SAM diterpéniques », dont le taxol®, qui est minoritaire.

Pour l'obtenir à l'état pur, il doit être soumis à une étape de purification par chromatographie préparative haute performance sur support de silice gréffée C18, élue par un gradient de solvants comportant des quantités croissantes d'acétonitrile dans l'eau. Le taxol, dans ces conditions, a un temps de rétention de 15 min. (étalonnage interne par l'acéate de cinnamyle) :

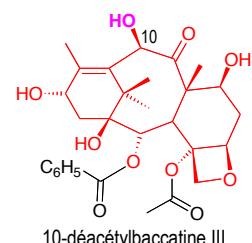


CLHP analytique du taxol (après purification sur colonne préparative de CLHP en phase inverse)

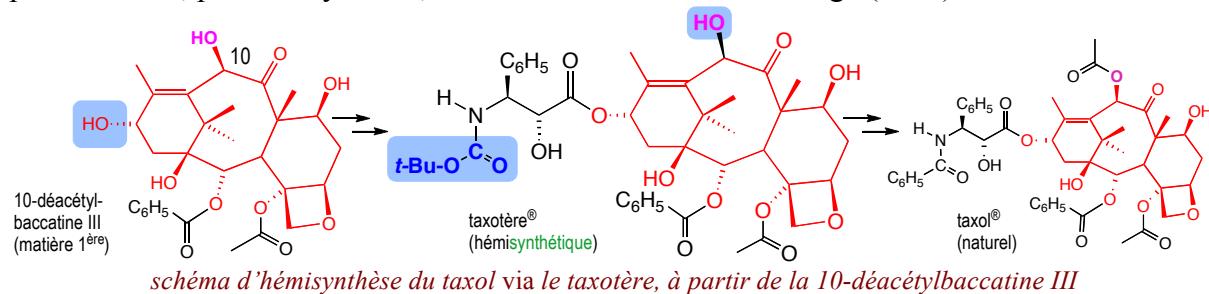
Obtention du taxotère® (Docétaxel)

Un précurseur naturel : la 10-déacétylbaccatine III

Parmi les voies alternatives envisagées pour produire le taxol (indiqué dans les soins d'un nombre croissant de cancers), les travaux de chimie de synthèse totale (NICOLAOU, le premier) ont abouti pour la première fois en 1994, en quelques 42 étapes ... et avec un rendement trop faible pour être autrement qu'académique !



Cependant, lors des travaux de chimie extractive qui ont permis de sélectionner les feuilles de l'If européen comme source de taxol®, l'équipe du Pr Pierre POTIER a découvert simultanément dans le totum diterpénique, la présence, et en bien plus grande quantité que le taxol® lui-même (0,1%), de 10-déacétyl-baccatine III. Elle décide alors d'utiliser ce taxoïde pour élaborer, par hémisynthèse, le taxol® selon le schéma abrégé (1980) :



Cette « voie alternative », tout à fait « viable », passait par un ultime "intermédiaire", le Taxotère®, protégé sur la fonction amine par une fonction *tert*-butyloxycarbonyl ("*t*-BOC"), classique en synthèse peptidique. La mesure de l'activité antimitotique potentielle de cet intermédiaire d'**hémisynthèse** (comme celle de tous les autres), par le « **test à la tubuline** » a permis de découvrir son efficacité plus grande que celle du taxol®.

Le « **test à la tubuline** » :

Voir cours VASAM.

Le Taxotère® est aujourd'hui l'une des SAM les plus utilisées en chimiothérapie anticancéreuse (**docétaxel**, DCI, Sanofi-Aventis).

Un deuxième avantage résidait dans son caractère « non naturel » (hémisynthétique) qui le rendait brevetable, ce qui n'est pas possible avec le taxol®, produit naturel (on ne peut breveter la nature) !

Enfin, ces 2 SAM, avec des indications thérapeutiques presque identiques, possèdent pourtant des propriétés physicochimiques assez différentes pour nécessiter à côté de l'éthanol anhydre comme solvant, pour leur mise en forme pharmaceutique :

- l'huile de ricin polyoxyéthylénée (Cremophor EL®), dans le cas du Taxol®,
- le polysorbate 80 (TWEEN 80), dans le cas du Taxotère®.

Il en résulte une différence sensible, à l'avantage du taxotère®, quant aux effets indésirables liés à cette différence d'excipient.

Médicament contenant la SAM : 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 .

En Août 2004, la FDA a approuvé l’utilisation de l’association (cocktail) de docétaxel (Taxotère®), doxorubicine (Adriamycine®) et cyclophosphamide (Cytoxan®), désigné sous le nom de 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., Astéracées

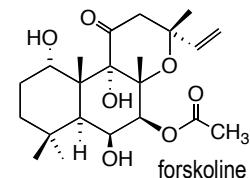
Sommité fleurie séchée (Ph. F 11^{ème} Éd.).

• 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

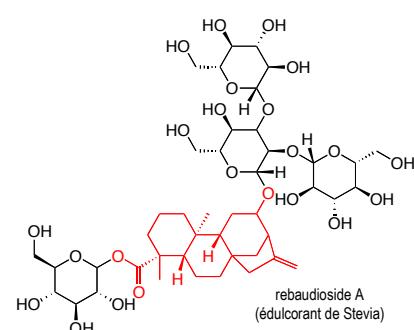
« Chanvre d’eau », originaire d’Amérique centrale.

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**

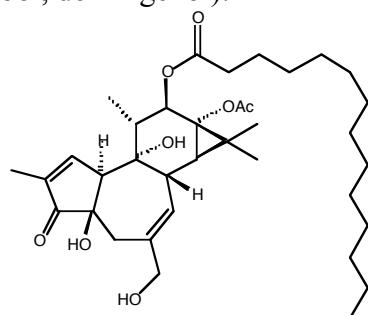
***D. mezereum* L., “bois gentil”**

***D. gnidium* L., “garou”**

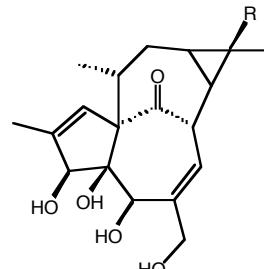
rougeurs des vagabonds !

Euphorbiacées

(esters du phorbol, de l'ingénol):



TPA = tétradécanoate d'acétate de phorbol



ingénol

Croton flaves L.,

cancérisation (activation du virus d'Epstein-Barr).

***Euphorbia lathyris* L., “épurge”**

***Euphorbia verrucosa* L., “herbe aux verrues”**



Euphorbia lathyris L



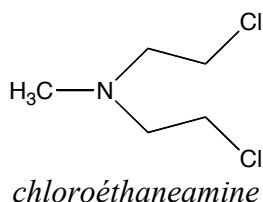
Euphorbia verrucosa L.

Catégories d'agents chimiques « cancérogènes »

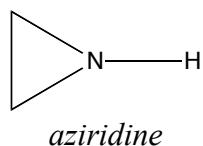
1- Cancérogènes primaires

Directement actifs (par leur structure chimique) :

-Moutardes azotées :



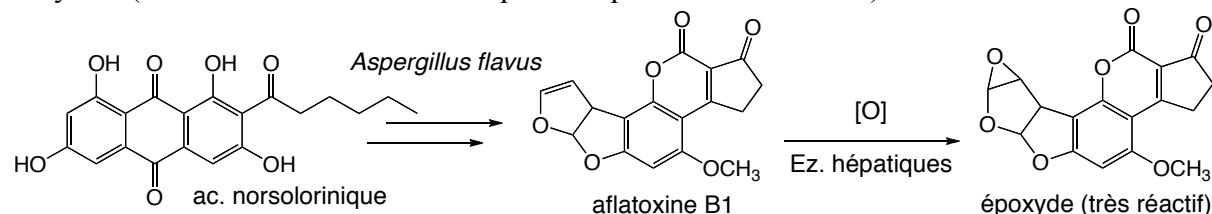
-éthylénimines :



2- Secondaires ou « procancérogènes »

Pas directement actifs :

leur structure chimique est transformée en composés cancérogènes « primaires » par des enzymes (ceci est variable selon les espèces et parfois les individus)



ex : 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** (*Aspergillus sp.*) qui contaminait les aliments utilisés dans ces élevages. Chez l'homme, en 1963, REYE rapporte en Australie des cas d'affections infantiles avec fièvre et convulsions. La mort survient en 3 jours et l'autopsie montre une **hypertrophie du foie** avec destruction lipidique.

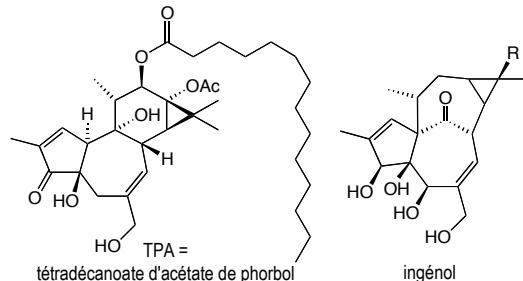
Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches dont 4 constituent les formes les plus couramment rencontrées dans les aliments : **B1** et **B2** (pour blue : **fluorescence bleue** sous U.V.), **G1** et **G2** (**fluorescence verte**). Leur biogénése passe par la synthèse d'anthraquinones polyhydroxylées (acide norsolorinique) et leur structure correspond à un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes.

3- « Cocancérogènes »

Ni primaires, ni secondaires mais ils favorisent leur action :

Les structures chimiques sont transformées en cancérogène « primaire » par des enzymes (ceci est variable d'une espèce à l'autre).

- Huile de croton
- Esters de phorbol (TPA), ingenol.



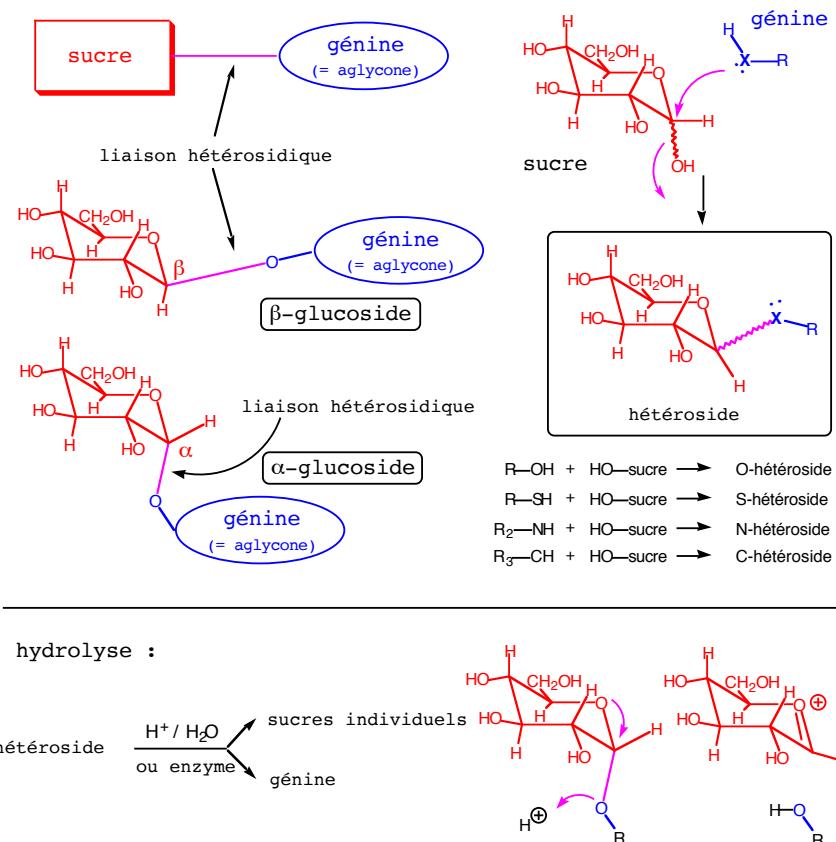
- Hormones sexuelles :

- Testostérone
- Estrogènes

Les Hétérosides (Rappels)

A- Définition

B- Nomenclature

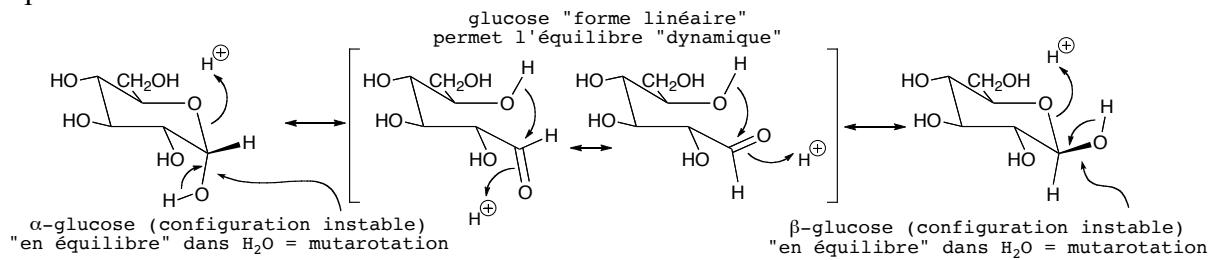


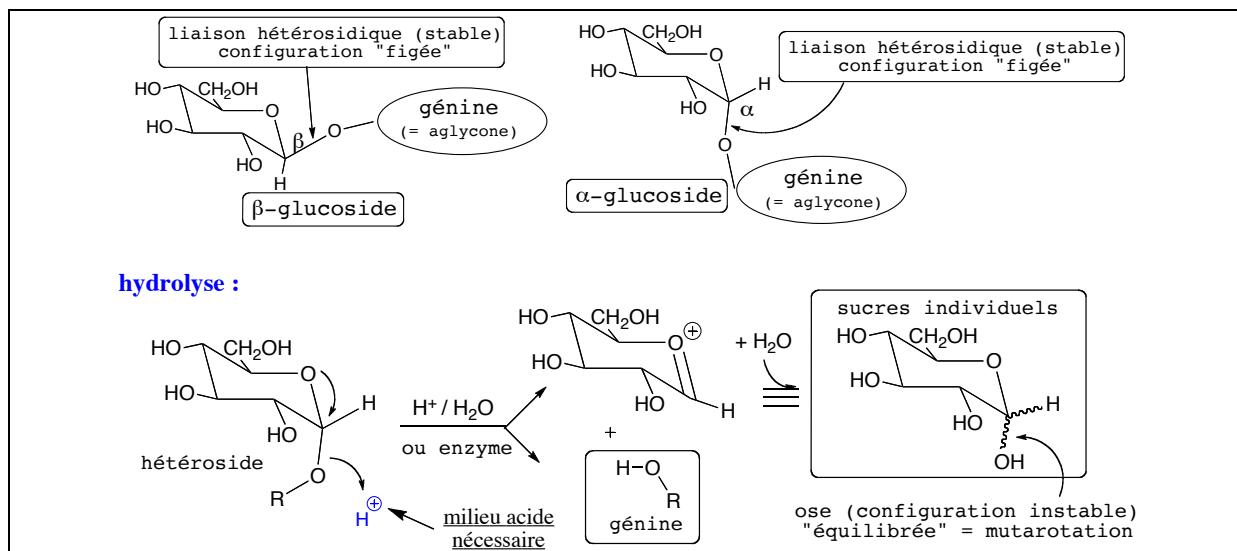
Sucres et hétérosides :

Fonction hémiacétalique **anomérique** (mutarotation) vs liaison osidique ou hétérosidique = stabilité, nature (« acétal pas ester $\Rightarrow \neq$ des glycuroconjugués ! Conditions d'hydrolyse différentielles des *O*-hétérosides vs les *C*-hétérosides.

Stéréochimie : α - et β -hétérosides (importance quant à la stabilité à l'hydrolyse chimique, spécificité des enzymes pour l'hydrolyse de l'amidon ou de la cellulose !).

Bien se souvenir des raisons et mécanismes qui expliquent les différences entre un anomère alpha et un anomère bêta :





C- Propriétés physicochimiques

Généralement cristallisables. Parfois colorés (flavonoïdes en jaunes, ...). Souvent amers. Solubles dans les solvants polaires et leurs mélanges avec l'eau. Pas solubles dans les solvants organiques → extraction par eau et/ou les alcools. On peut utiliser aussi, la méthode des « solvants successifs ».

D- Détermination de leur structure

Par méthodes dégradatives : permettant de simplifier les structures fort complexes.

D-a) par hydrolyse acide

D-b) par hydrolyse enzymatique → permet de connaître la stéréochimie α ou β des jonctions osidiques (β-glucosidase = émulsine, ...).

D-c) autres techniques : les C-hétérosides nécessitent des conditions oxydantes (voir anthracénosides).

Ces techniques libèrent les sucres qu'on peut analyser en CCM ou CLHP et la génine qu'il faut identifier. Il faut ensuite trouver les points de liaison entre les sucres et entre ceux-ci et la génine.

Sans dégradation : cette technique n'est permise que depuis qu'on dispose d'outils d'analyse performants (RMN haut champ 2D). Permet d'élucider des structures très complexes (saponines triterpéniques porteuses de 14 résidus sucrés).

E- Importance des hétérosides en thérapeutique

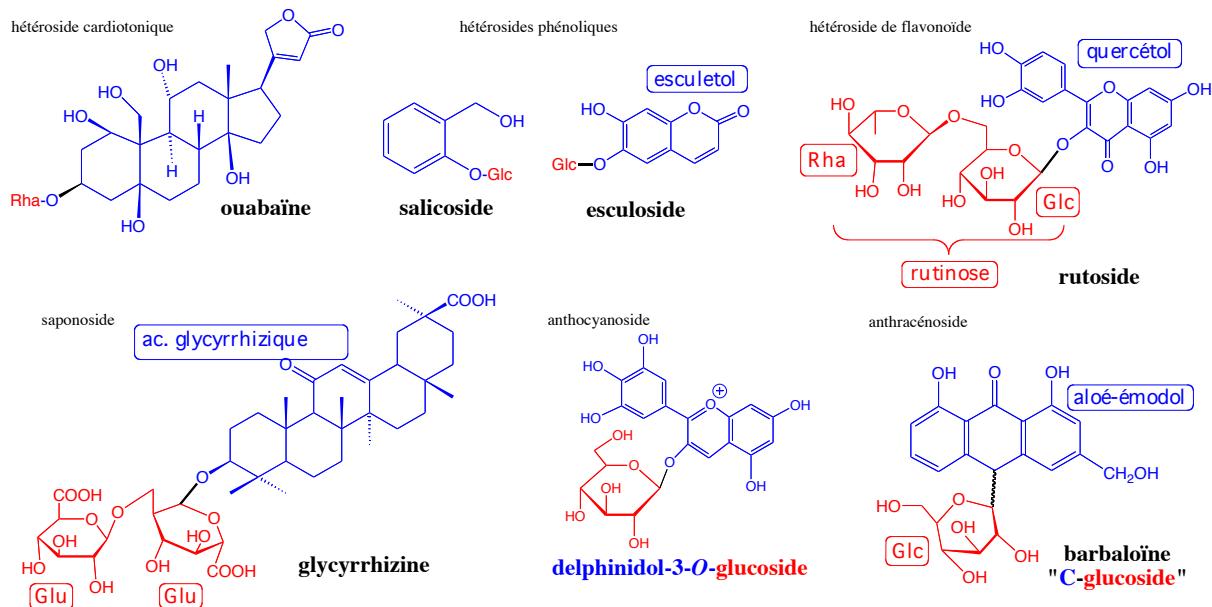
Beaucoup d'entre eux sont physiologiquement très actifs. Et certains sont même très toxiques (cardiotoxicité, hétérosides cyanogénétiques).

Leur activité est fonction de la nature de la génine, le plus souvent :

- Cardiotoniques
- Laxatives/purgatives (anthracéniques)
- Diurétiques (saponosides, flavonoïdes)
- Antipyrétiques, antirhumatismaux (salicosides, ...)
- Antiinflammatoires (saponosides, ...).

Nous les aborderons dans des chapitres classés en fonction de la génine et de la biogenèse.

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 dès la fin du 18^{ème} siècle, et les strophanthus deviennent officinaux au début du 20^{ème}. D'autres plantes « cardioactives » sont découvertes : muguet, scille, ouabaïo,

La digitaline est la première SAM isolée de la digitale, par un pharmacien Claude Nativelle, et elle a été utilisée jusqu'en 2005. Le scillarène A est isolé de la scille par Stoll et Renz en 1929.

2- Localisation - Répartition dans le règne végétal

Exceptionnels chez les animaux (bufadiénolides des crapauds, certains lépidoptères dont les chenilles vivent sur des Asclépiadacées qui en produisent !).

Les H.C. sont répartis de façon sporadique dans quelques genres d'une douzaine de familles, dont 4 principales : **Liliacées** (scille, muguet), **Renonculacées** (hellébore noir = rose de noël), **Apocynacées** (strophanthus, ouabaïo, laurier-rose) et **Plantaginacées** (ex **Scrofulariacées** (digitales)).

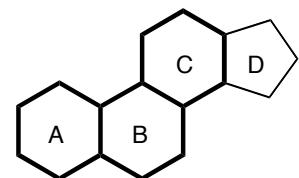
Toutes les parties de plantes peuvent en contenir, mais les teneurs sont toujours faibles (<1%).

3- Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.)

Très homogènes : génine « stéroïdique » reliée à 1 partie osidique (ose ou oligoside).

3-A- Les génines

Toutes ont un squelette « cyclopentanoperhydrophénanthrénique ».



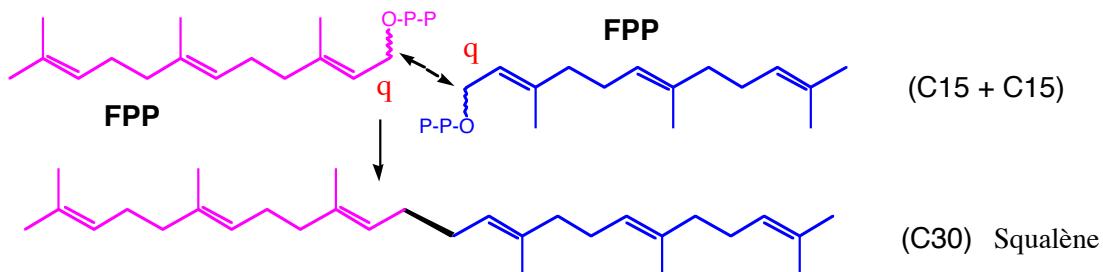
3-A-1- Biogenèse du squelette

Leur existence est conditionnée par 3 séquences réactionnelles fondamentales :

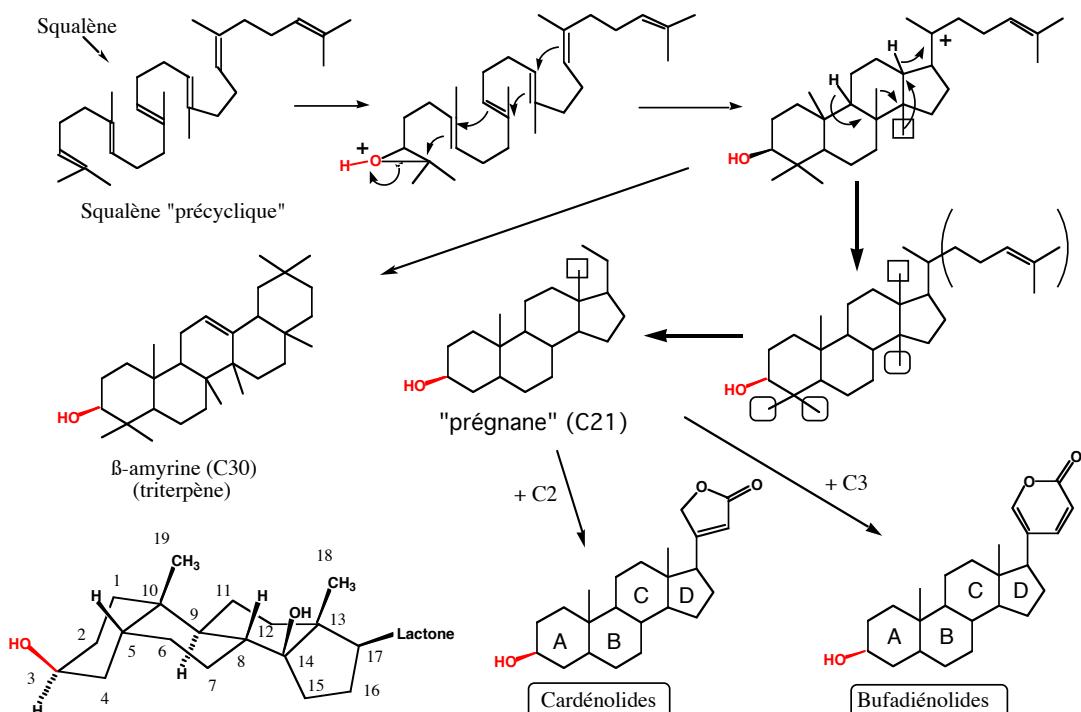
1) Formation de l'isoprène "actif" : voir détails page 227

2) Couplage "tête-queue" : formation du FPP, voir détails page 228

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** (**spécifique aux cardiotoniques**)
- Présence de 2 hydroxyles : 3 β OH et 14 β OH
- 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 noir, venin de crapauds.

3-A-3 Variations structurales

Assez restreintes. Présence d'hydroxyle(s) supplémentaire(s) :

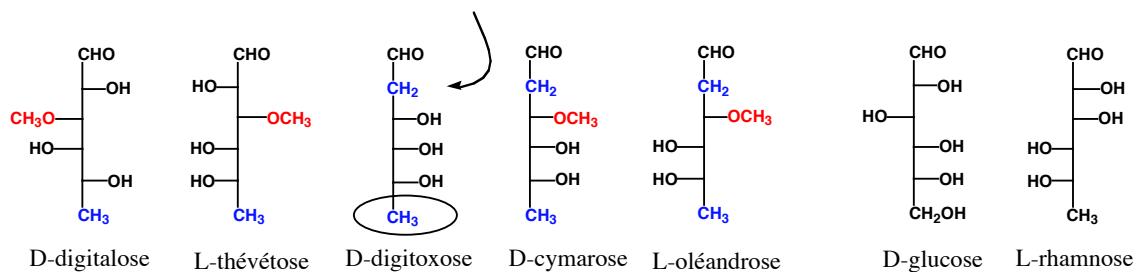
- en 12 (digitales)
- en 16 (digitales, adonis)
- en 5 (muguet, strophanthus)
- en 1 et 11 (strophanthus)

Parfois le méthyle 19 est oxydé en alcool ou en aldéhyde.

Très rarement, l'un des OH est estérifié (gitaloxigénine)

3-B- Les oses :

Fixés par l'hydroxyle en 3 du squelette cyclopentanoperhydrophénanthréniq



3-B-1- Communs (Glc → hétéroside « primaire »).

3-B-2- Spécifiques (désoxysucres, ...)

3-B-3- Hydrolyse → bi ou trioses (scillatatriose)

4- Relations Structure-Activité

La configuration β -OH est fondamentale (l' α est inactif).

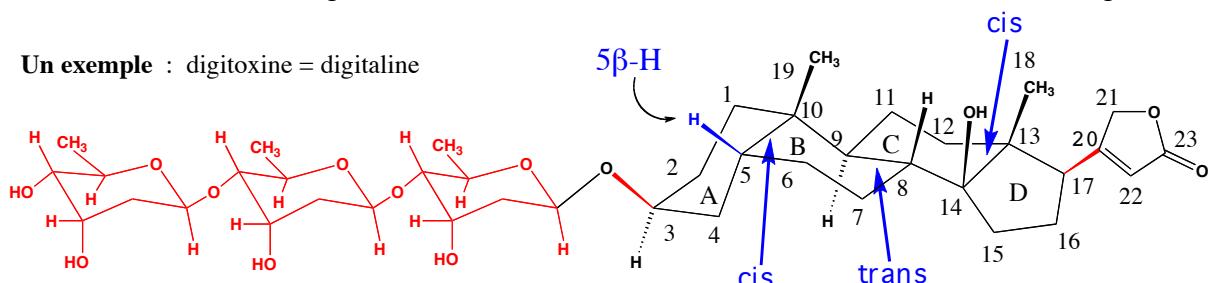
La configuration des cycles :

- A/B *cis* : maximale (les isomères *trans* sont 10 fois moins actifs, mais il peut y avoir une Δ 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 β
- 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 : Renforce, Régularise, Ralentit le cœur malade.

6-A- Sur la contractilité

"Inotope +" (inos en grec = fibre) : renforce l'inotropie. Action sur le **myocarde**. Contraction est augmentée en force et en vitesse.

6-B- Sur la conductibilité

"Dromotope -" (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 Hiss (auriculo-ventriculaire). S'observe à l'ECG (allongement de la période réfractaire → bénéfique contre les troubles du rythme supraventriculaires).

6-C- Sur l'automaticité

• "Chronotope -" (chronos en grec = temps, **rythme**) : abaissent la fréquence sinusal (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).

6-D- Actions secondaires

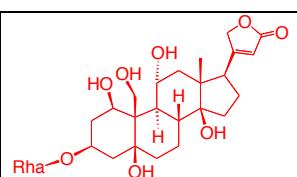
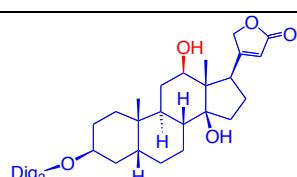
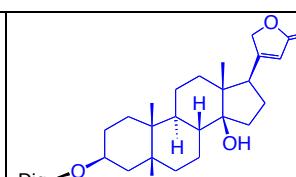
- Diurétiques (augmentation du débit rénal, donc de la filtration glomérulaire).

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 ralenti.

6-F- Parmacocinétique

Importance des propriétés physicochimiques (rapport hydro-lipophilie) :

			
HC	Ouabaïne	Digoxine	Digitoxine
Liposolubilité	nulle	+	+++
Voie adm.	Parentérale	per os	per os
Absorption digestive	très faible	60-80%	90-100%
Fixation protéique	nulle	25%	90%
Elimination	rénale (très rapide)	rénale (rapide)	50% rénale (lente)
Délai d'action (I.V.)	5 mn	20 mn	2h00
Persistante	1-2 j	1 sem.	2 à 3 semaines

6-G-Métabolisme

- liposolubles : hépatique (réduction C-20), hydrolyse des sucres,
- Élimination rénale (digoxine).

6-H- Effets indésirables

de 2 ordres quand ils apparaissent :

6-H-1- digestifs :

anorexie, nausées, vomissements (centres du vomissement) : premiers signes d'une intoxication iatrogène.

6-H-2- neurologiques :

troubles visuels (coloration en jaune de la vision), céphalées, confusions, délires.

NOTE : **marge thérapeutique** très étroite (= 2) → **POSOLOGIE !!!**

Intoxications pas rares :

- surdosages** (iatrogènes)
- hypokaliémie** (diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B)
- hypercalcémie** (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)
- Hypokaliémiants (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. + H₂SO₄ conc. → phase acétique bleue + anneau interface brun.

7-A-2- des génines

Toujours HYDROLYSER + extraire par solvant orga. (CHCl₃, Et₂O).

Spécifiques du squelette stéroïdique

- R. de Liebermann : Anh. acétique + H₂SO₄ conc. → phase CHCl₃ bleu-vert (peu spécifique)

Spécifiques du noyau lactonique (cardénolides): ttes basées sur dérivés arom. Nitrés / OH⁻ :

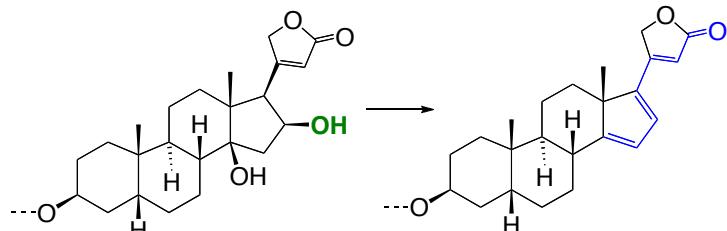
- R. de Baljet : Ac. picrique + NaOH → col. orange (stable, peu sensible)
- R. de Kedde : Ac. 3,5-dinitrobenzoïque + NaOH → col. rouge (sensible)
- R. de Raymond-Marthoud : métadinitrobenzène + NaOH → col. violet (fugace, très sensible).

7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B)

- R. de Pesez : H₃PO₄
- R. de Swendsen-Jensen : CCl₃-COOH.

7-C- C.C.M.

R. de Kedde ou en UV après pulvérisation de CCl₃-COOH.



8- Dosages

8-A- Méthodes Physicochimiques

8-A-1- Colorimétrique

8-A-2- Densitométrique

8-A-3- Pondérale.

8-B- Méthode biologique

Méthode qui évalue la cardiototoxicité (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/Contre-indications

Voir § 6-H, ci-dessus.

Médicaments toxiques (liste I).

Interactions médicamenteuses :

Medicaments bradycardisants (antiarythmiques classe Ia, bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des anticholinestérasiques, de la pilocarpine, etc.).

Calcium 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.

Sulopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

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.

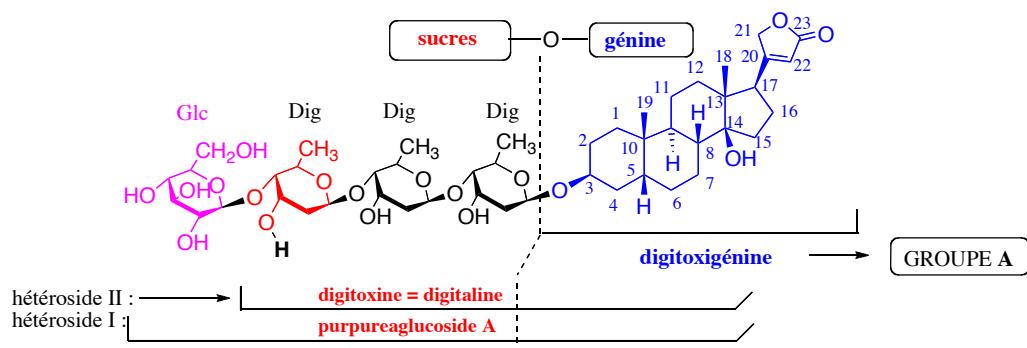
Hydroquinidine, quinidine : trouble de l'automatisme (arythmie), dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. De plus, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG. En cas de réponse 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** : favorisent les effets toxiques des digitaliques (inversion de l'effet bathmotrope). 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. Adaptation de la posologie pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.

Drogues à Hétérosides Cardiotoniques - Monographies

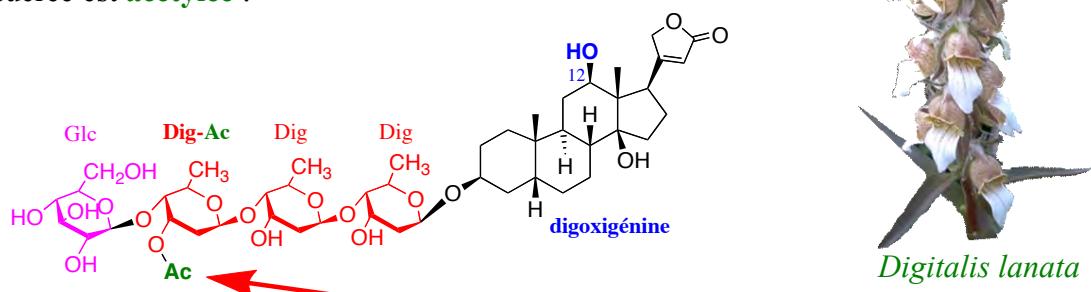
- *Digitale pourpre* : *Digitalis purpurea L.*, *Plantaginacées* (ex *Scrophulariacées*)

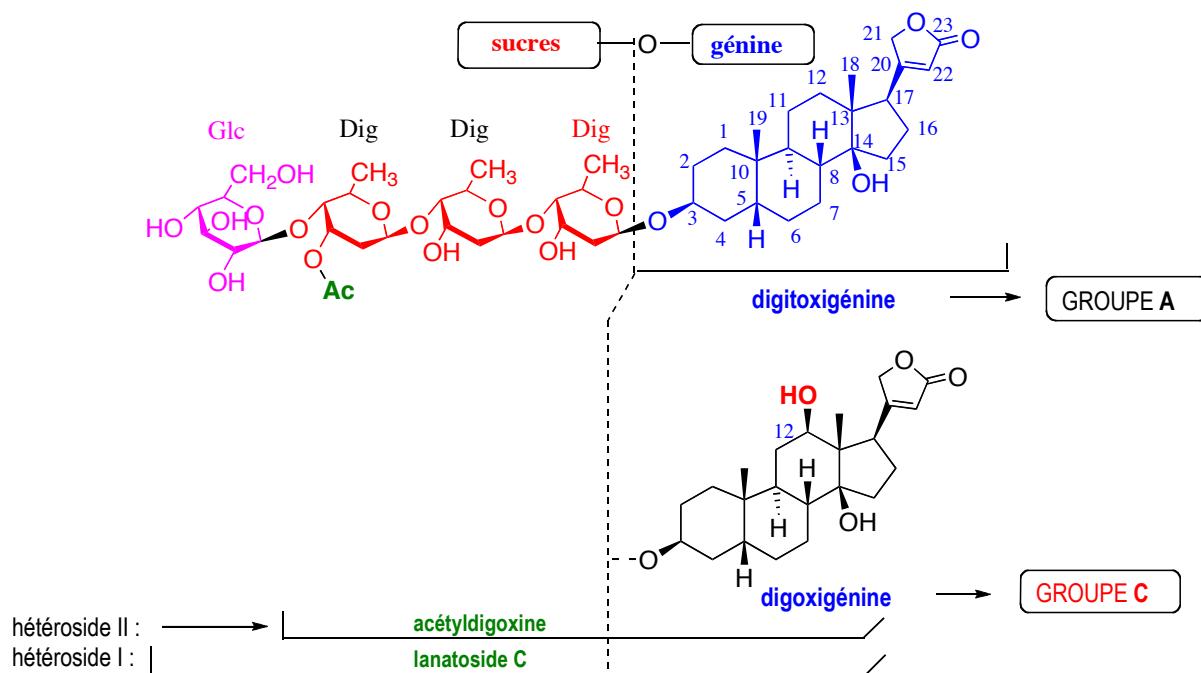


Pour mémoire, le principal HC auquel elle conduisait, la digitaline, est abandonné depuis 2005.

- *Digitale laineuse* : *Digitalis lanata Ehrh.*, *Plantaginacées* (ex *Scrophulariacées*)

Plante calcicole (préfère les terrains calcaires). Hampe florale très florifère et velue (→ laineuse). Drogue = **feuilles** (glabres). Plante de culture uniquement → 4 à 4,5 T de feuilles sèches/ha. Les SAM sont des cardénolides. Un seul est aujourd’hui utilisé en thérapeutique : la **digoxine**, du groupe C (12-OH). L’OH en 3 du dernier digitoxose de sa chaîne sucrée est **acétylée** :





EMPLOIS :

Médicament contenant la SAM : **Digoxine®**

*DIGOXINE NATIVELLE

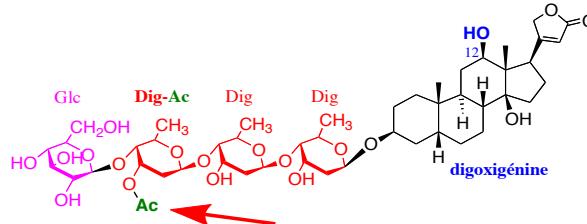
FORMES et PRÉSENTATIONS

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 (associée aux diurétiques), en particulier lorsqu'il existe une fibrillation auriculaire.

Troubles du rythme supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la **fibrillation** auriculaire ou du **flutter** auriculaire.

Digitalique adapté à l'enfant : administrable par toutes les voies, bonne marge de sécurité et brève demie-vie.

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 : posologie peut être réduite à **0,125 mg** (1 cp d'Hémigoxine Nativelle)/jour.

Insuffisant rénal : posologie peut être réduite à **0,125 mg** (1 cp d'Hémigoxine Nativelle)/2 jours.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal : **dosage de la digoxine plasmatique** (digoxinémie).

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.

Injecter très lentement.

Enfant :

- Voie orale : solution buvable à usage pédiatrique.

Le dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire pour adapter la posologie et éviter un surdosage.

Contre-indications

Voir généralités § 6-H.

Précautions d'emploi :

LISTE I. Voir généralités § 6-H.

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 :

En février 2011, DIGIBIND n'est plus au Vidal.

Communiqué de l'ANSM (17/09/2014) : Arrêt définitif de commercialisation DIGIBIND : mise à disposition de DIGIFAB, fragments d'anticorps spécifiques à la digoxine (Fab) d'origine ovine :

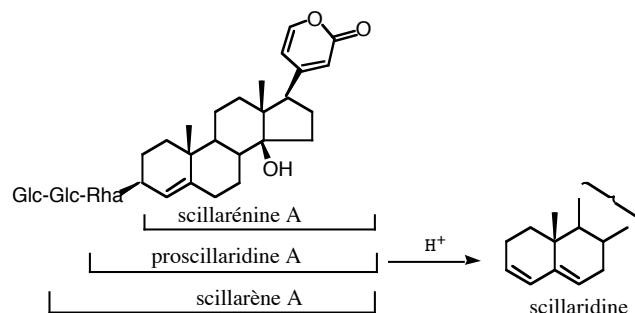
Suite à l'arrêt de commercialisation de DIGIBIND 38 mg poudre pour solution injectable, importé depuis février 2008 (Cf. ANSM 11 mars 2011), le laboratoire SERB, en accord avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), met à disposition, un **autre médicament contenant la même substance active : DIGIFAB 40 mg poudre pour solution 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 :

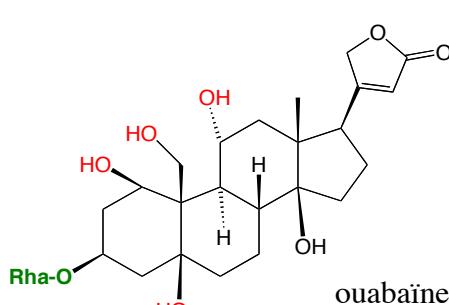
DIGIFAB contient 40 mg de substance active (fragments Fab antidigoxine) par flacon de poudre.

- *La scille* : *Drimia maritima* (L.) Stearn, (*syn* : *Urginea maritima* (L.) Baker, *Urginea pancratium*, *Urginea scilla*, *Scilla maritima*), Asparagacées (ex Liliacees)

bufadiénolides : voir ci-contre.



- *Les strophanthus* : *S. gratus* (Wall. et Hook.) Franchet (*S. kombe*), Apocynacées
Graines à aigrette soyeuse



Ouabaïne : n'est plus utilisée en thérapeutique, depuis des décennies ! Outil en pharmacologie.

• Les plantes toxiques à Hétérosides Cardiotoxiques

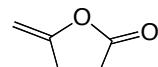
• Convallaria majalis L., Asparagacées (ex Liliacées), Muguet
hétér. cardénolides.

• Helleborus niger L., Renonculacées (Hellébore)
Rose de noël, herbe aux fous.

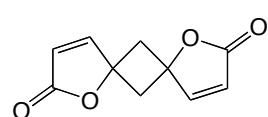
Hétér. bufadiénolides + protoanémonine (méthylène-lactone), responsable des dermites de contact (allergiques) des renoncules (boutons d'or) mais qui disparaît dans la plante sèche (dimérisation en anémonine).



Helleborus niger



protoanémonine



anémonine

• Nerium oleander L., Apocynacées (Laurier-rose)
feuilles = 1,5 % hétér. Cardénolides (16-acétyl gitoxigénine).

Toutes ces plantes sont toxiques par des hétérosides (et non pas des alcaloïdes) ayant des propriétés « cardiotoxiques ».



Nerium oleander

Drogues à Saponosides

1- Généralités - Définition

Hétérosides à génine stéroïdique ou triterpénique

Propriétés caractéristiques :

- Pouvoir aphrogène (solutions moussantes)
- ↑ perméabilité membranaire des cellules
- détruisent les hématies (hémolytiques)
- ichtyotoxiques (toxiques pour les animaux à sang froid, notamment les poissons)

2- Structure des saponosides (ou saponines)

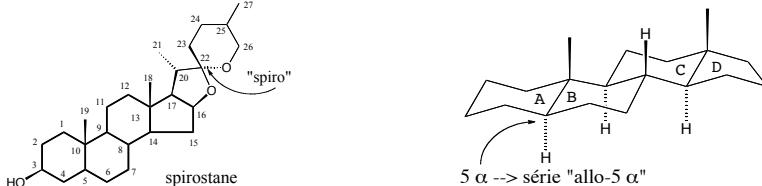
90 squelettes de génines décrits. *O*-hétérosides, principalement.

2-A- Structure des génines

2-A-1- Saponosides stéroïdiques

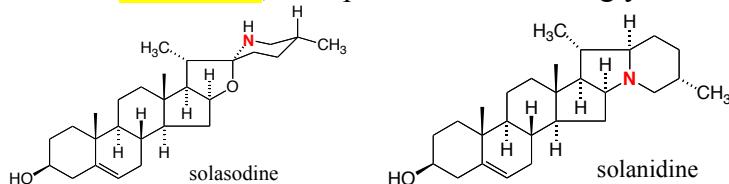
2-A-1-a hexacycliques à 27 carbones : « spirostaniques »

Génines à squelette spirostanique. Principalement chez les **monocotylédones** : Liliacées, Amaryllidacées, Dioscoréacées (+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).

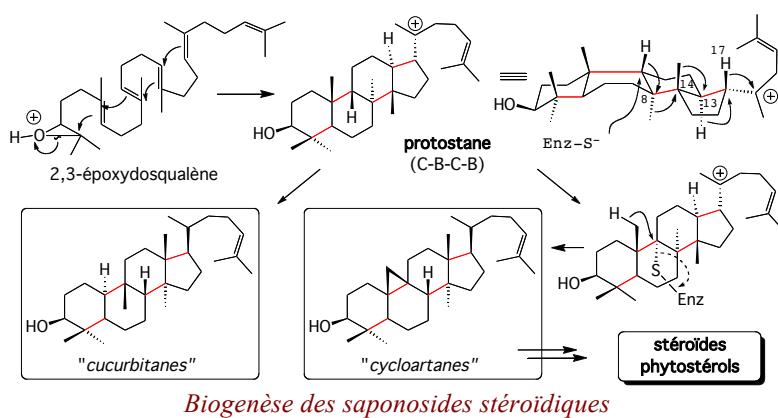


(toutes jonctions *trans*, comme **hormones stéroïdiennes**)
(5 et 14 bêta = hétérosides cardiotoniques)

Un cas particulier, chez les **Solanacées**, incorporation d'azote → glyco-alcaloïdes:



2-A-1-b Biogénèse des Saponosides stéroïdiques :



2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones)

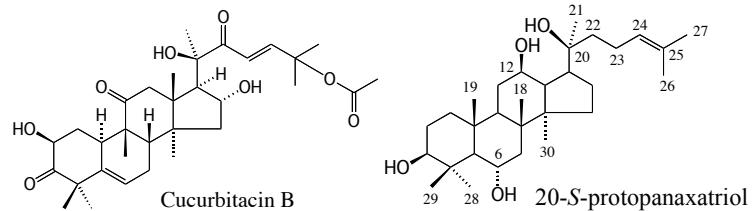
Chez les dicotylédones : Caryophyllacées, Polygalacées, Hippocastanacées, Rosacées, Primulacées (+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).

2-A-2-a- Saponosides triterpéniques tétracycliques

Cucurbitacines, ginsénosides

(panaxosides)

Cucurbitacin B, C₃₂H₄₆O₈,
 (2β,9β,10α,16α,23E)-25-
 (acetyloxy)-2,16,20-trihydroxy-9-
 methyl-19-norlanosta-5,23-diene-



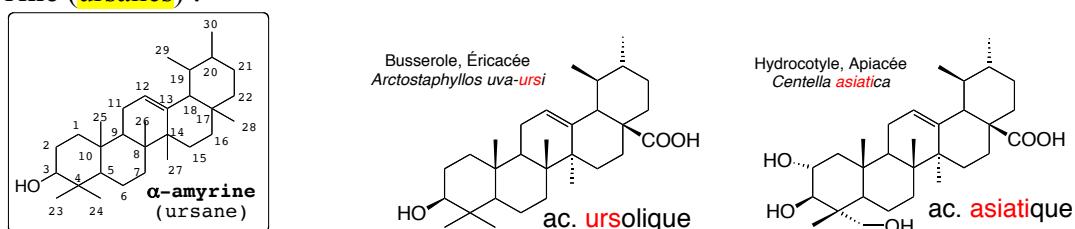
3,11,22-trione = 1,2-dihydro- α -elaterin.

Très cytotoxiques → essais comme antitumoraux mais trop toxiques.

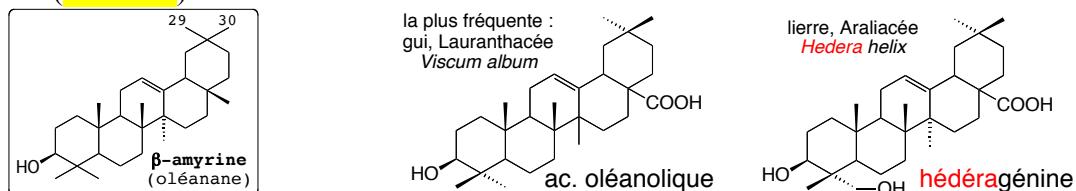
2-A-2-b- Saponosides triterpéniques pentacycliques

De loin, les plus nombreux, basés sur 2 squelettes principaux :

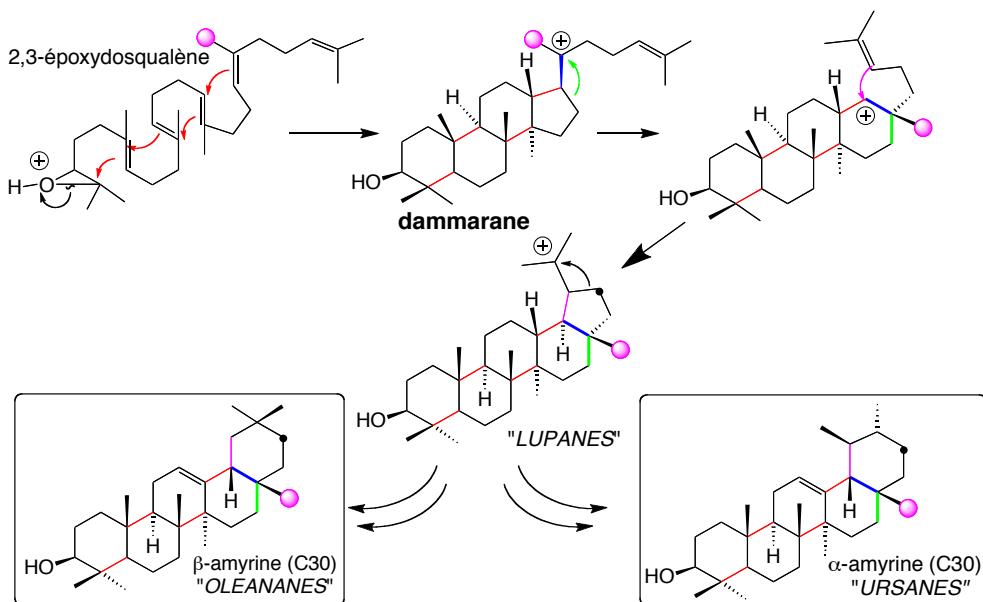
α -amyrine (ursanes) :



β-amirine (oléanane) :



2-A-2-c- Biogénèse des saponosides triterpéniques :



Biogénèse des saponosides triterpéniques

2-B- Structure des sucres

Reliés en 3, le plus souvent, mais aussi, estérifiant le carboxyle 28 (porté par le C-17). La chaîne sucrée peut être longue (12 à 14 !), ramifiée ou linéaire. Des sucres banals : D-Glc, D-Gal, L-Ara, L-Rha, Xyl, Ara ou Ac. D-Glu.

2-C- Variations

Les génines portent des substituants : OH, COOH, OR, oxirane, lactone, ...

Hétérosides (*O*-hétérosides en 3 : monodesmosides), + esters (en C-28 : bidesmosides).

Les alcools des sucres peuvent être estérifiés par des acides à courte chaîne (tiglates, angélates) ou des cinnamates.

3- Propriétés physico-chimiques des saponosides

hétérosides : pratiquement pas cristallisables.

- solubles dans l'eau (→ solutions colloïdales) et l'alcool dilué.
- insolubles dans solvants organiques apolaires.

Sapogénines :

- insolubles dans l'eau
- solubles dans solvants organiques.

4- Extraction, purification

Par des solutions hydro-alcooliques (après éventuelle délipidation). Concentration : ...
tendance à mousser !

- HPLC, DCCC, RLCC, CPC, ...

- Caractérisation

- Mise en évidence 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 (Pharmacopée)

- 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

Pouvoir hémolytique : dilution capable de provoquer, dans des conditions précises,

l'hémolyse (par rapport à saponine étalon).

5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques

- **Anti-microbiens**, anti-fongiques, parasiticides : 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) → schistosomiases),
- 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 SAM 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

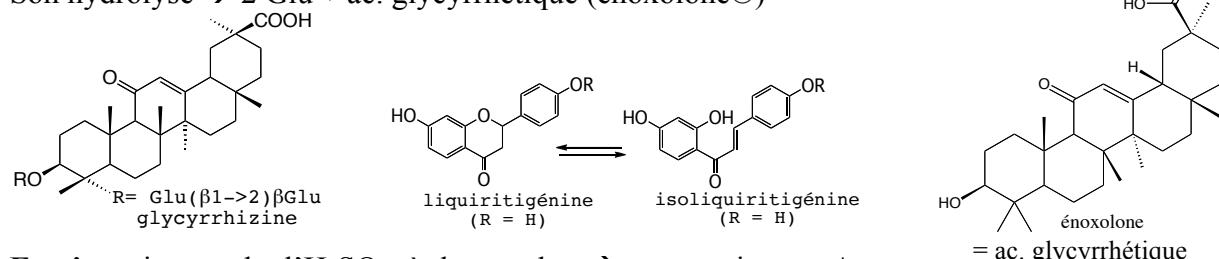
Réglisse (racine de) : Ph. Eur., 8^{ème} Ed. (01/2010:0277-corrigé 7.0. Déf. : *Liquiritiae radix*. Racine et stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non, de *Glycyrrhiza glabra L.* et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Teneur : au minimum 4,0 % d'acide glycyrrhizique ($C_{42}H_{62}O_{16}$; M_r 823) (drogue desséchée).



Drogue = 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' H_2SO_4 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 bêchique (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 : **Ph. Eur.**, 8^{ème} Ed. anti-inflammatoire local.

Extrait fluide éthanolique titré de Réglisse (01/2011:1536) = *Liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum*. Déf. : Extrait fluide éthanolique titré produit à partir de *Racine de réglisse* (0277). Teneur : 3,0 % à 5,0 % d'acide glycyrrhizique ($C_{42}H_{62}O_{16}$; M_r 823).

Extrait sec de Réglisse pour aromatisation (04/2008:2378) = *Liquiritiae extractum siccum ad saporandum*. DEFINITION : Extrait sec produit à partir de *Racine de réglisse* (0277). Teneur : 5,0 % à 7,0 % d'acide 18 β -glycyrrhizique ($C_{42}H_{62}O_{16}$; M_r 823) (extrait desséché).

Médicament contenant la SAM : ac. glycyrrhétique = énoxolone®

ARTHRODONT 1% pâte gingiv

DERMEOL crème

HEXALYSE cp à sucer : Plaq/24

HUMEX LIDOCANE gomme oral gorge irritée

PHLEBOCREME crème rectale

PHLEBOSUP suppositoire

SÉDORRHÔÏDE[®] CRISE HÉMORROÏDAIRE cr. rectale

SÉDORRHÔÏDE[®] CRISE HÉMORROÏDAIRE suppos

VOCADYS pâte à sucer → pour soulager les irritations de la gorge.

→ Traitement local d'appoint des états congestifs de l'oropharynx et traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.

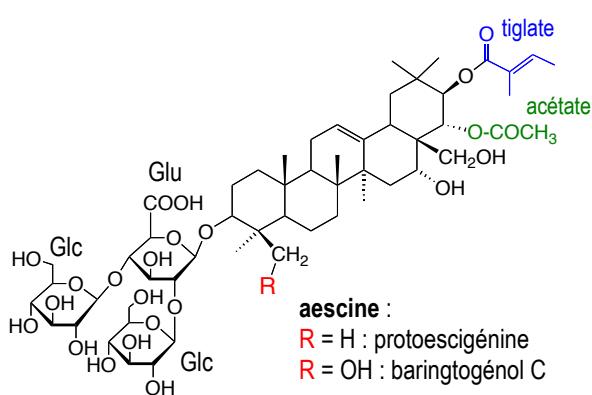
Le Marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanacées

Les cotylédons des graines (marron d'Inde) de ce grand arbre à feuilles composées caractéristiques (5-7 folioles et long pétiole), sont riches en saponosides ($\geq 10\%$). La présence de flavonoïdes, mis en évidence par la réaction de la "cyanidine", est un critère d'identification de la drogue.

Le totum saponosidique ou aescine (= "escine") est un mélange de plusieurs hétérosides et/ou esters de 2 générines (protoescigénine et baringtogenol-C). Les téguments renferment des oligomères flavanoliques dérivés de l'épicatéchine = dimères : B2 (majoritaire), B5, A2, A4, A6 et A7, trimères : C1, esculitanins A-D (type A7) et tétramères : aesculanins E-G.



Aesculus hippocastanum, Graine



symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies, etc.

Hydrocotyle, *Centella asiatica* (L.) Urban, Apiacées (ex Ombellifères) (plante)

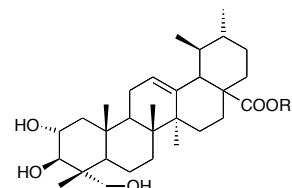
Asiaticoside : Augmente la trophicité du tissu conjonctif. Extrait titré → Phlébologie + dermatologie (brûlures, cicatrisation des plaies)

Médicament contenant la SAM : asiaticoside®

MADECASSOL 1% Cr : T/10g

MADECASSOL 1% Cr : T/25g

MADECASSOL 10mg Cpr : E/25



MADECASSOL 2% Pdr appl loc : Fl pdreur/10g

MADECASSOL NEOMYCINE HYDROCORTISONE Cr : T/10g

***Polygala de Virginie, *Polygala senega* L., Polygalacées**

(racine + souche desséchée)

***Lierre, *Hedera helix*, Araliacées :**

bois : à hédéragénine = antispasmodique et antitussive ;

feuilles : amincissants (Hédéril®) ; fruits (très toxiques, frais).



Hedera helix (feuilles+fruits)

***Saponaire, *Saponaria officinalis* L., Caryophyllacées**

(racine + tige feuillée)

***Ficaire, *Ficaria ranunculoides* Roth., Renonculacées**

(tubercules charnus, antihémorroïdaire)

2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles

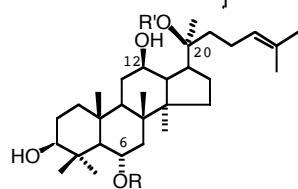
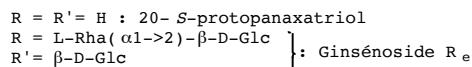
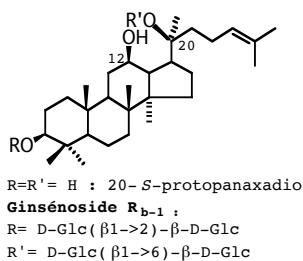
Le Ginseng, Panax ginseng C.A. Meyer, (sp.), Araliacées

Ginseng, *Ginseng radix* Ph. Eur., 8^{ème} Ed., 01/2008:1523 ; Déf. : 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 % de la somme des **ginsénosides Rg1** ($C_{42}H_{72}O_{14},2H_2O$; M_r 837) et **Rb1** ($C_{54}H_{92}O_{23},3H_2O$; M_r 1163) (drogue desséchée).



Ginseng (racines)

Droge = racines séchées (anthropomorphes !).



ARKOGÉLULES® GINSENG
COMPLEXE LEHNING SELENIUM N° 99 Cpr

Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.

Eleuthérocoque, Eleutherococcus senticosus Maxim., Araliacées



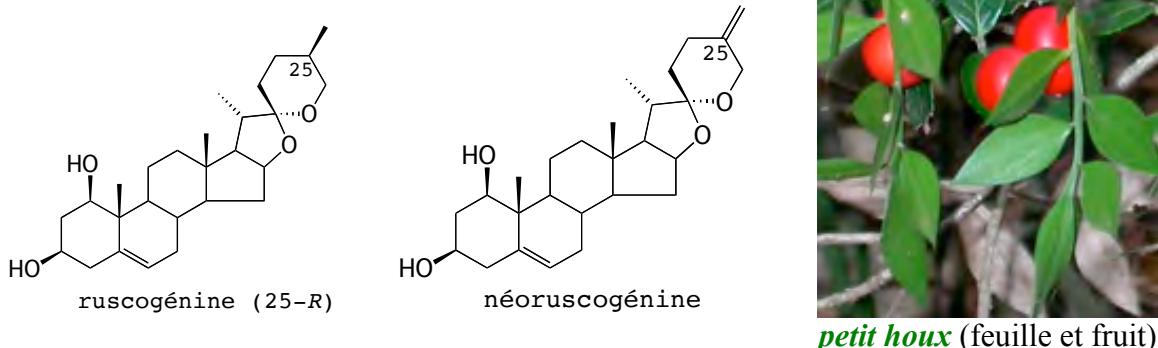
Eleuthérocoque (feuille)

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 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)

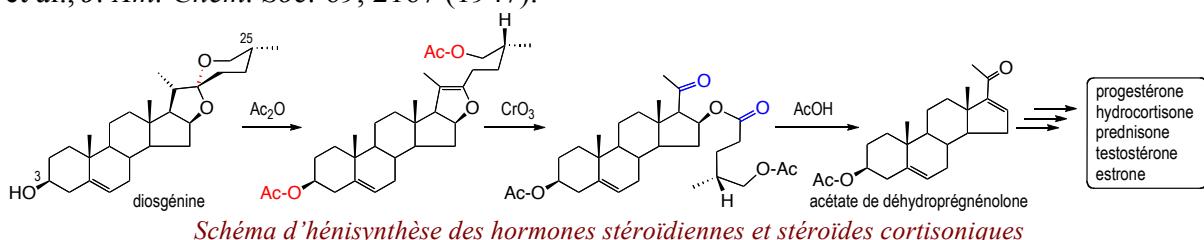


4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes

4-A- La diosgénine comme matière première

Diosgénine : (3 β ,25*R*)-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).



- Les Dioscorées, *Dioscorea* sp., Dioscoréacées.

(tubercules : 16 à 18 T/ha → 500 Kg diosgénine)

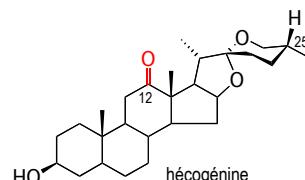
Dioscoréacées mexicaines : (les douces sont des « ignames »)

D. composita
D. floribunda
D. spiculiflora
D. mexicana

4-B- Hecogénine comme matière première

hecogénine : (3 β ,5 α ,25*R*)-3-hydroxyspirostan-12-one.

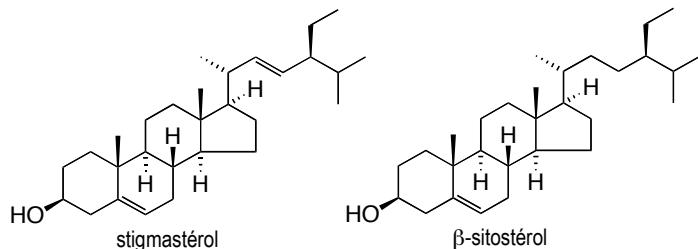
Utilisation : peut être convertie en hormones stéroïdiques substituées en 11 (du fait de la présence du céto-12).



Les Agaves, *Agave sisalana* Perr., Amaryllidacées (Sisal)

4-C- Stigmastérol + sitosterols comme matières premières

5,22-cholestadiene

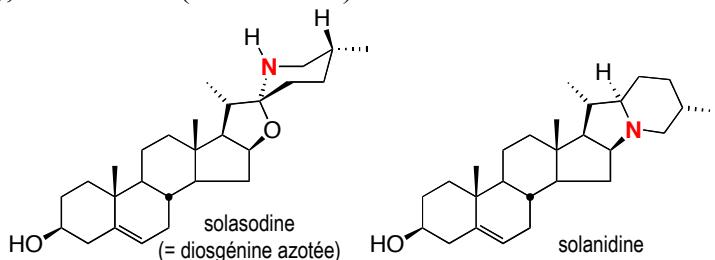


Le Soja, *Glycine soja* Siebold et Zucc. = *Soja hispida*, Fabacées, Papilionacées
(insaponifiable de l'huile)

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

ac. 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 Phytoisque. Phytolacca decandra. Phytolaccacées



Tamier, *Tamus communis*



Phytolaque, *Phytolacca decandra*

Fruits du Sceau de Salomon, *Polygonatum vulgare*, Liliacées

Fruits du Camérisier (Chèvrefeuille), *Lonicera etrusca* Santi, Caprifoliacées



Sceau de Salomon, *Polygonatum vulgare*



Camérisier d'Étrurie, *Lonicera etrusca*

Rappel : les Solanacées à alcaloïdes stéroïdiques

(voir p. 251)

Morelle douce-amère : *Solanum dulcamara* L., Solanacées
(« vigne de Judée », morelle grimpante)

Morelle noire : *Solanum nigrum* L., Solanacées
liste II (→ huile de Jusquiamé composée, liste I)



Morelle douce-amère : *Solanum dulcamara*



Morelle noire : *Solanum nigrum*

Pommier d'amour : *Solanum pseudocapsicum* L., Solanacées



Pommier d'amour : *Solanum pseudocapsicum*

Les Drogues à glucides

Caractères généraux des Glucides (Rappels, voir cours de Chimie Organique et cours VASAM L2).
Glucides = saccharides ou carbohydrates ($C_n(H_2O)_n$), avec $n = 3$ à 9.

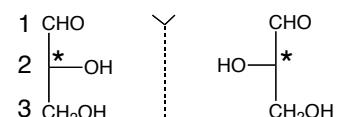
Ensemble de substances constituées d'oses (sucres simples) mais qui peuvent se combiner → osides (holosides = que des oses) ou hétérosides (= oses + aglycone).

I- Les OSES

Rappels (de quelques propriétés importantes)

I-A-Nature

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



D-glycéraldéhyde $[\alpha]_D = +14$
L-glycéraldéhyde $[\alpha]_D = -14$
dextrogyre lévogyre

I-B- Propriétés physicochimiques

I-B-1- dues aux carbones asymétriques

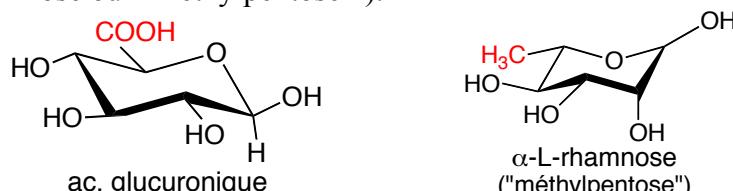
séries D et L et signe du pouvoir rotatoire : ne sont pas liés.

ex : D-ribose : $[\alpha]_D = +23$ D-érythrose : $[\alpha]_D = +14$

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.= désoxysucres (rhamnose ou « méthylpentose »).



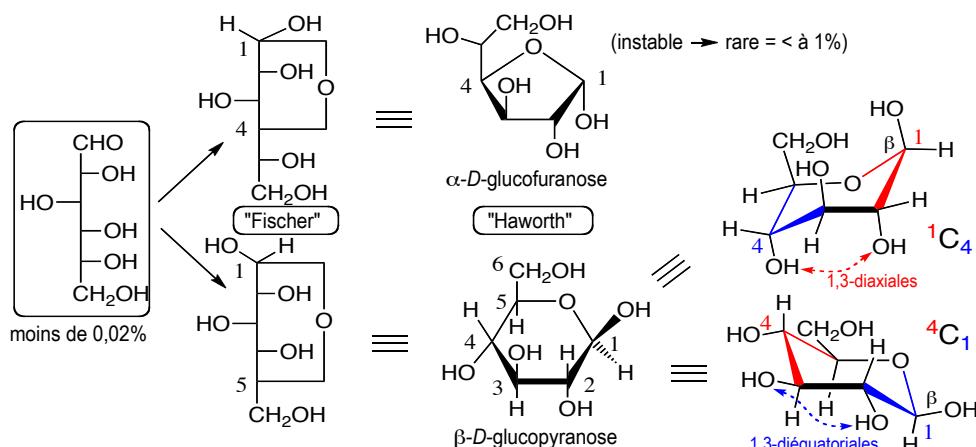
I-B-3- dues aux carbonyles

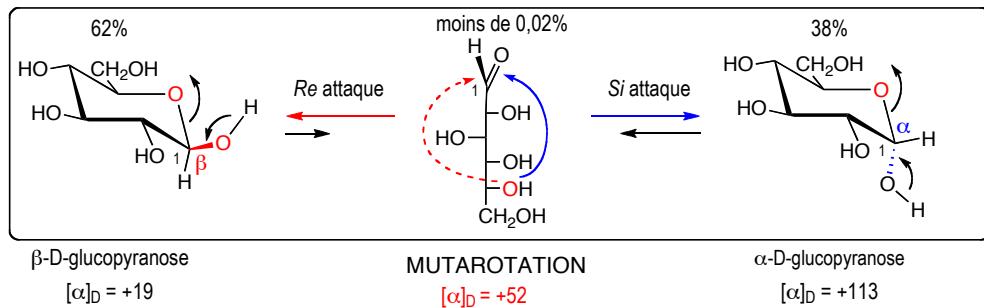
Pouvoir réducteur (sucres « réducteurs ») sur la liqueur « cupro-alcaline » ou liqueur de Felting : CuO → Cu₂O (précipité **rouge brique**), AgNO₃ (« miroir d'argent »).

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

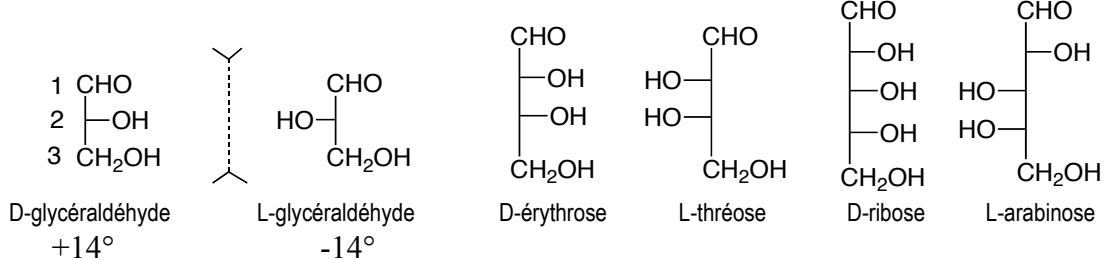
I-B-4- Conformations, isoméries, anomérie, mutarotation

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



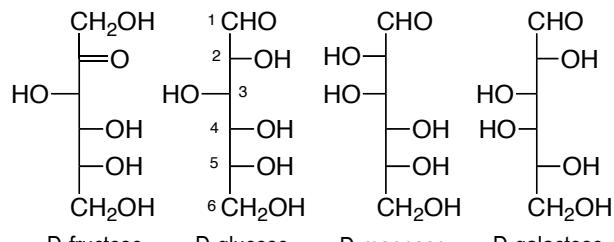


I-C- Principaux Oses

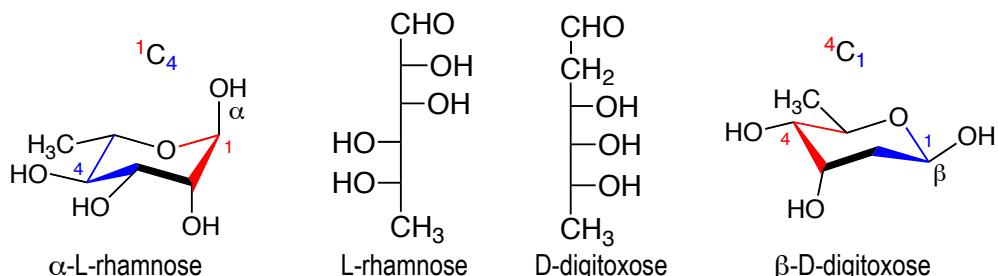


I-C-1- Pentoses
D-xylose (Xyl),
L-arabinose (Ara).

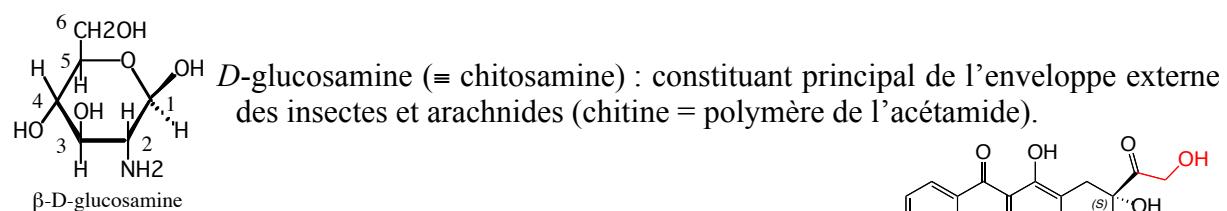
I-C-2- Hexoses
D-glucose (Glc) = Dextrose,
D-fructose (Fru) = lévulose.



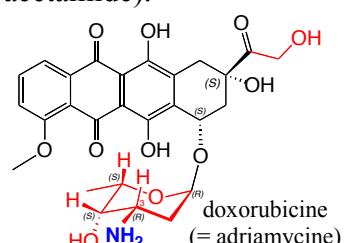
I-C-3- Désoxysucres
 "méthylpentoses" : *L*-rhamnose (Rha), *D*-digitoxose (Dig). Désoxyribose (ADN)



I-C-4- Aminosucres



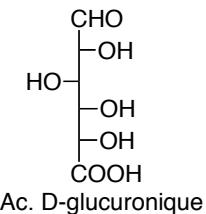
On en retrouve dans certains actifs antibiotiques et/ou anticancéreux (doxorubicine = anthracyclines) isolés de *Streptomyces peucetius* var *caesius*.



I-D- Dérivés des oses

I-D-1- Acides uroniques (oxydation)

Ac. *D*-glucuronique (Glu) (voir aussi pectines, p. 315). Ac. *D*-mannuronique et *L*-guluronique → alginates des *Fucus* (voir p. 309).

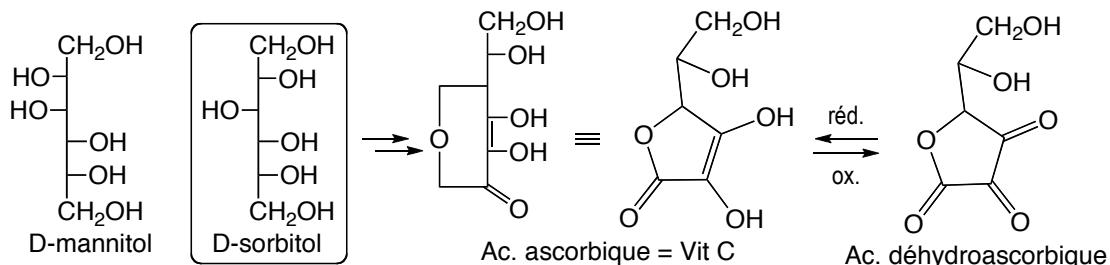


I-D-2- Polyols = "itolos" (réduction)

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

voir cours VASAM L2.

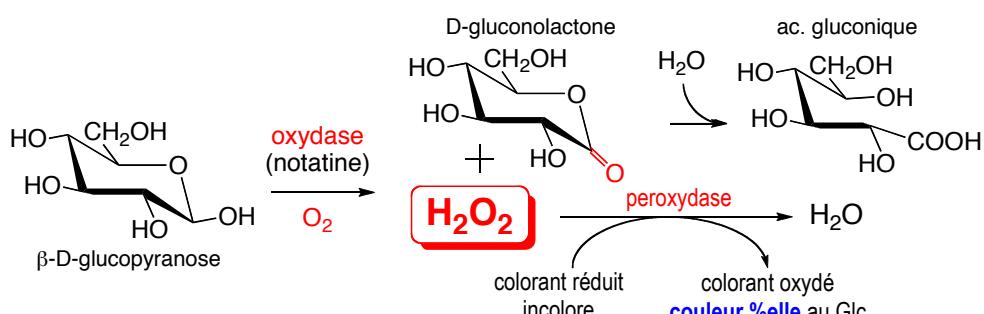
I-E-1- Extraction

Le principe de leur extraction repose sur les propriétés physicochimiques des oses : hydrosolubles + précipitables par l'alcool absolu !

I-E-2- Caractérisation

I-E-3- Dosage

Sucre « réducteurs » : cuprimétrie, argentimétrie, procédé enzymatique avec formation concomitante de peroxyde d'hydrogène =



réaction spécifique du glucose (oxydation par une oxydase = avec libération d'eau oxygénée)

utilisations : bandelettes réactives (évaluation du « sucre » dans les urines). L'eau oxygénée formée est dosée par colorimétrie : en présence d'une peroxydase, elle oxyde un chromogène réduit (incolore) en chromogène oxydé, coloré. L'absorbance est mesurée au spectrophotomètre UV-Visible. Plus récemment, la technologie des stylos pour mesurer rapidement la glycémie des diabétiques, résulte du couplage de l'oxydation de l'eau oxygénée avec un capteur de courant (le courant est proportionnel à la concentration de glucose).

I-F- Usages pharmaceutiques

I-F-1-Hexosesle D-Glucose = dextrose (Ph.Fr)**principales sources** : tous les fruits. Hydrolyse enzymatique double (alpha-amylase + amyloglucosidase) de l'amidon (voir p. 308).**utilisations** : sucre directement assimilable (source énergétique)**solutés injectables** isotoniques (5 à 10%), ou **hypertoniques** (à 15, 20, 30 et 50% ; **rhéhydratation**).

138 spécialités renferment du Glc comme SAM.

Industriellement, sert à la **synthèse du sorbitol** → vit. C (voir Cours VASAM L2 et p. 303).Chauffé ($\leq 200^{\circ}\text{C}$) : caramel = **colorant**.le Galactose (Ph.Fr)**principales sources** : algues, gommes 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 ($\rightarrow 70\%$)**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).

Liste des médicaments contenant le lévulose comme SAM

LEVULOSE BIOSEDRA 5% sol p perf

I-F-2-Itolsle D-mannitol (E421)**Principales sources** : la « manne » du Frêne.

- **Frêne (Fraxinus ormus L., Oléacées)**

Liste des médicaments contenant le D-mannitol comme SAM

MANNITOL B BRAUN 10% sol p perf	MANNITOL	MACO
MANNITOL BRAUN 20% sol inj p perf hypertonique	PHARMA 20% sol p perf	
MANNITOL LA VOISIER 20% sol p perf	MANNITOL VIAFLO 10 %	
MANNITOL MACO PHARMA 10% sol p perf	sol inj p perf	

Utilisations : édulcorant ; **diurétique osmotique** (en perfusion). Réduction de certains oedèmes cérébraux. Hypertension oculaire.le D-sorbitol (= D-glucitol) (E420)**principales sources** : Sorbier des oiseaux (initialement).

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

Aujourd'hui, préparé industriellement par hydrogénéation du Glc.

Liste des médicaments contenant le D-sorbitol comme SAM

AMBROXOL BIOGARAN CONSEIL 0,6 % sol buv sans sucre édulcorée au sorbitol
 SORBITOL DELALANDE 5 g pdre p sol buv
 SORBITOL RICHARD 5g pdre p sol buv

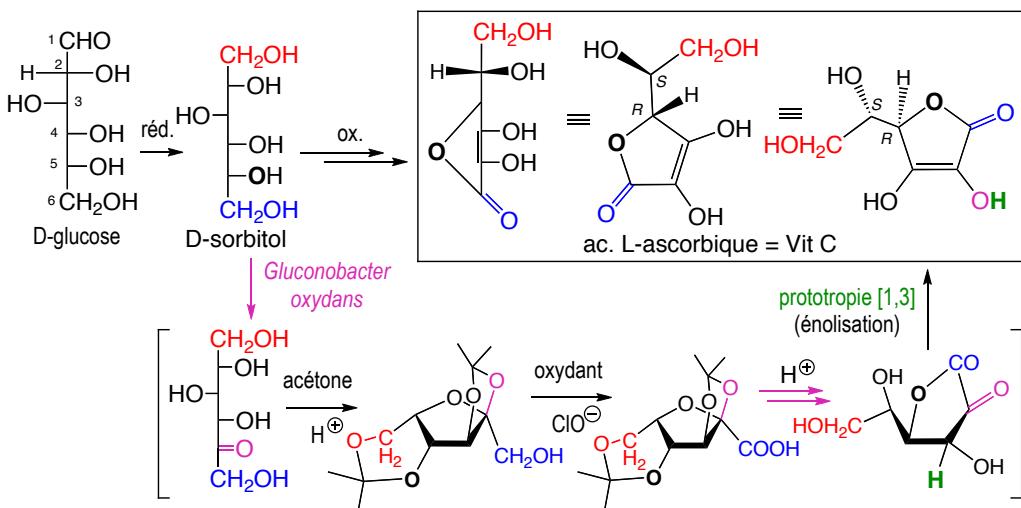
Utilisations : régulateur fonctions digestives et du transit intestinal (**cholagogue**) et **diurétique**. Traitement de la constipation occasionnelle de l'adulte. Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques (digestion difficile, ballonnements) de l'adulte. Matière première pour synthèse industrielle d'acide ascorbique (vit. C).

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

564 médicaments contiennent le **D-sorbitol** comme excipient

I-F-3- Dérivé des itols

La Vitamine C (= acide ascorbique)



préparation de la vit. C à partir du glucose (réduction → sorbitol puis oxydation en 2 étapes en lactone-ène-diol)

Vitamine C = acide ascorbique (voir aussi, p. 153) : 103 spécialités pharmaceutiques renferment de la Vit. C comme SAM, avec pour indications principales : **anémie** (carence martiale), **grippe**, **rhinite allergique**, **rhinopharyngite**, **asthénie** passagère, **fatigue**, ...

I-F-4- Dérivé aminés

La D-glucosamine

Liste des médicaments contenant la SAM : **D-glucosamine comme SAM**

DOLENIO 1178 mg cp pellic

STRUCTOFLEX 625 mg gél

FLEXEA 625 mg cp

VOLTAFLEX 625mg cp pellic

OSAFLEXAN 1178 mg pdre p sol buv

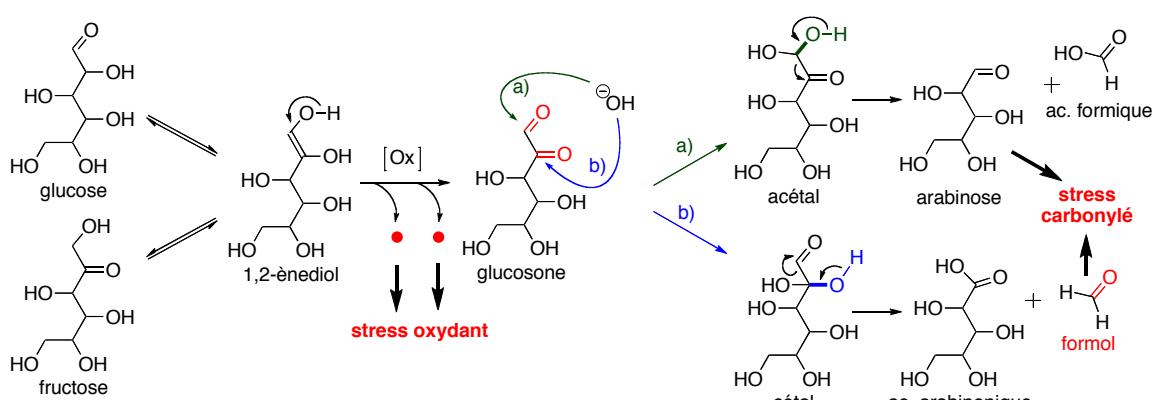
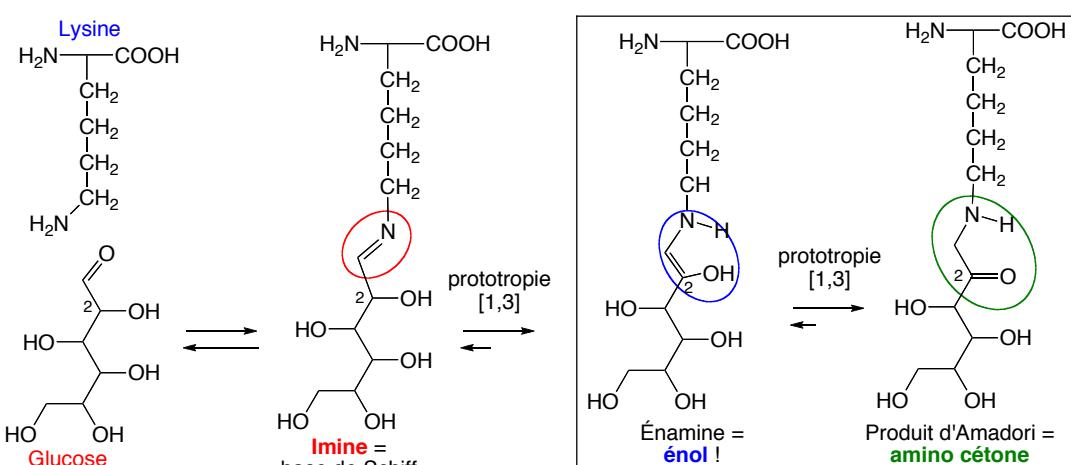
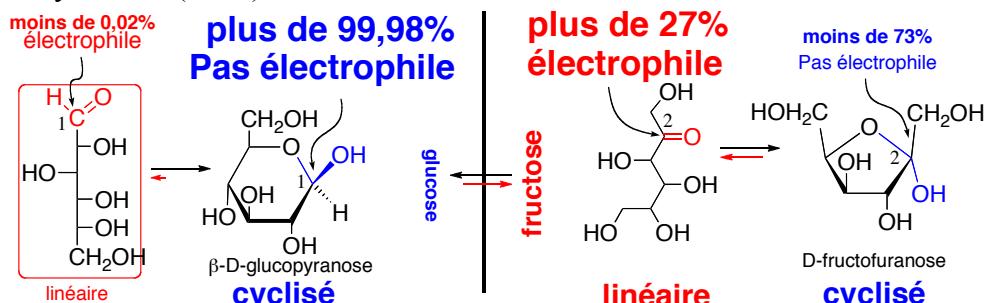
indiquée dans le soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou.

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 → rearrangement d'Amadori → glycation = formation des "AGEs" ...

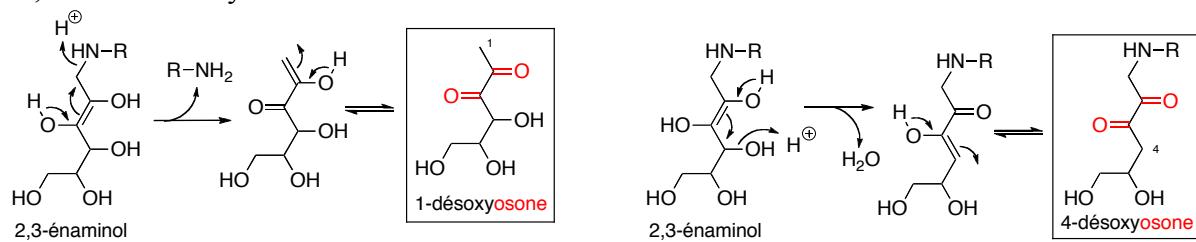
- ◆ Une **teneur élevée** (mauvaise régulation de la glycémie) de **sucres** dans le plasma sanguin (Glc, principalement) peut faire que ces sucres développent leurs propriétés **électrophiles** (fonction **carbonyle** libre) → formation accrue de produits d'addition de résidus nucléophiles d'aminoacides (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 plus stable, 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).

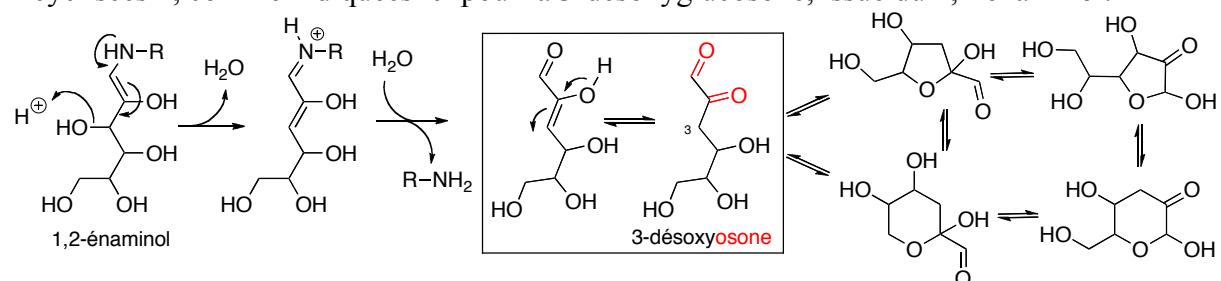


Ainsi, les réactions d'élimination (d'eau ou d'amine R-NH₂) conduiront également à des désoxy-osones dont certaines peuvent être également aminées. Les trois principales sont les

1-, 3- et 4-désoxyosones :

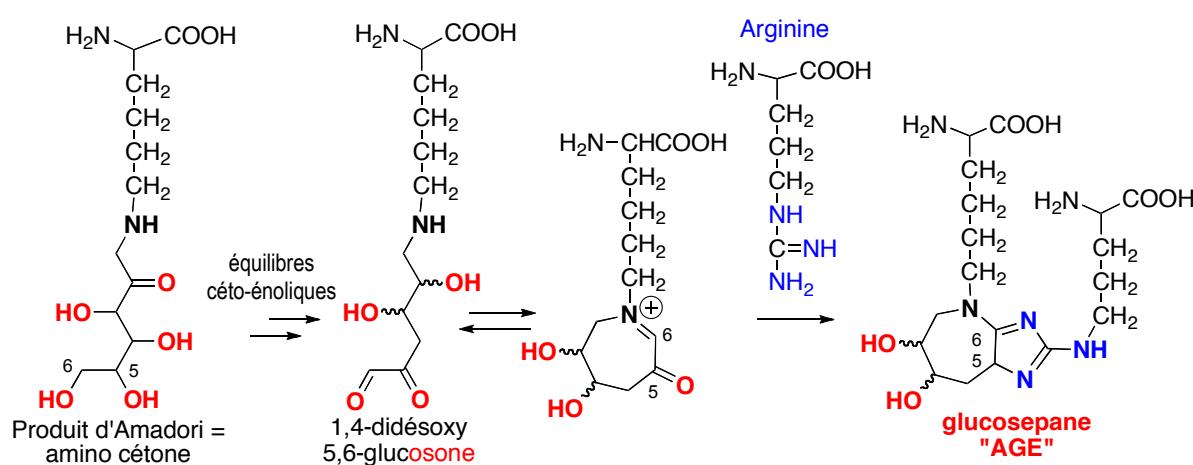


Ces osones sont des composés en équilibre avec leurs nombreuses formes « cyclisées », comme indiquées ici pour la 3-désoxyglucosone, issue du 1,2-énaminol.



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** ».



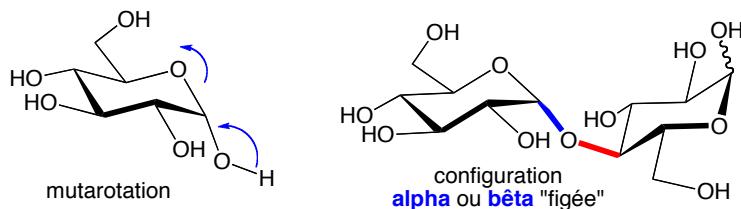
II- Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes)

holosides : leur hydrolyse ne libère que des oses. Si un seul sucre \rightarrow « homogènes », si différents \rightarrow « 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). Très importants du point de vue pharmaceutique (de nombreux hétérosides sont des SAM)

La principale différence avec les oses (simples), concerne la plus grande stabilité de la liaison éther avec le carbone anomérique (cyclisation) du fait du blocage de la fonction OH de l'hémiacétal (des oses) sous forme d'éther \rightarrow acétal dans les osides ou hétérosides :



II-1- Diholosides

II-1-A- Diholosides homogènes

le gentiobiose (β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc).

II-1-B- Diholosides hétérogènes

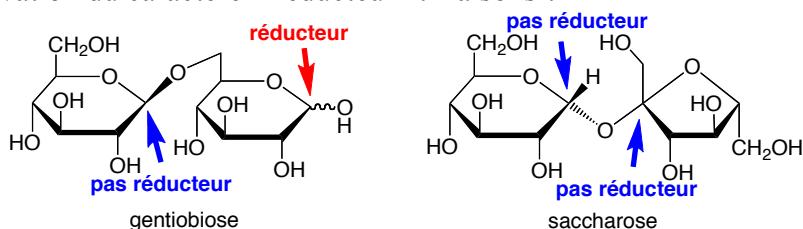
le saccharose (α -D-Glc-(1 \rightarrow 2)- β -D-Fru).

a) principales sources :

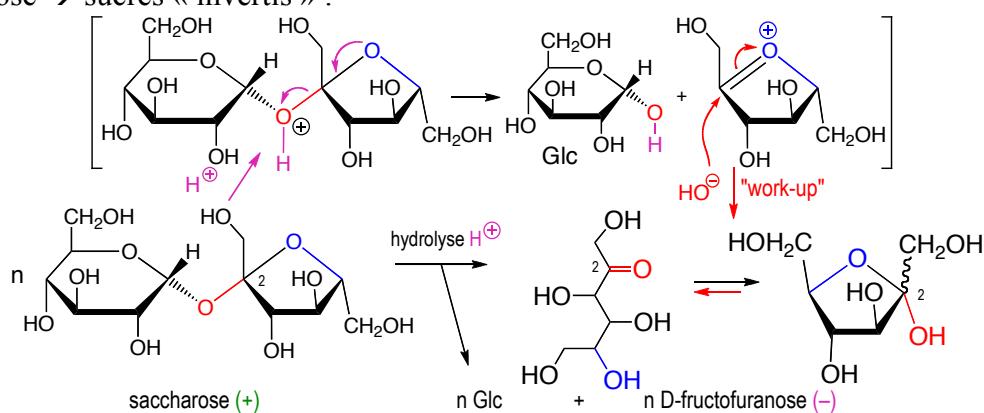
- **Canne à sucre (*Saccharum officinarum* L., Poacées)**
- **Betterave sucrière (*Beta vulgaris* L., Chénopodiacées)**

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

Perte ou conservation du caractère « réducteur ». Raisons ?



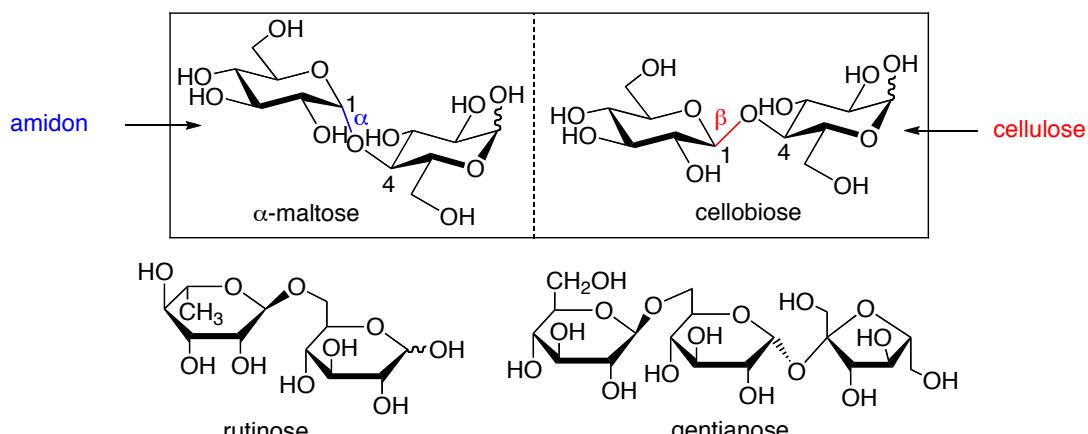
Saccharose \rightarrow sucres « invertis » :



Obtention du fructose à partir du saccharose (sucres « invertis »)

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

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

II-2- Oligoholosides (= oligosides)

spécifiques de certains végétaux → chimiotaxonomie.

II-3- Polyholosides (= polyosides)

Devant toutes ces molécules polyosidiques, il faut être capable de reconnaître les éléments structuraux qui les caractérisent. Ex : les fonctions **acides** (esters sulfuriques ou carboxyliques des acides uroniques) qui les différencient et leur confèrent des propriétés spécifiques = capacité à **émulsionner** l'eau (le cas de tous, du fait des nombreux hydroxyles, ... !), à former des **gels** y compris en milieu acide (les pectines, du fait de la présence des esters méthyliques), à posséder des propriétés « anticoagulantes » (les résidus fortement « sulfatés » et les fonctions carboxyliques, comme les **Héparines de Bas Poids Moléculaire**), ...

Ce sont ces différences, qui font l'intérêt des divers polyosides disponibles et qui en conditionnent les emplois.

Un usage particulièrement important en pharmacie de ces polyosides, est celui des alginates, gélose et autres carraghénanes (source d'hydrates de carbones énergétiques, excipients, milieux de cultures, ...) et des gommes et mucilages (béchiques, adoucissants des muqueuses respiratoires, ...).

Importance du point de vue :

- alimentaire : matières amylocées, fibres ;
- industriel : épaississants, textiles ;
- pharmaceutique : gommes et mucilages.

II-3-A- Polyosides homogènes

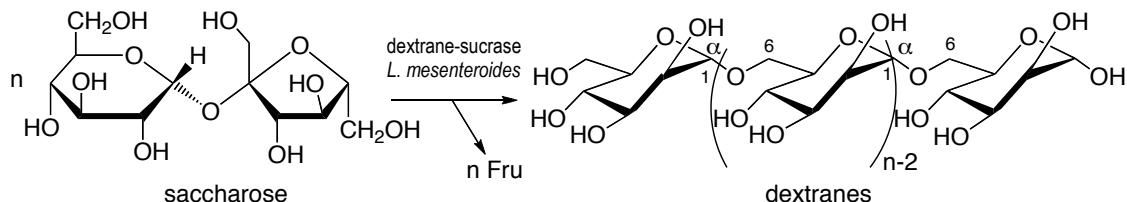
Ils sont acides (renferment des ac. uroniques) ou neutres.

II-3-A-1- Polyosides homogènes Neutres**II-3-A-1-a- glucosanes*****II-3-A-1-a-1- dextrans***

Polymères ± condensés du glucose α -(1 → 6), d'origine microbiologique :

- *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus* ou *Streptococcus*.

sur support de saccharose → condensation du Glc → polyglucane (pm > 1M).



Hydrolyse (H_2SO_4 dilué, ultrasons, dextranases fongiques) pour former des polymères de pm voisin de celui des protéines plasmatiques :

- "70 000" en solution isotonique à 6% (substitut du plasma) :

Liste des médicaments contenant le **dextran 70000** comme SAM :

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
ETOPOPHOS 100mg lyoph p us parentér
GONAPEPTYL 3,75mg pdre/solv p susp inj LP
LOPERAMIDE LYOC 2mg lyoph oral
PARALYOC 250 mg lyoph oral
PARALYOC 500 mg lyoph oral

ROTAIRIX pdre/solv susp buv
SEGLOR LYOC 5 mg lyoph oral
SPASFON LYOC 80mg lyoph oral
VOGALENE LYOC 7,5 mg lyoph oral
VOGALIB 7,5 mg lyoph oral sans sucre

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

Rhéomacrodex (abandonné)

- "Esters de dextranes 10 000" :

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

Liste des médicaments contenant le **dextran sulfate 10000** comme SAM :

DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE pom

Traitements locaux d'appoint des tendinites.

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

- **blé** (*Triticum vulgare* L., Poacées),
- **maïs** (*Zea mays* L., Poacées),
- **riz** (*Oryza sativa* L., Poacées),
- **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., Asteracées (ex Composées)),
- **Chicorée** (*Cichorium intybus* L., Asteracées (ex Composées)).

II-3-A-2. Polyosides homogènes acides

acide alginique : Voir alginates, page 309.

II-3-B- Polyosides hétérogènes

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

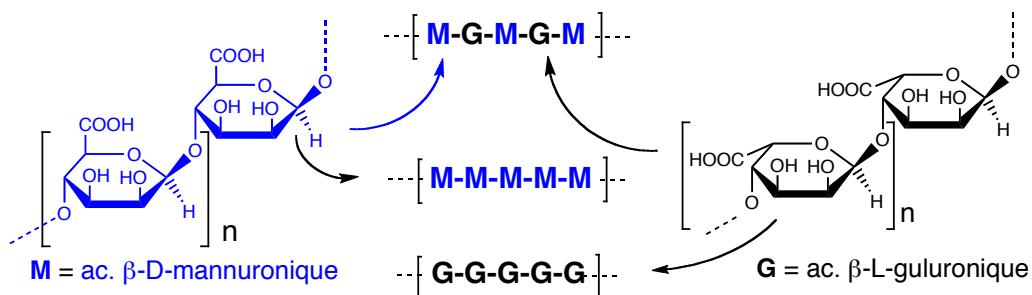
II-3-B-1-a- algine = alginates, acide alginique

Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2009:0591. Déf. : Mélange d'acides polyuroniques $[(C_6H_8O_6)_n]$ constitués par des résidus de l'acide d-mannuronique et de l'acide l-guluronique, obtenu principalement à partir d'algues appartenant à la famille des Phéophycées. Une petite proportion des groupes carboxyle de l'acide alginique peut être salifiée. *Teneur* : 19,0 % à 25,0 % de groupes carboxyle (-CO₂H) (substance desséchée).

Principaux constituants des parois d'algues brunes (Phéophycées).

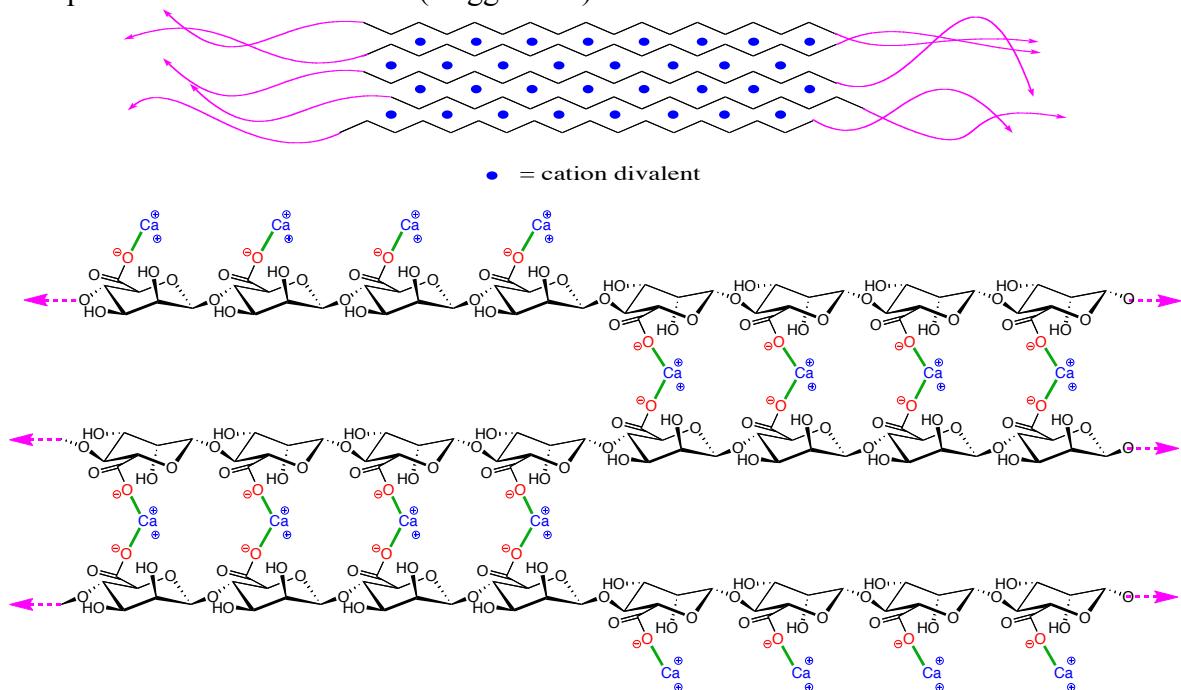
1) Structure :

algine (= alginates, acides alginiques) : mélange d'ac. uroniques (mannuronique et guluronique). 3 types de polymères (2 homogènes +1 hétérogène). PM moyen $\pm 200\,000$:



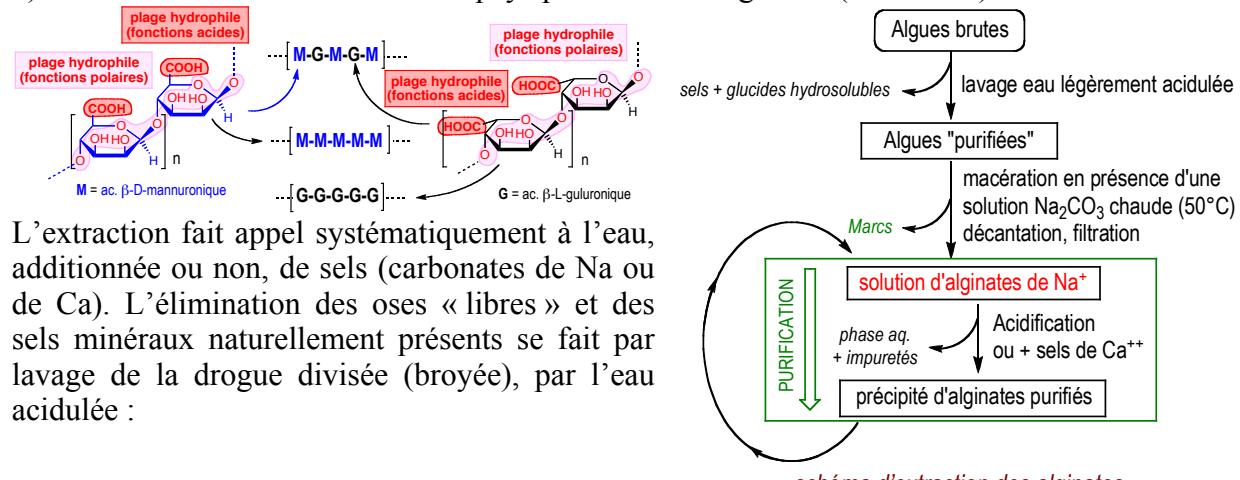
2) Propriétés :

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 colloïdales pseudoplastiques qui par addition progressive de cations divalents → gels élastiques non thermoréversibles (« egg-box ») :



Gélification des alginate 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).



Caractérisation de la SAM alginate de Na

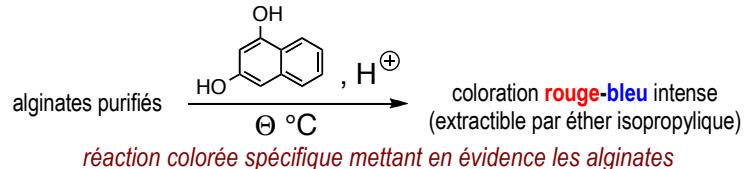
identification par la formation de gel en présence d'ions Ca^{++}

L'alginate de sodium (0,2 g) se dissout dans l'eau (20 mL), par agitation. Par addition d'une solution de CaCl_2 (1 mL/5 mL), il se forme une volumineuse masse gélatineuse.

identification par persistance du gel en présence d' H_2SO_4

L'addition d' H_2SO_4 dilué (1 mL) au gel préparé dans l'identification précédente (10 mL) → montre une persistance d'une masse gélatineuse.

identification par coloration au 1-3-dihydroxynaphtalène :



Drogues à algates : Algues brunes (Phéophycées)

- Laminaires** : *Laminaria digitata*, *L. hyperborea* (Varech « palmé » des Bretons) : 0,2% Iode. → « laminaires chirurgicales » ; Ph. Fr., XIème Éd.
- Varech (Goémon)** : *Fucus serratus*, *F. vesiculosus* (goémons) ; Ph. Eur., 8^{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 % et au maximum 0,2 % d'iode total ($A_{\text{r}} 126,9$) (drogue desséchée).
- Macrocystes** : *Macrocystis pyrifera*



Laminaria digitata
(Varechs)



Fucus serratus
(goémons)



Macrocystis pyrifera

Alginate de Na : Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2010:0625, corrigé 7.0. Déf. : L'alginate de sodium

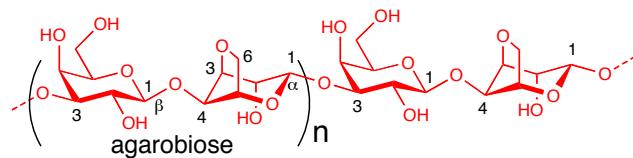
est principalement constitué par le sel sodique de l'acide alginique, lequel est un mélange d'acides polyuroniques $[(C_6H_8O_6)_n]$ constitués par des unités de l'acide d-mannuronique et de l'acide l-guluronique. L'alginate de sodium est obtenu principalement à partir d'algues appartenant à la famille des Phéophycées.

II-3-B-1-b- gélose

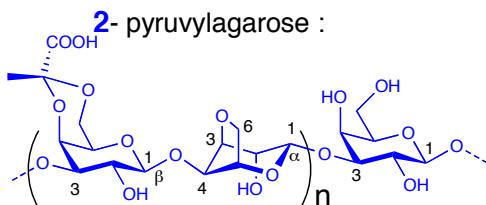
gélose = Agar-Agar : *E 406*; Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2009:0310. Déf. : « Polyosides de diverses espèces de Rhodophyceae, principalement du genre *Gelidium*. L'agar-agar est extrait par traitement des algues à l'eau bouillante ; l'extrait est filtré à chaud, puis concentré et desséché ».

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 :

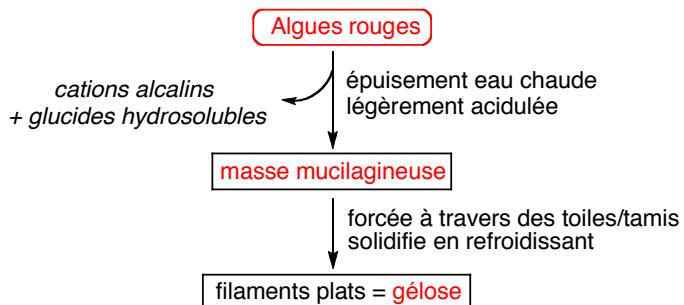


3- agaropectine : agarose + ac. galacturonique + galactosulfonique

2) propriétés : réactions acides (> 10% de sulfates). Goggle 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)



Gelidium amansii



Gracilaria spp.



II-3-B-1-c- carraghénanes

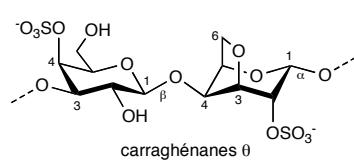
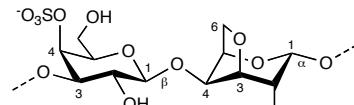
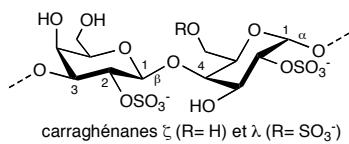
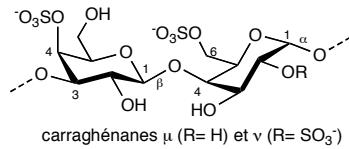
Carraghénanes = Carraghénates = Carraghénines : *E407*; Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2011:2138 ; Déf. : Les carraghénanes sont des polysaccharides obtenus à partir de différentes Rhodophycées par extraction à l'eau bouillante ou à l'aide de solutions aqueuses alcalines. Les carraghénanes sont séparés par 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%)



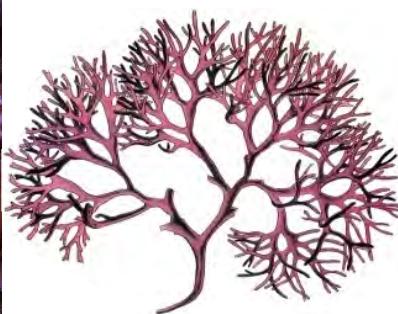
2) propriétés, 3) extraction \rightarrow lanières blanchâtres enchevêtrées.

Drogues à carraghénanes : Algues rouges (Rhodophycées)

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



Chondrus crispus



Gigartina mamillosa

Emplois des polyosides extraits des Algues (phycocolloïdes) :

Ils forment des **gels** en milieu aqueux \Rightarrow sont utilisés pour **modifier le comportement rhéologique** des milieux où ils sont introduits : épaisseur, 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) phycocolloïdes 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 cp enr ; ALOPLASTINE pâte p appl loc ; APAROXAL 100 mg cp séc ; ARKOGELULES FUCUS gél ; ARTHRODONT 1 % pâte gingiv ; AVLOCARDYL 40 mg cp séc ; BIAFINE émuls p appl cut ; BIAFINEACT émuls p appl cut ; CANTABILINE 400 mg cp ; CARTEOL LP 1% collyre LP en unidose ; COMBANTRIN 125 mg cp ; FASIGYNE 500 mg cp enr ; FLUOXETINE CRISTERS 20 mg

cp dispers séc ; HALDOL 1 mg cp ; HEPADIAL 50 mg cp enr ; ISOPTINE 240 mg cp pellic séc LP ; LAMIDERM 0,67 % émuls p appl cut ; LARIAM 250 mg cp séc ; LUMIRELAX 500 mg cp ; MESTACINE 100mg cp pellic séc ; NIQUITIN MENTHE FRAICHE 2mg cp à sucer ; NIQUITIN SANS SUCRE 2mg cp à sucer ; NIQUITINMINIS SANS SUCRE cp à sucer ; PREVSCAN 20 mg cp quadriséc ; PROPRANOLOL EG 40mg cp ; RILMENIDINE 1 mg cp ; TARKA LP cp pellic LP ; TERCIAN 100mg cp pellic séc ; TOPAAL susp buv ; TROLAMINE 0,67 % émuls p appl cut ; VERAPAMIL LP 240 mg cp pellic séc LP ; VERRULYSE-METHIONINE cp enr ; VITATHION glé efferv ; VOGALENE 15 mg gél.

Liste des médicaments contenant la gélose (agar) comme excipient :

BURINEX Cpr, FRUBIOSE VITAMINE D sol buv, PHOSPHALUGEL cp à croquer, PHOSPHALUGEL susp buv en fl, PHOSPHALUGEL susp buv en sachet, 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 gél, DIOSMINE MYLAN 600 mg pdre p susp buv, ELGYDIUM pâte dentiffr, 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, MEDIVEINE 600mg pdre p susp buv, OMEPRAZOLE SANDOZ 10 mg gél gastrorésis, OMEPRAZOLE SANDOZ 20 mg gél gastrorésis, PEPSANE gel buvable sachet-dos

2) phycocolloïdes comme "SAM"

- **antipyrosis** : ac. alginiques à densité négative ($< \text{H}_2\text{O}$) : 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 (ceux contenant de l'iode ne peuvent apporter plus de 120 microgrammes/j d'iode (voir p. 211)).
- **antihémorroïdaires** : action topique adoucissante (Titanoréine®, ...)
- Cicatrisant hémostatique : alginate de Ca^{++} (Algostéril, Stop Hemo, ...).
- **produits diététiques** : rôle de ballast = trompe-faim (Pseudophage®) : Alginate de sodium (Ph. Eur., 8^{ème} Éd.) + Gélose ; traitement de l'obésité.

Liste des médicaments contenant l'acide alginique comme SAM :

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM	GAVISCON susp buv nourrisson
BIOGARAN 250mg/133,5mg p 5ml susp buv	GAVISCONELL SANS SUCRE CITRON cp à croquer
ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM EG 250mg/133,5mg p 5ml susp buv	GAVISCONELL SANS SUCRE MENTHE cp à croquer
ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ 250mg/133,5mg p 5ml susp buv	GAVISCONELL SANS SUCRE MENTHE susp buv sachet-dose
ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM TEVA 250mg/133,5mg pour 5ml susp buv	PSEUDOPHAGE glé p sol buv
GAVISCON MENTHE cp à croquer	TOPAAL cp à croquer
GAVISCON susp buv en flacon	TOPAAL susp buv
GAVISCON susp buv en sachet	TOPALKAN cp à croquer
	TOPALKAN susp buv

Traitements symptomatiques du reflux gastro-oesophagien.

Liste des produits de parapharmacie contenant l'acide alginique (SAM) :

ALGISITE M Pans d'alginate de calcium 10x10cm B/10	ALGOSTERIL Mèche ronde 5x30cm B/16
ALGISITE M Pans d'alginate de calcium 15x20cm B/10	COALGAN Ouate hémostatique 5Sach/0,40g
ALGOSTERIL Compr 5x5cm B/10	STOP HEMO Compr stérile alginate de Ca 3x5cm B/5
ALGOSTERIL Compr stérile 10x10cm B/16	STOP HEMO Pans B/12
ALGOSTERIL Compr stérile 10x20cm B/16	STOP HEMO Pdr Fl/8g
ALGOSTERIL Mèche plate 5x40cm B/16	

Plaies superficielles ou profondes modérément à fortement exsudatives, à tendance hémorragique telles que : escarres ; ulcères de jambe ; ulcères du pied diabétique ; plaies postopératoires et malignes ; brûlures.

IAM :

Avec les formes orales, risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine ou de l'hydroquinidine et 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 (agar) comme SAM :

PSEUDOPHAGE granulé p sol buv.

Liste des médicaments contenant des carraghénates comme SAM :

TITANOREINE crème

TITANOREINE suppos

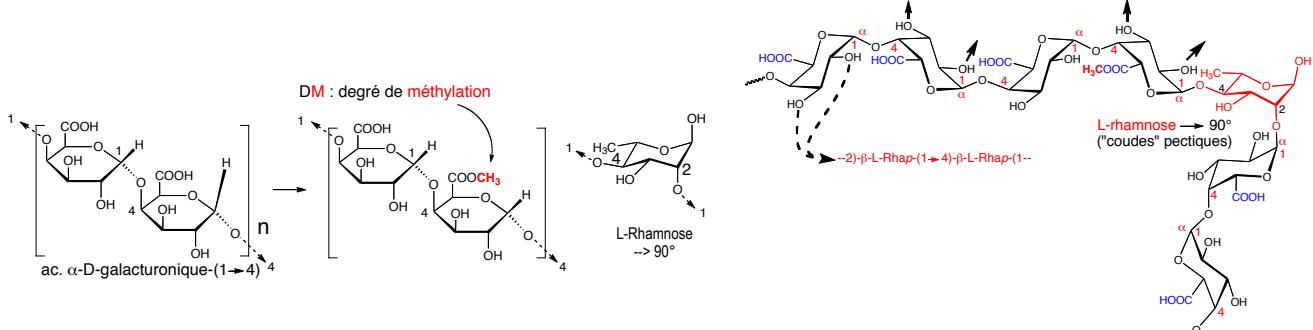
TITANOREINE lidocaïne 2% crème

II-3-B-2- Polyosides 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 ».



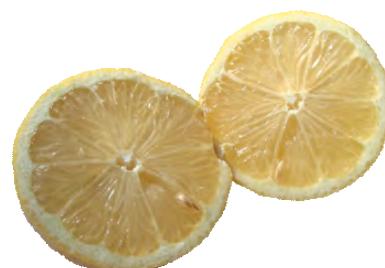
Sources :

Pyrus malus, Rosacées



Pyrus malus L.

Citrus sp., Rutacées



Citrus sp. L.

Extraction :

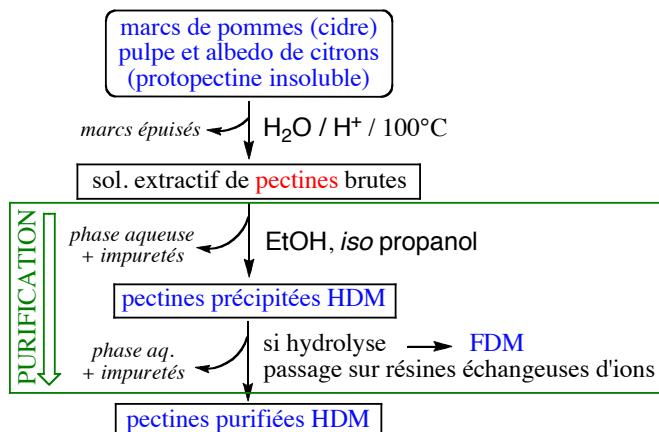


Schéma d'extraction et de purification des pectines hautement et faiblement méthylées

Emplois (E440a et E440b) :

Traitement symptomatique des régurgitations du nourrisson

GÉLOPECTOSE®
pectine, cellulose, silice colloïdale



II-3-B-2-b- gommes

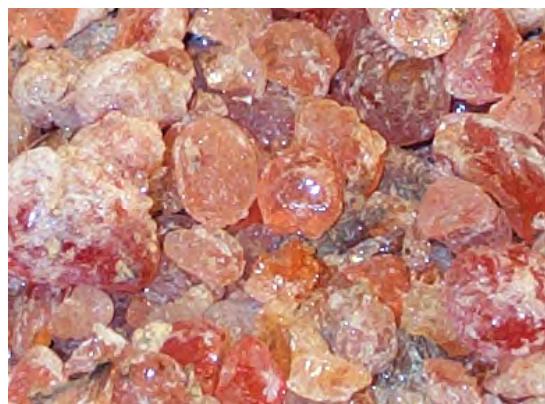
Définition - Généralités sur les gommes : origine pathologique (gommases), exsudation centrifuge spontanée ou forcée. Surtout de Fabacées.

II-3-B-2-b-1- gomme arabique

Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2009:0307. Déf. : Exsudation gommeuse, durcie à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronc et des branches d'*Acacia senegal* L. Willdenow, d'autres espèces d'*Acacia* d'origine africaine et d'*Acacia seyal* Del.

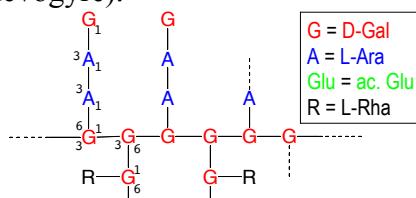
Acacia senegal = A. Verek, Fabacées

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



gomme arabique

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



La gomme arabique est presque complètement, mais très lentement, soluble dans 2 fois sa masse d'eau (après environ 2 h) et ne laisse qu'un résidu minime de particules végétales. Le liquide obtenu est incolore ou jaunâtre, dense, visqueux, adhésif, translucide, faiblement acide au papier tournesol bleu. La gomme arabique est pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %.

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

Son nébulisat est à la Ph. Eur., 8^{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., 8^{ème} Éd., 01/2009:0532. Déf. : Exsudation gommeuse, durcie à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronc et des branches d'*Astragalus gummifer* Labill. et de certaines autres espèces du genre *Astragalus* d'Asie occidentale.

Astragalus gummifer Labill., Fabacées = "Tragacanth gum"

Botanique, produite principalement en Iran, Turquie et Syrie.



gomme adragante (grossie)

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

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

Sterculia urens, Malvacées (ex Sterculiacées)

Ph. F. XIème Éd.

ac. galacturonique + rhamnose + galactose

+ 15% acide acétique

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

KAOLOGEAIIS glé

NORMACOL 62g/100g glé enr

KARAYAL glé

NORMACOL 62g/100g glé enr en vrac

LAXILO gél

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., 8^{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 psyllium
(psyllium)

Plantago ovata Forssk. (= *Ispaghul*)

Drogue = graine : Ph. Eur., 8^{ème} Éd. **01/2008:1333**, corrigé **6.0**. Déf. : Graine mûre et sèche de *Plantago ovata* Forssk. (*P. ispaghula* Roxb.). 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



P. ovata Forsk.
(ispaghul)

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

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

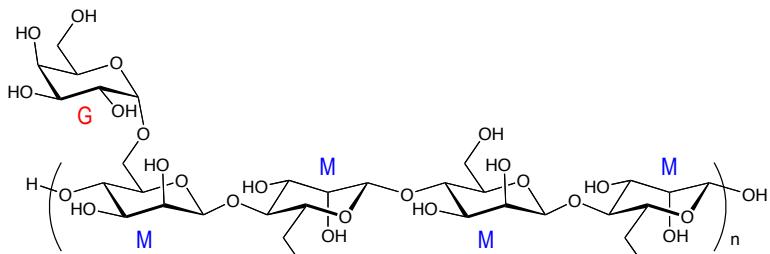
Ceratonia siliqua L., Fabacées (= Caroubier)

Drogue = fruit (gousse) ; → « gomme » de caroube **Ph. Eur.**, 8^{ème} Éd. **1104500**. Déf. : Albumen broyé des graines de

Ceratonia siliqua L. Taub.

Poudre blanche ou sensiblement blanche contenant de 70 % à 80 % d'une gomme hydrosoluble principalement composée de galacto-mannoglycane. E411 (rapport Gal/Man = 1/4).

Son usage tend à disparaître.

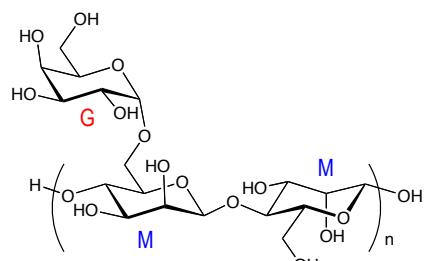


Cyamopsis tetragonolobus (L.) Taub, Fabacées (= Guar)

Drogue = fruit (gousse) pulvérisé → "Guar" : Ph. Eur., 8^{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., 8^{ème} Éd., **01/2010:0908**. Déf. : obtenu à partir du Guar, par hydrolyse partielle. Il se compose principalement de polyosides 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 β -(1→4), sur laquelle se greffent, par des ponts glycosidiques α -(1→6), des cycles galactopyranose simples.



MOXYDAR cp p susp buv

MOXYDAR susp buv en sach

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 dont : POLYSILANE UPSA gel oral en tube POLYSILANE UPSA gel oral sachet-dose

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

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

Drogues :

- racines, Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 07/2010:1126. Déf. : Racine séchée, mondée ou non, entière ou fragmentée, d'*Althaea officinalis* L.
 - feuilles, Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 07/2010:1856. Déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, d'*Althaea officinalis* L.
 - fleurs (voir « espèces pectorales »)

SAM : 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, Ph. Fr. Xième Éd.) :

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

Verbascum thapsus L., Scrophulariacées, bouillon blanc. Ph. Eur., 8^{ème} Éd., 01/2011:1853

Papaver rhoeas L., Papavéracées, coquelicot. Ph. Eur., 8^{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.



Althaea officinalis L.



Antennaria dioica



Malva sylvestris L.

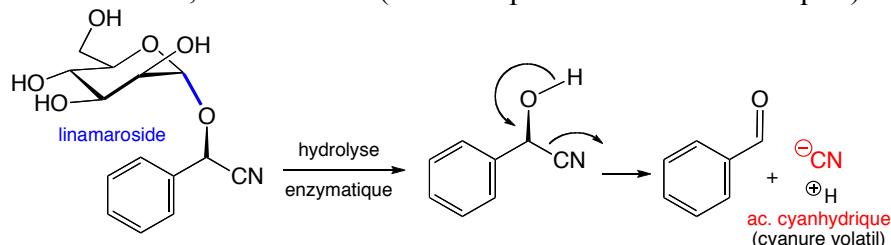


Papaver rhoeas L.

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

Drogue : graines (Ph. Eur., 8.2, 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., 8^{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. (bractée)



Linum usitatissimum L.

En résumé :

Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes)

Polyosides homogènes **Neutres**

glucosanes : dextrans + amidon/fécule + cellulose

fructosanes : l'inuline

Polyosides homogènes **Acides**

Polyosides hétérogènes extraits des **Algues**

algine (= alginates, acides alginiques)

gélose

carraghénanes (monographie supprimée de la Ph. Fse Xème Éd. en 2010).

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*, Astéracées, est dû à des hétérosides diterpéniques. Cette plante est traitée au chapitre des drogues à diterpènes (p. 269).

Drogues à lipides (Huiles fixes)

1- Définition - Généralités

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

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

- triglycérides, phospholipides, ... (glycérol),
- cérides → cires (alcool gras, cétylique, béhenique...)
- stérideres (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).

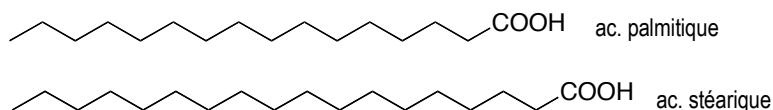
3- Structure des triglycérides (esters du glycérol et d'Ac. Gras)

3-a- nature des A.G. :

Les végétaux fabriquent des AG à chaîne carbonée **paire** (acétates). Les impairs sont très rares.

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)



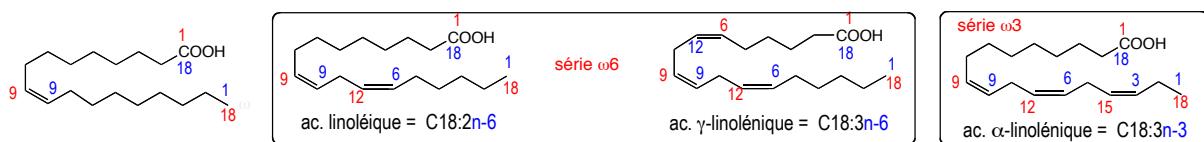
- C₁₈: stéarique = ac. octadécanoïque (graisses)
- C₂₀: arachidique = ac. éicosanoïque (huile d'Arachide)
- C₂₂: béhenique = ac. docosanoïque

3-a-2 A.G. insaturés : en C₁₈ majoritaires

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

- Ac. oléique = Ac. octadéca-9-ènoïque (1 seule double liaison)
- Ac. linoléique = Ac. octadéca-9,12-diènoïque (2 Δ) = famille "ω-6": **LA**, C₁₈:2, n-6
- Ac. γ-linolénique = Ac. octadéca-6,9,12-triènoïque (3 Δ) "ω-6" : **GLA**, **rare**.
- Ac. α-linolénique = Ac. octadéca-9,12,15-triènoïque (3 Δ) = famille "ω-3" : **ALA**,

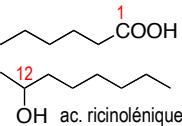
C₁₈:3, n-3 ; fréquent.



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

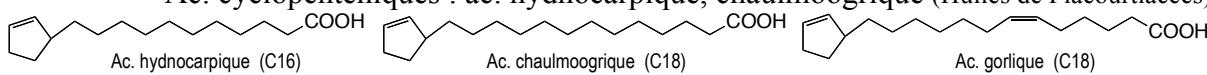
- Ac. ricinoléique = Ac. 12-hydroxyoléique

- Ac. érucique = Ac. docosa-13-ènoïque (C₂₂) : huile de **Colza** (historique).



3-a-3 A.G. alicycliques :

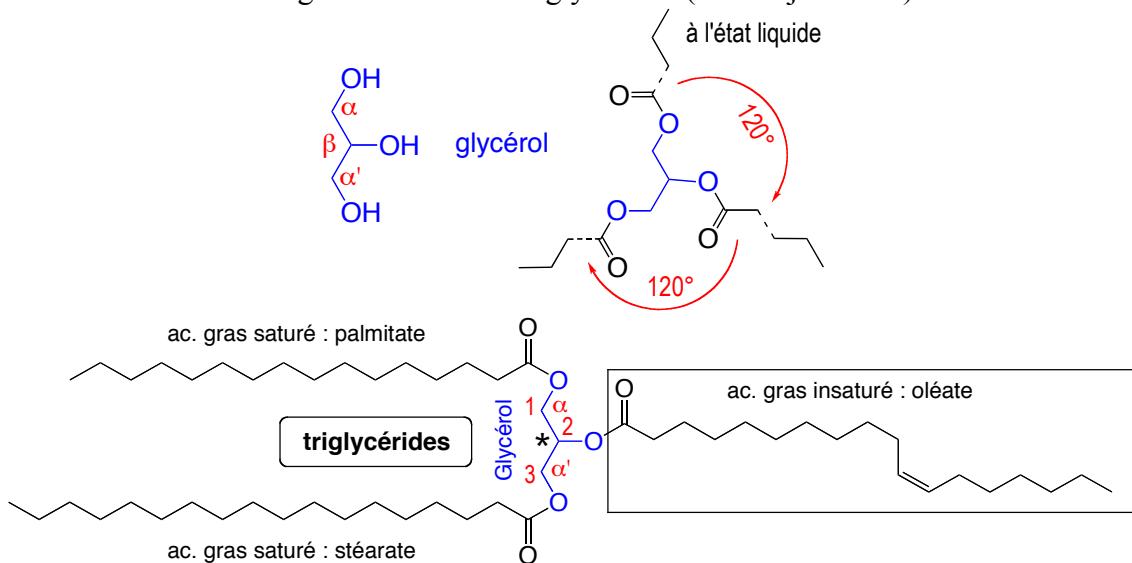
- Ac. cyclopropaniques (Huiles de Malvacées = ex Sterculiacées)
- Ac. cyclopenténiques : ac. hydnocarpique, chaulmoogrique (Huiles de Flacourtiacées)



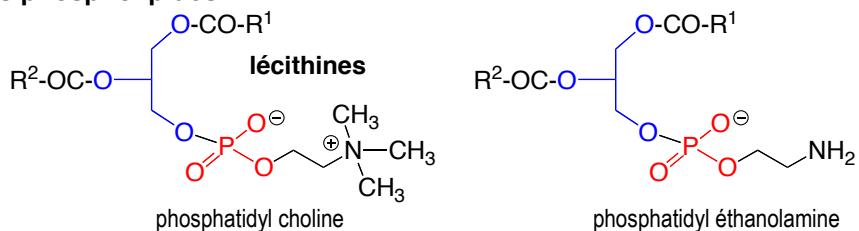
3-B- Structure des esters du glycérol

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 :

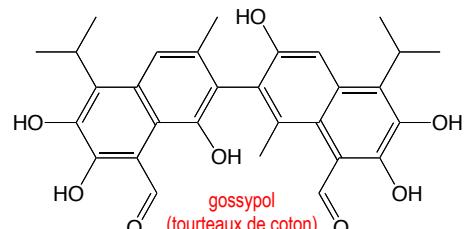
- par **pression** à froid (presses à vis), à chaud (après avoir porter les graines à 90-100°C → éclate les cellules → sortie huile plus facile).
- par les **solvants** (pentane, hexane, cyclohexane, trichloréthylène, éther de pétrole) → récupère plus de 95% de mat. grasses. Technique réservée à usage 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 suivie 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, 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).

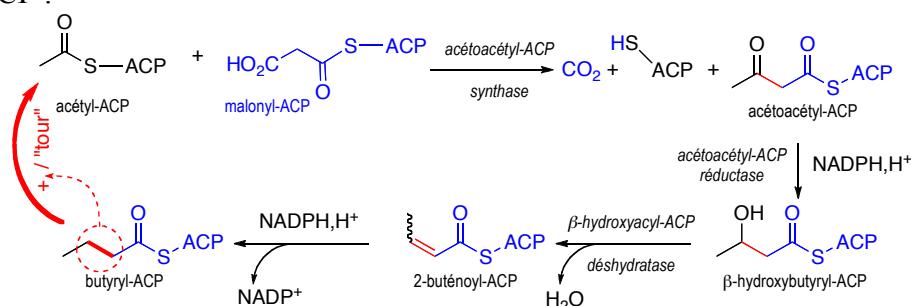
-indices d'iode, d'esters, d'hydroxyles, recherche de l'insaponifiable (stérols + caroténoïdes + tocophérols).

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

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

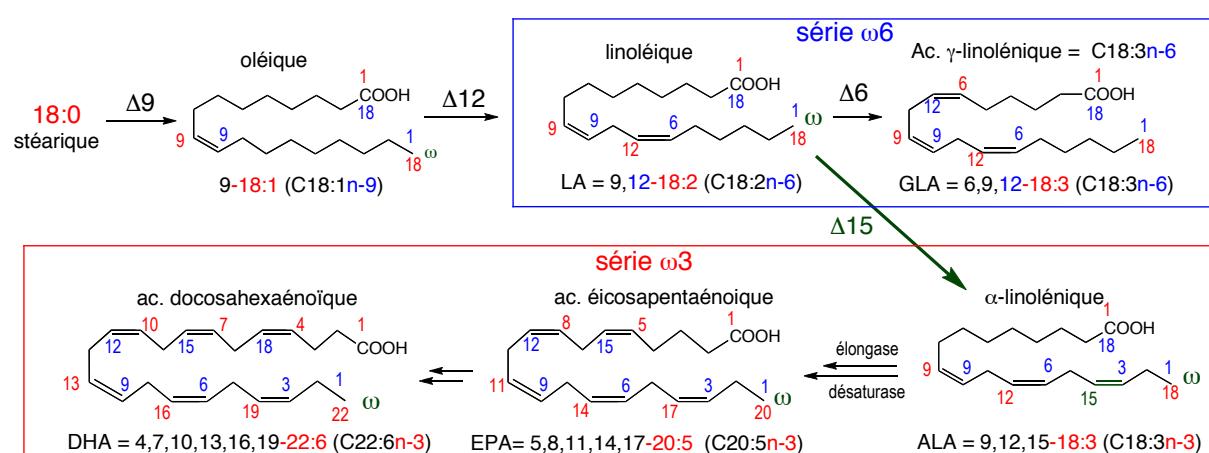
7- Biogénèse chez les végétaux et importance pour les animaux

Les lipides sont formés à partir des glucides via l'ac. pyruvique (cycle de Krebs) → l'acétylCo-A (par décarboxylation), comme amorce, et après activation sous forme de malonyl-ACP :

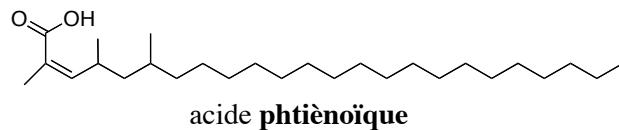
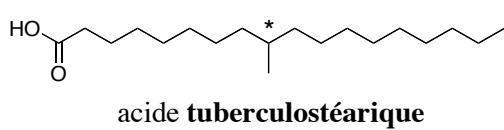


L'estérification du glycérol (jamais libre) a lieu par des lipases (les mêmes que celles qui hydrolyseront les lipides de réserve lors de la germination, par exemple) → glycérides. Les acides gras insaturés sont élaborés à partir des AG saturés, par des désaturases.

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 LA** (absence de Δ12-désaturase). C'est un des acides gras « essentiels », qui doit être apporté par l'alimentation. Chez les végétaux, il appartient aux 2 séries, entre lesquelles aucun passage n'est connu chez l'animal (absence de Δ15-désaturase). 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 poissons « gras » (foie de morue, hareng, huile de krill, maquereau, saumon, sardine), qui se nourrissent de plancton, mais il se concentre 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 « Columbus »). Comme l'EPA, le DHA est normalement synthétisé par le foie à partir de l'acide α-linolénique 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 (Pr JY Leguennec, INSERM Montp) et engendre un moindre risque de survenue de 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 (aliment) 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'elongases ni de désaturases des AG essentiels (linoléique et α-linolénique) fonctionnelles.

8- Emplois

-Pharmaceutiques (voir monographies)

-Alimentaires (telles quelles ou margarinerie)

-Industriels : (vernis, savons, plastiques, lubrifiants)

biocarburants : "EMC" (Ester méthylique de l'huile de Colza) = 400.000 T en 1998 ("le **Diester**") et "**bioéthanol**".

En France, il a été 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, mais en sept. 2012, il a été décidé d'arrêter le **bioéthanol**.

Drogues à huiles fixes - Monographies

1-Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique

1-A- à la Ph. Eur., 8^{ème} Éd.

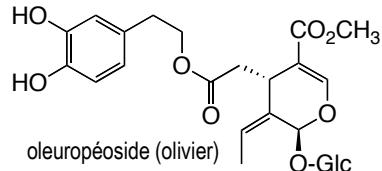
Les huiles ayant une monographie à la Ph. Eur., 8^{ème} Éd. sont celles :

- 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-octadécenoïque).
- 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. 336.
- de **coton** hydrogénée : **01/2008:1305, corrigé 7.0**. Déf. : Produit obtenu par raffinage et hydrogénéation 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)

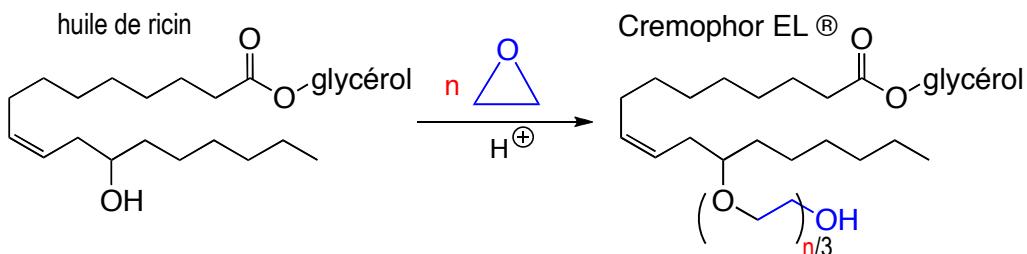


Olea europaea (arbre)

Les Feuilles (**Ph. Eur.**, 8^{ème} Ed., 01/2009:1878) : renferment au moins 5% d'oleeuropéoside (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毒), c) propriétés : purgative lipolytique (action trop violente : emploi comme purgatif prohibé), sert d'excipient pour prép. injectables, après polyoxyéthylénisation → Cremophor EL® :

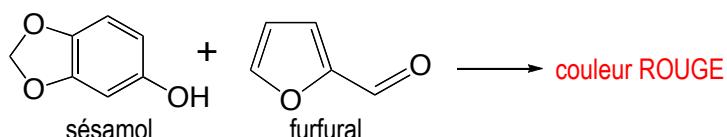


Note : la ricine a aussi des propriétés hémagglutinantes. C'est grâce à elles qu'Ehrlich a pu établir, dès 1891, le principe de l'immunospécificité de la réaction de cette protéine avec les cellules sanguines (lectines) → groupes sanguins.

Usage de l'huile de Ricin comme matière première pour hémisynthèse de médicaments → voir p. 339.

- 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 (tétrahydro) qui libèrent du **sésamol** lors du raffinage. En présence de **furfural**, il développe une couleur **rouge** caractéristique : ceci permet de pister l'ajout d'huile de sésame à toute autre huile.



réaction colorée caractéristique de la présence d'huile de sésame

- 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.
- 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

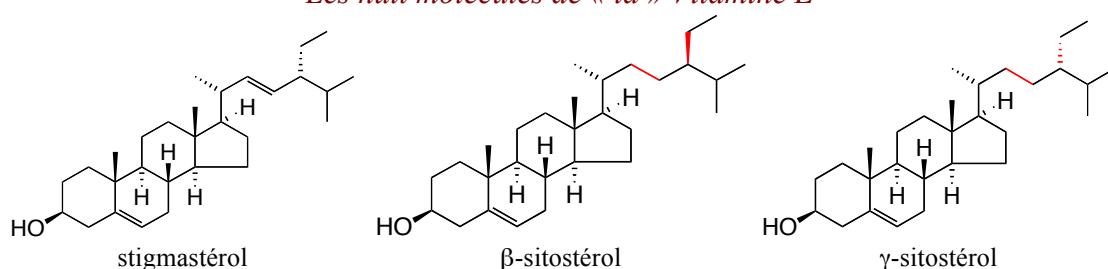
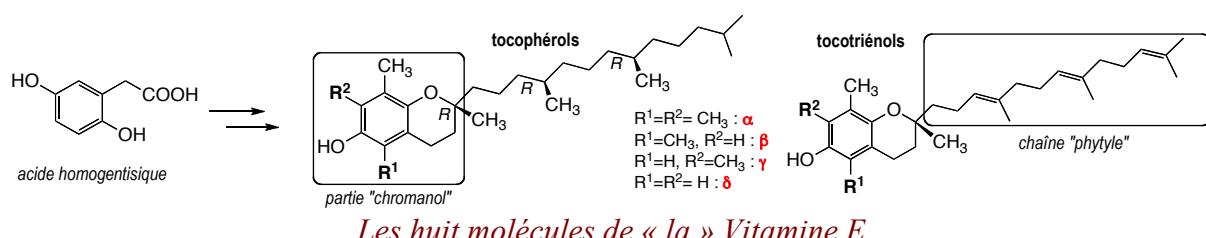
(voir aussi p. 320, drogues à mucilages acides). Huile très siccative (25% à 2Δ et 50% à 3Δ).

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

(voir p. 81, 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 iodée. 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. 153).



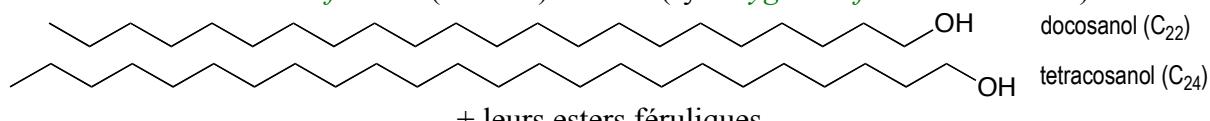
Les insaponifiables les plus riches en tocophérols sont ceux du :

- 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 (hydroxy-progestérone), 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., 8ème Éd., 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 5 α -réductase et aromatase (métabolisme de la testostérone ?).

2-C- Les Excipients

2-C-1- huileux

Huile d'Arachide (cacahuète), *Arachis hypogaea* L., Fabacées

Huile d'Olive. *Olea europaea*. Oléacées

2-C-2- solides pour suppositoires

Beurre de cacao, **Cacaoyer, *Theobroma cacao***, Malvacées (ex Sterculiacées)

Monographie à la Ph. F 11^{ème} Éd..

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

2-C-3- émulsifiants

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

Stéarates et oléates de sorbitanes, → Tween® et Spans®

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 de poids = 10 à 15 ml/kg d'une émulsion à 20%.

2-D- Les Huiles en dermopharmacie et cosmétologie

2-D-1- Huile d'Amande douce

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 noisetteNoisettier, *Corylus avellana*, Corylacées**3- Les huiles (fixes) à usage alimentaire principal**

Ce chapitre sur les « huiles fixes » est l'occasion de faire une étude « synthétique » des enseignements de chimie organique, biochimie et autres matières relatives aux perturbations métaboliques dues aux lipides (phospholipides, triglycérides, éicosanoïdes et leurs peroxydes, stéroïdes, y compris le cholestérol, lipoprotéines dans leurs **rôles biologiques et pathologiques (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 l'importance et la signification des **données biologiques** (souvent demandées par le praticien) :

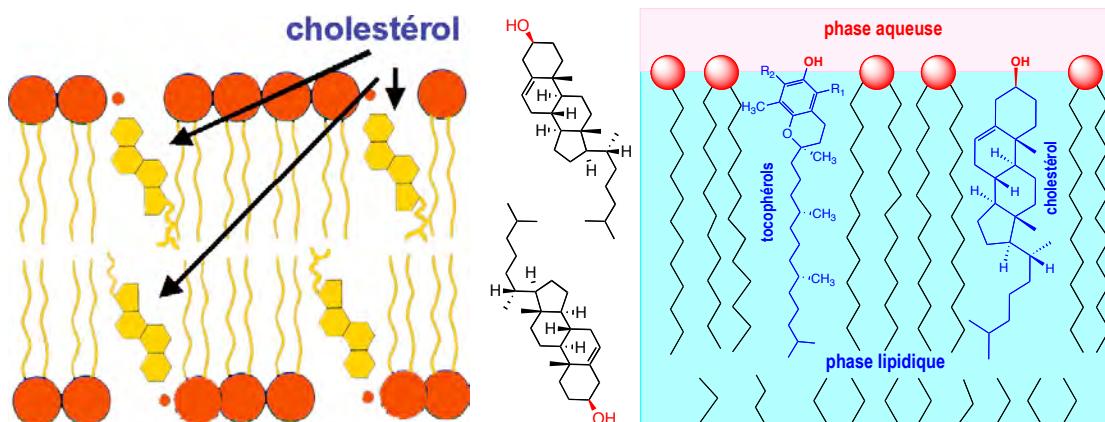
• Cholestérol Total	$< 2 \text{ g/l}$	=	$< 5,16 \text{ mM/l}$ (adulte)
	$1,50-2 \text{ g/l}$	=	$3,8-5 \text{ mM/l}$ (adol.), par précipitation.
	$1,50-1,7 \text{ g/l}$	=	$3,8-4,3 \text{ mM/l}$ (enf.), par précipitation.
• Triglycérides plasm	$0,4-1,3 \text{ g/l}$	=	$> 0,46-1,48 \text{ mM/l}$ ($< 1,71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

de l'impact des traitements médicamenteux (hypcholestérolémiants : 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,...) ?

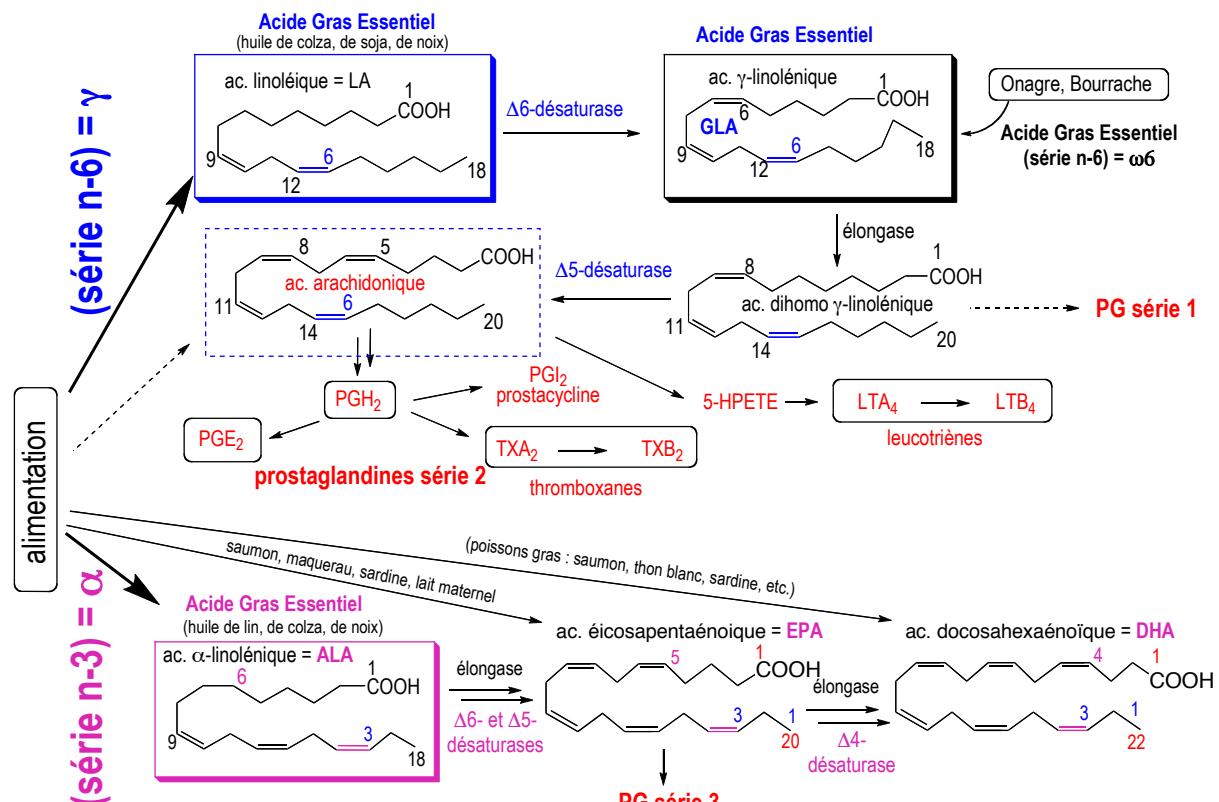
Le cholestérol libre stimule l'acyl transférase (ACAT), enzyme catalysant son estérification en stéride. Ceci favorise le stockage du cholestérol.

Cholestérol et « stabilité membranaire » :

La synthèse du 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 (dans le cas d'une alimentation équilibrée) les **deux tiers restants sont synthétisés par l'organisme** (voir p. 227)

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) à 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 :

dans la série ω -3 fatty acids:

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

dans la série ω -6 :

- 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 impératif alimentaire en AG **LA** (ou **GLA**) et **ALA**, qui sont donc pour cette raison, "Essentiels".

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

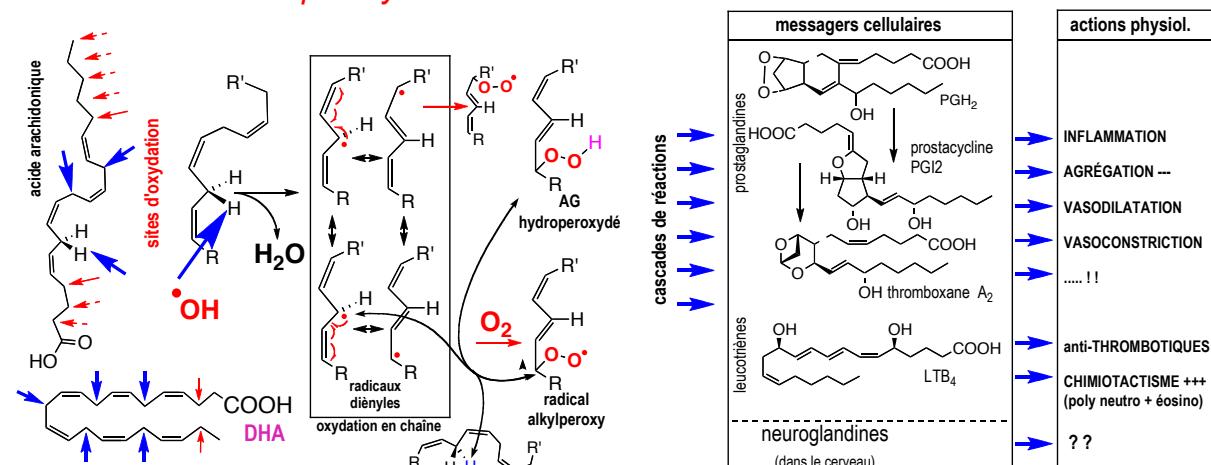
- l'apport énergétique quotidien en matières grasses ne devrait pas dépasser 30 % de l'apport total journalier recommandé. Elles devraient contenir :
 - 50% d'acide gras monoinsaturés (de type oméga-9)
 - 25% d'acide gras polyinsaturés (de type oméga-3 et oméga-6) : **6 à 7 g / J**
 - 25% d'acides gras saturés ;
 - 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).

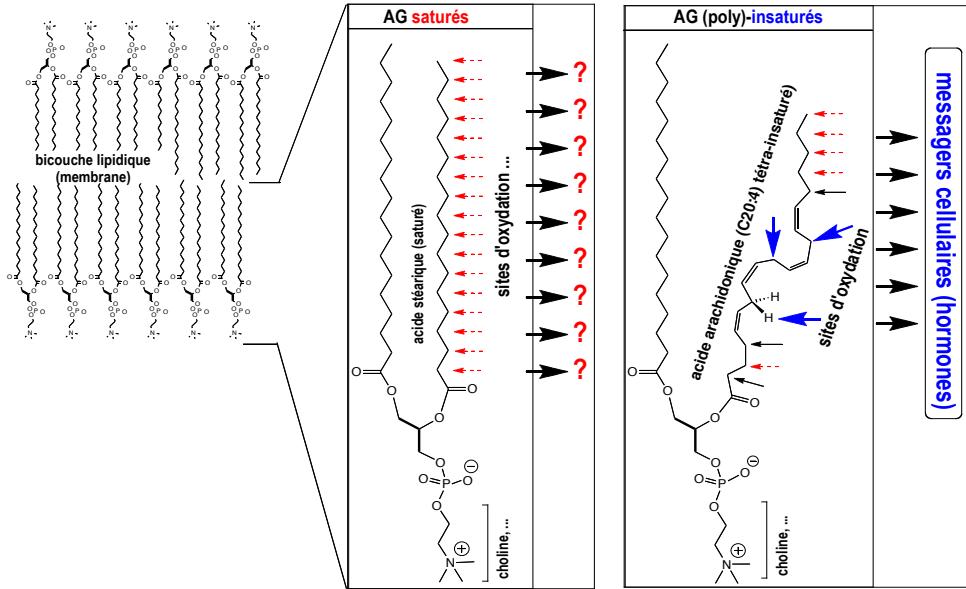
Les besoins journaliers ne peuvent être couverts que par la consommation de graisses végétales. La carence en ac linoléique (LA) provoque :

- des signes cutanés (eczémas, érythèmes, impétigo, ...),
- retard de croissance,
- hypertension,
- hypoagréabilité plaquetttaire, ...

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., 8ème 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.



Oenothera biennis (fleur)

Bourrache, *Borago officinalis*, Boraginacées

Graines 33% huile : 17-27% **GLA** (Ph. Eur., 8ème 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-linolénique (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'**oméga-3** et 22 g d'**oméga-6**

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

Cette composition (en particulier le **rapport oméga-6/oméga-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)

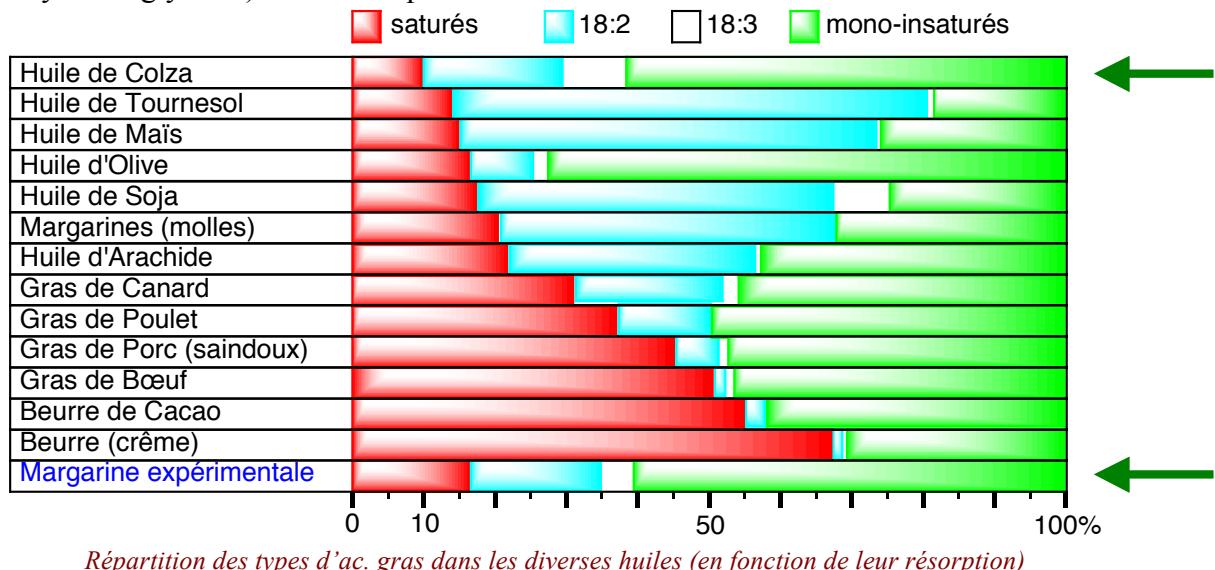
3-D-3- LA et ALA : Huiles alimentaires de "friture"

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*, Arécacées (ex 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 « hydrogénéation » chimique en présence de catalyseurs, ...) mais aussi, par rapport à son état d'oxydation, à sa richesse en antioxydants (voir le 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%.

Y'aourts 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, saucissons : 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, salsifis, ... pourpier (*Portulaca oleracea*, Portulacacées).



(détail graines dans fruits)



pourpier

feuilles

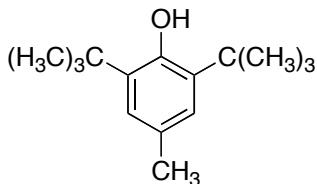
- Fruits : au moins 2 fois/jour !!!

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

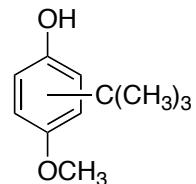
3-E- Les A.G. et les antioxydants

3-E-1- Additifs alimentaires

Synthétiques : BHT, BHA, Trolox, ...



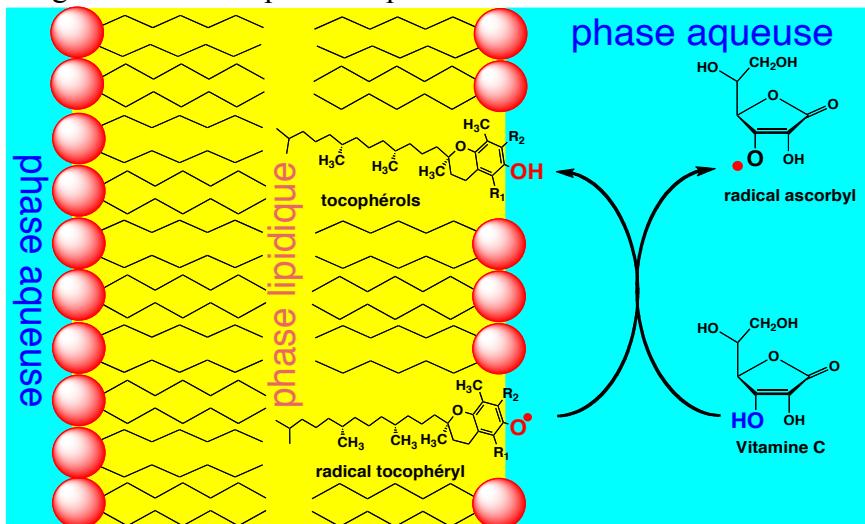
BHT (*tert*-butylhydroxytoluene)



BHA (*tert*-butylhydroxyanisole)

Antioxydants naturels :

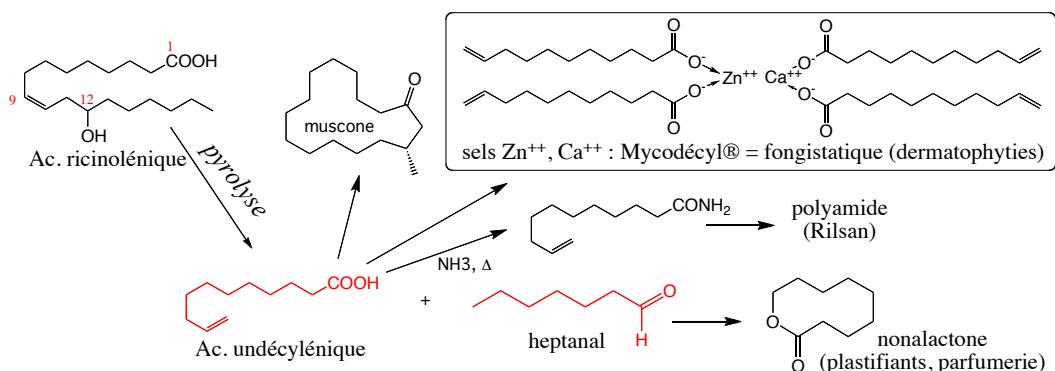
Vitamines E et polyphénols (voir aussi p. 153) et Vitamine C (voir p. 301). Il existe un phénomène de régénération de la première par la seconde : schéma ci-dessous.



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 SAM : **Acide undécylenique** (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