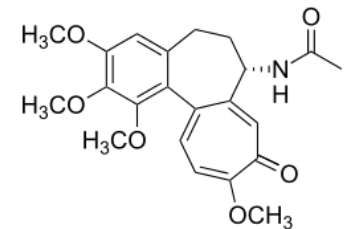


Drogues à alcaloïdes isoquinoléïques de type tropolonique

Le Colchique;

Colchicum autumnale (L.)

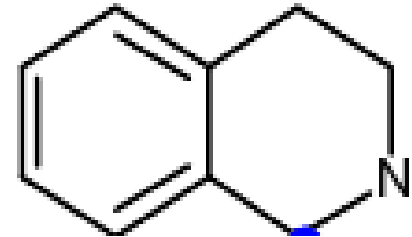
(**Liliaceae**)



Alcaloïdes isoquinoléiques de type tropolonique

I-Généralités:

1-Définition:



isoquinoléine

Les alcaloïdes isoquinoléiques sont des dérivés de l'isoquinoléine, présentant structuralement en commun:

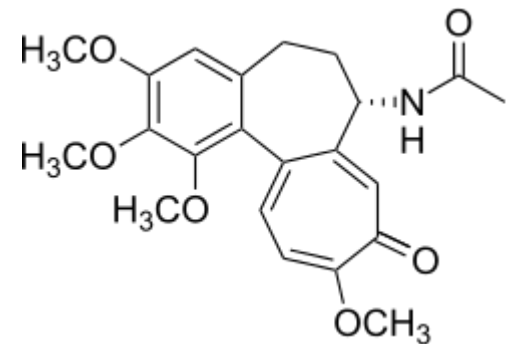
un **noyau tropolone** = structure tricyclique comportant **2** cycles heptagonaux; leur atome d'azote est extracyclique.

2-Etat naturel et répartition:

* Présents chez:

Le Colchique; *Colchicum autumnale* (L.)

(**Liliaceae**)

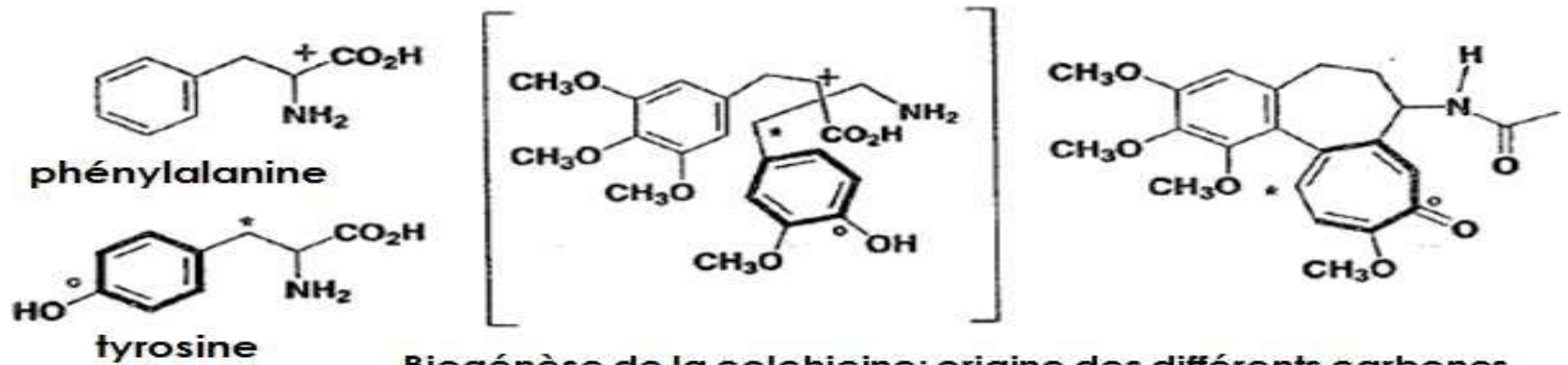


* Essentiellement représentés par **la colchicine**

3-Biogénèse:

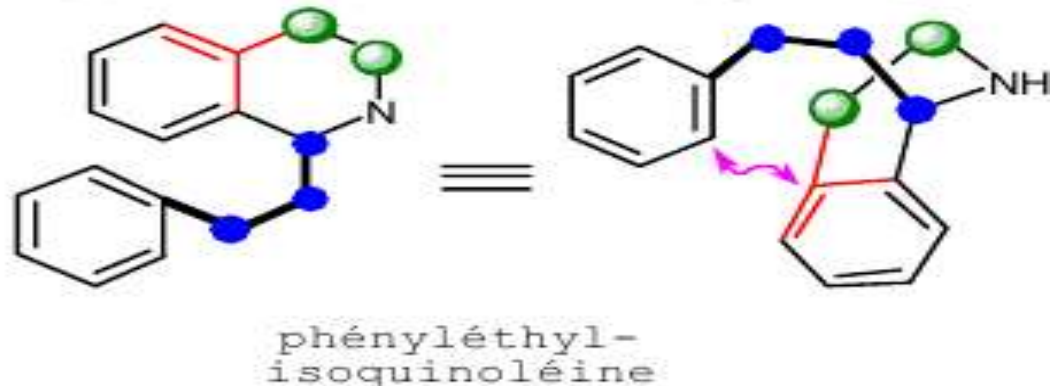
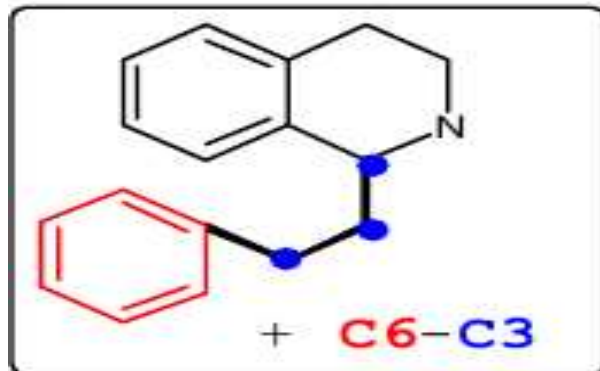
* La biogénèse de ces alcaloïdes n'est pas évidente.

Précurseurs: **la phénylalanine** et **la tyrosine**.



colchicine

Biogénèse par couplage oxydatif phénolique



Le Colchique;

Colchicum autumnale (L.)
(**Liliaceae**)

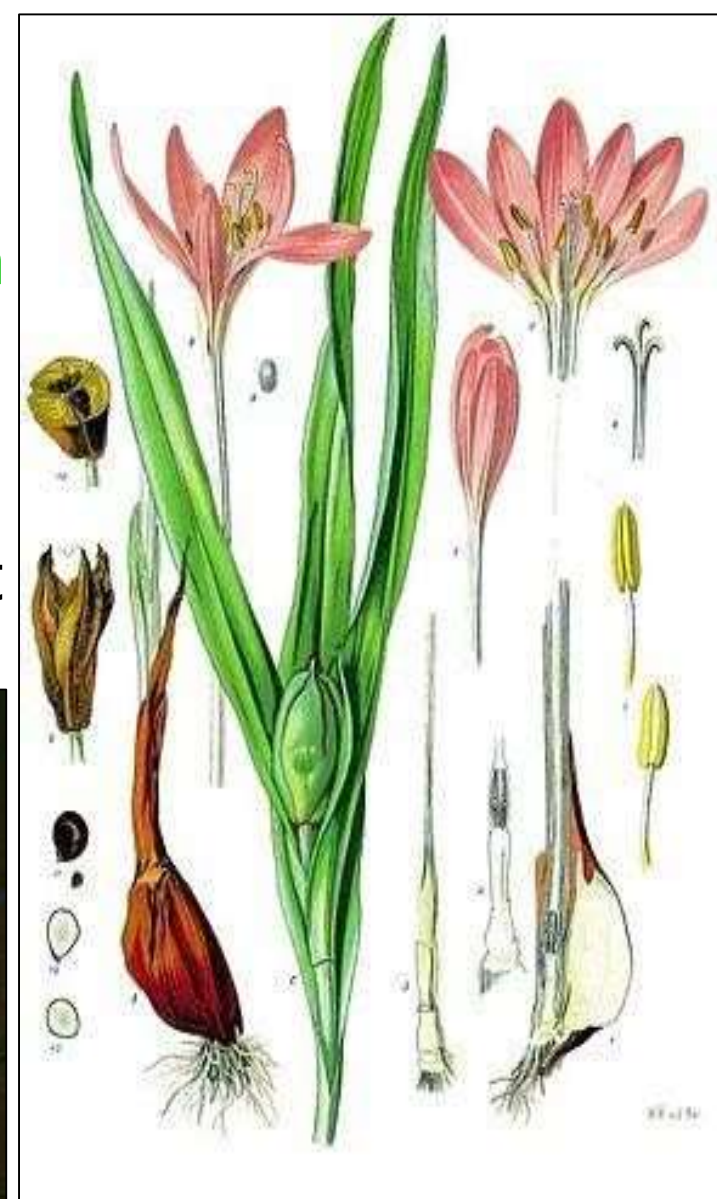


1-La plante:

-Plante herbacée des prés humides des montagnes de l'Europe = « safran des prés ».

-Vivace/ un bulbe.

* Originaire des rives orientales de la mer Noire (Colchide, actuellement partie de la Géorgie).



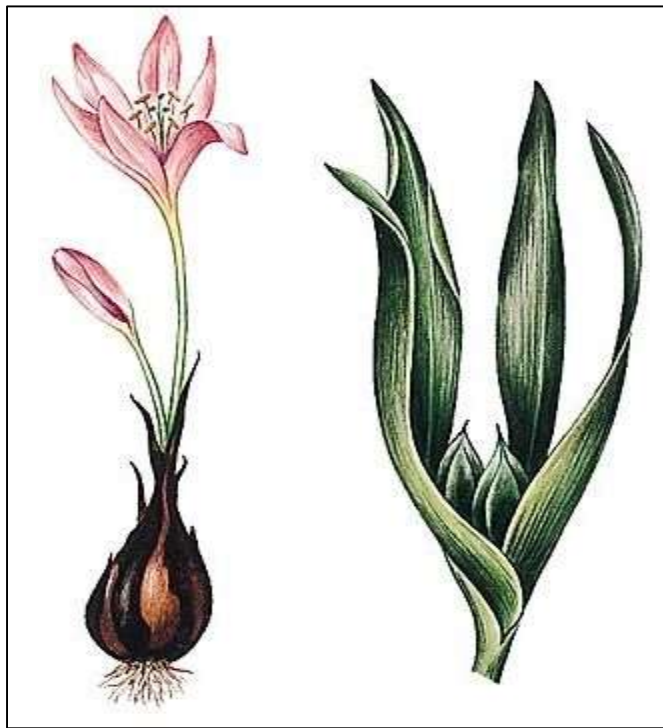
* Caractérisé/ un cycle végétatif particulier

Cycle végétatif du Colchique

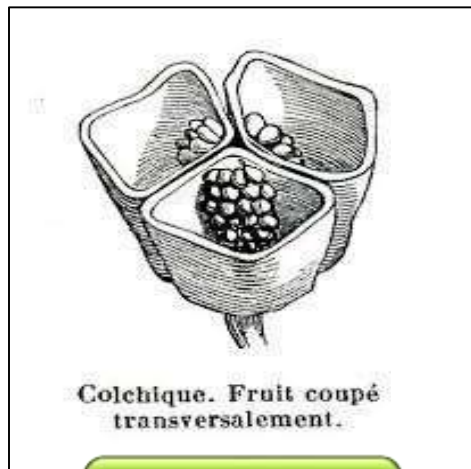
- En octobre AUTOMNE, le bulbe tunique émet un groupe de 2 à 6 fleurs trimères à périanthe coloré en rose violacé s'épanouissant en 6 lobes étalés terminant un très long tube étroit (10 – 15 cm), à ovaire restant au niveau du bulbe, sous le sol.
- Après le repos végétatif hivernal PRINTEMPS, apparaissent des feuilles oblongues, linéaires, à nervation parallèle et, dans le même temps, l'ovaire fécondé (= le fruit) sort de terre et poursuit sa maturation.
 - * **fruit**: petite capsule septicide, triloculaire rappelant une noix (d'où, chez l'enfant, une possibilité d'intoxication) qui renferme de nombreuses petites graines.

La pérennité de l'espèce est assurée par un bulbe de remplacement qui, chaque année, se développe aux dépens de l'ancien.





Fleur



Fruit



2-La drogue:

1 Nature: la drogue du **colchique** est constituée essentiellement par **les graines**, *Ph. Fse. IX éd.* (**Tab. A**).

2 Récolte:

Les graines sont récoltées à maturité.
(**fin Juillet - début Aout**)

3 Caractères macroscopiques: les graines sont petite, globuleuses, de **2 à 3 mm** de ϕ , très dures, avec un tégument d'un **brun rougeâtre** et finement ponctué, se développe anormalement sur un côté de la graine, un épaissement charnu formant « **un strophiole** » qui renferme de l'amidon.

La drogue est sans odeur et à saveur amère.



2-La drogue:

3-Caractères macroscopique:

- La drogue est constituée également par le bulbe:



- Ovoïde, de 3 à 5 cm de haut/ 2 à 3 cm de ϕ , avec 1 face arrondie et 1 face plane contre laquelle se développe le nouveau bulbe.
- Brunâtre à l'extérieur, charnu et blanchâtre à l'intérieur.
- Odeur désagréable.

Le bulbe est récolté au début de l'été, après le flétrissement des feuilles et avant le dvpt du bulbe-fils.

3-Composition chimique:

3-1-Graine:

La teneur en alcaloïdes totaux (très variable) \Rightarrow (**0,3 – 1,2 %**)

✓ Une vingtaine de composés alcaloïdiques ont été isolés de la drogue (la plupart existe en faible quantité):

-Ce sont presque tous des amides non ou faiblement basiques, formant difficilement des sels.

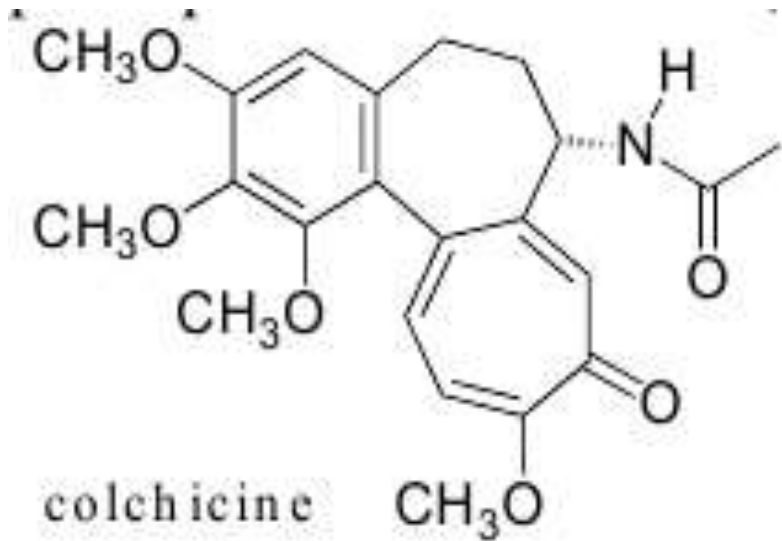
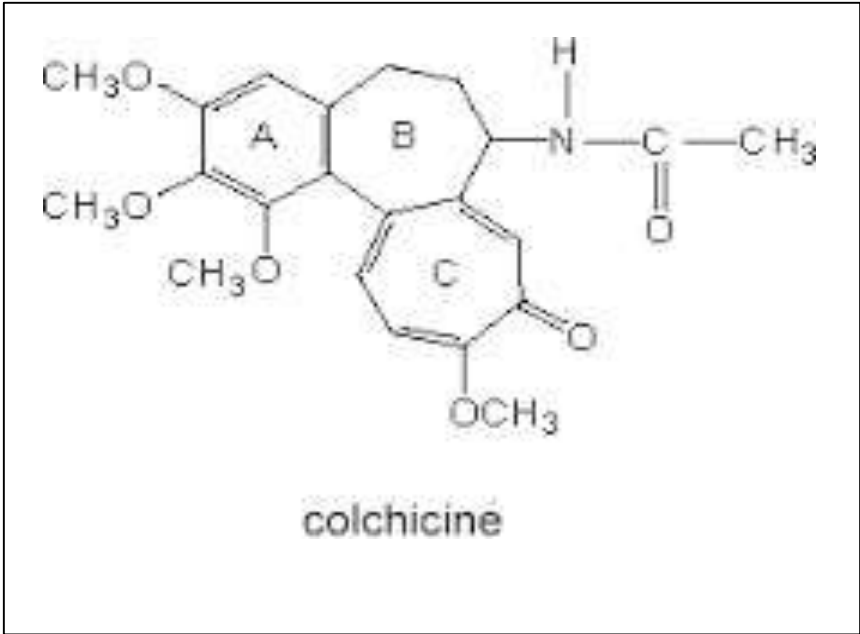
-Certains d'entre eux existent à l'état d'hétérosides (**colchicoside: 0,4 %**).

colchicoside=glucoside de la 2-déméthylcolchicine

* Structuralement ils ont en commun un noyau tropolone= structure tricyclique comportant **2** cycles heptagonaux; leur atome d'azote est extracyclique.

Le principal composé est **la colchicine** (**0,6 %** en moyenne)

Colchicine = squelette benzo-cyclo-heptano-tropolone
+ 4 groupement méthoxylés
+ 1 groupement cétonique



➤ Propriétés physico-chimiques:

La colchicine est:

- soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'eau (froide srтт).
- L'extraction est donc possible par l'eau.
- faiblement basique
- sensible à la lumière.
- photoisomérisée en lumicolchicine (pharmacologiquement inactive) sous l'influence des UV.

➤ Extraction: (**Procédé de Houdé**)

- extraction/ une solution hydro-alcoolique,
- réextraction/ le chloroforme après élimination de l'alcool se qui permet de séparer le colchicoside (dans l'eau) et les alcaloïdes non hétérosidiques (dans le chloroforme).



La colchicine peut être cristallisée à partir de la phase chloroformique après lavage/ une solution alcaline.

3-2-Bulbe:

Il renferme:

- Amidon (**20 %**)
- Acide organiques (benzoïque, salicylique, méthoxylés-6-salicylique)
- Apigénine (flavone)

La teneur en alcaloïdes est plus faible  (**0,20 – 0,60 %**)

N.B: la fleur et surtout la feuille, moins riches en alcaloïdes ne sont pas utilisées.

4-Propriétés pharmacologiques et toxicité:

L'action du **colchique** est due essentiellement à **la colchicine** qui possède **une double action**:

4-1-Action antimitotique:

La colchicine bloque la mitose au stade de la métaphase en empêchant la formation du fuseau mitotique (poison du fuseau mitotique).

Cette action est liée à la capacité de l'alcaloïde de se fixer sur la tubuline.

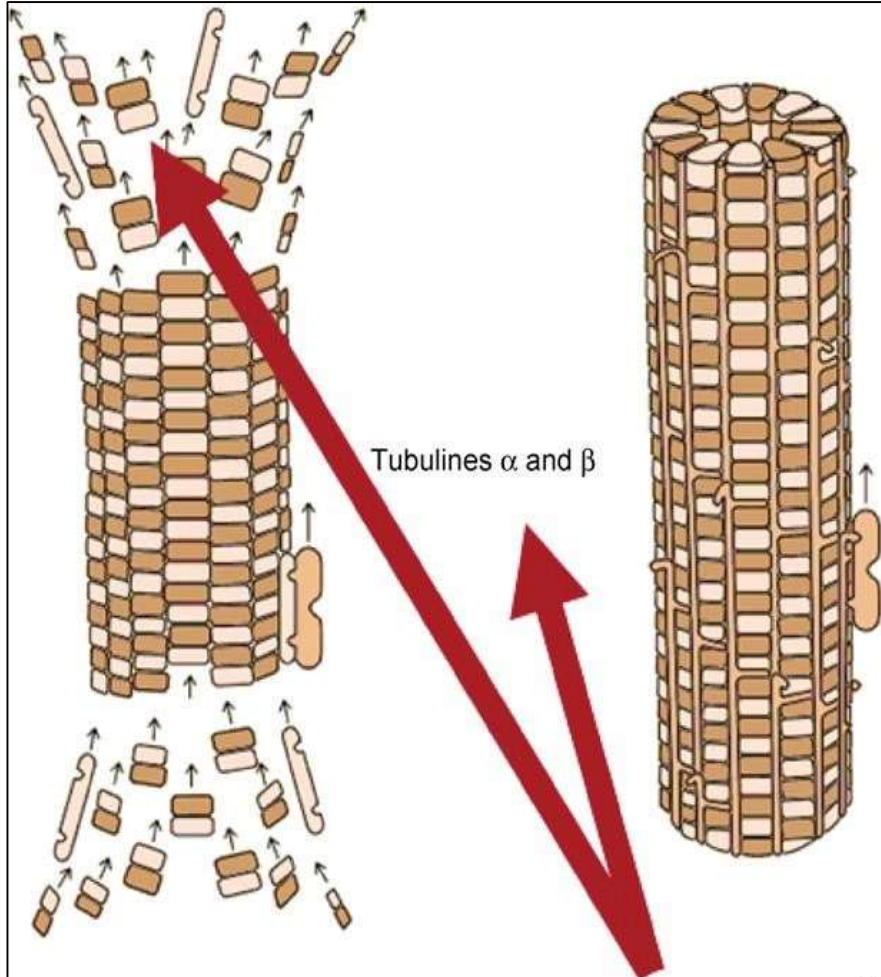


Inhibition de la formation des microtubules, indispensables à la formation du fuseau mitotique.

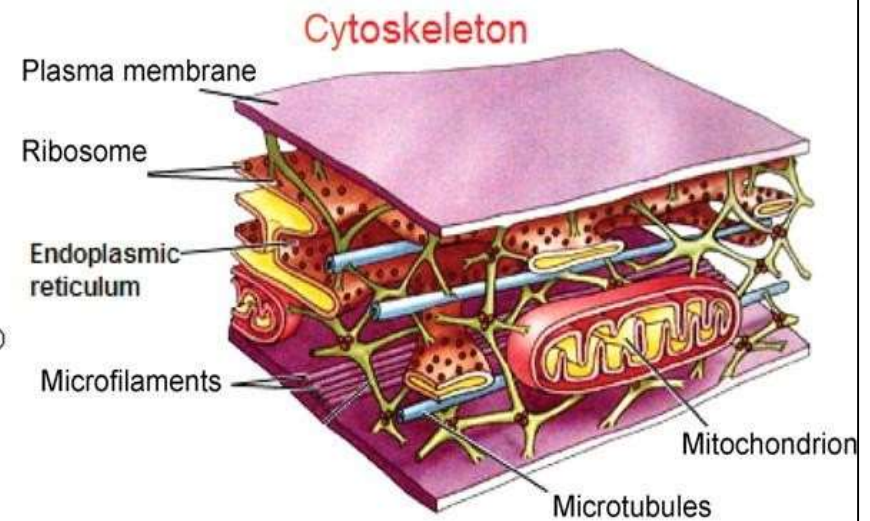
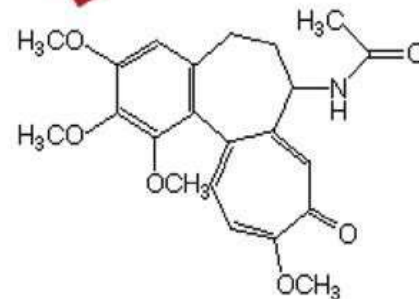
N.B: la toxicité cellulaire de la colchicine, trop importante, ne permet pas de l'utiliser comme médicament antitumoral.

Mode d'action de la colchicine

Blocage de la division cellulaire au stade de la métaphase.



Tubulines α and β



4-2-Action anti-inflammatoire:

La colchicine est un anti-inflammatoire spécifique des arthrites microcristallines provoquées par des cristaux d'urate de sodium.

Elle est particulièrement efficace dans le trt de la crise aiguë de goutte (=action antigoutteuse)

Cette activité est principalement liée à l'action sur les polynucléaires neutrophiles dont la responsabilité est primordiale dans l'accès gouteux *



diminution de la mobilité, du chimiotactisme et de l'adhésivité



diminution de la phagocytose et de la dégranulation lysosomiale des cristaux d'urates ,freine donc la production de l'acide urique

* Précipitation d'urate dans les articulations entrainant un afflux de P.N et le déclenchement d'un processus inflammatoire.

4-2-Action anti-inflammatoire:

La colchicine est un anti-inflammatoire spécifique des arthrites microcristallines provoquées par des cristaux d'urate de sodium.

N.B: la colchicine est sans action sur le métabolisme de l'acide urique; le trt de fond de l'hyperuricémie doit faire appel à des uricosuriques (benzbromarone, sulfinpyrazone) ou à des inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique (allopurinol) ou encore à de l'urate oxydase.

Consommation
accrue de la
viande

Cristaux
Urates

COLCHICINE



Phagocytose

Acide
Urique

Lésion tissulaire
inflammatoire
(Goutte)

4-3-Toxicité:

La dose toxique \geq **10 mg** (voisine des doses thérapeutiques)

La dose létale \geq **40 mg** (la mort survient **3 jrs** après l'ingestion)

L'intoxication se traduit après une latence de **3-5h** par des douleurs abdominales, gastro-entérite parfois hémorragique, diarrhée abondante, hypokaliémie, acidose métabolique. Troubles hématologiques par atteinte médullaire et état de choc sont plus tardifs; septicémie, insuffisance rénale complètent le tableau.

❖ La mort survient après quelques jours, en l'absence d'antidote/ arrêt respiratoire et collapsus cardio-vasculaire.

5-Formes et emploi:

• **Le colchique** (graines et bulbes) est utilisé pour l'extraction de **la colchicine** (**Liste I**), utilisée dans le traitement de l'**accès aigu de goutte**:

- ✓ **3 mg** (per os) le **1^{er} jour** (en 3 prises),
- ✓ **2 mg** les 2 jours suivants,
- ✓ **1 mg** / **jour** sous surveillance médicale stricte.

La colchicine est utilisée seule ou associée à des PA capables de limiter l'apparition et l'importance des phénomènes diarrhéiques provoqués/ celle-ci (poudre d'opium, iodure de tiémonium).

* **COLCHICINE HOUDE® 1 mg cp. séc.** (1 mg colchicine/ 50 mg tiémonium méthylsulfate/ 12,5 mg poudre d'opium)

* **COLCHIMAX® cp. pelliculé**

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

○ **Contre-indication:**

- insuffisance rénale grave.
- insuffisance hépatique sévère.
- grossesse.

○ **Effets secondaires:**

- digestifs**: nausées, vomissements et surtout diarrhée (1^{er} signe d'un surdosage) ➡

réduire la posologie
voire arrêter le trt.

- hématologiques**(exceptionnels),
mais lors d'un traitement prolongé ➡

surveillance de la
formule sanguine

- Dérivé apparenté à la colchicine = **thiocolchicoside**



molécule hémisynthétique = analogue soufré d'un alcaloïde naturel hétérosidique « **le colchicoside** ».



Composé myorelaxant, non curarisant = n'altérant pas la motricité volontaire.



Il agit/ un mécanisme central sur l'hypertonie spastique du muscle strié.



Agoniste des récepteurs à l'acide δ -aminobutyrique.



✓ Le **thiocolchicoside** (**Liste I**), indiqué:

-traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie (***per os***).

-traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en pathologie rachidienne aiguë (***f. inj.***)

* **COLTRANYL®4 mg cp.**

* **THIOCOLCHICOSIDE WINTHROP®4 mg cp.**