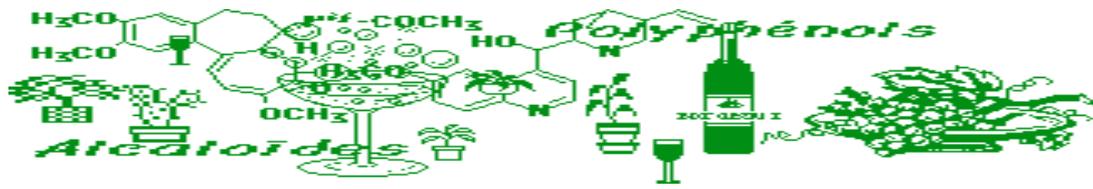


Université Montpellier I
Laboratoire de Pharmacognosie



3^{ème} Année



Années 2006-2007

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 :.....	4
2- INTRODUCTION AU COURS - HISTORIQUE.....	5
2-A- Période empirique.....	5
2-B- Période scientifique.....	6
3- TERMINOLOGIE.....	8
3-A- Plantes médicinales.....	8
3-B- Drogues végétales.....	8
3-C- Principes actifs.....	8
3-D- Autres définitions.....	8
4- BUTS DE LA PHARMACOGNOSIE.....	9
5- METHODES DE RECHERCHE.....	9
5-A- A partir des végétaux.....	9
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.....	11
7-A- Plantes de cueillette.....	11
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.....	12
9-A- En nature.....	12
9-B- Transformées : "Formes galéniques".....	12
9-C- Source de Principes Actifs.....	12
9-D- Source de Matières Premières pour l'hémisynthèse.....	12
9-E- Utilisations.....	12
10- LEGISLATION ...	13
SITES INTERNET® D'INTERET :.....	15
REACTIVITES CHIMIQUES A BIEN CONNAITRE (SE RAPPELER).....	21

Pharmacognosie spéciale

LES GLUCIDES.....	27
I- Les OSES :	27
I-A- Nature.....	27
I-B- Propriétés Physicochimiques :	27
I-B-1- dues aux carbones asymétriques.....	27
I-B-2- dues aux hydroxyles.....	27
I-B-3- dues aux carbonyles.....	27
I-B-4- Conformations, isoméries, anomérie, mutarotation.....	27
I-C- Principaux Oses :	28
I-C-1- Pentoses :.....	28
I-C-2- Hexoses :.....	28
I-C-3- Désoxysucres :.....	28
I-C-4- Aminosucres :.....	28
I-D- Dérivés des oses :	28
I-D-1- Acides uroniques :.....	28
I-D-2- Polyols (= "itols") :.....	28
I-D-3- Dérivé des itols :.....	29
I-E- Extraction, Caractérisation, Dosage.....	29
II- Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes) :	31
II-1- Diholosides.....	31
II-1-A- Diholosides homogènes :.....	31
II-1-B- Diholosides hétérogènes :.....	31
II-2- Oligoholosides (= oligosides).....	31
II-3- Polyhosides (= polyosides).....	31
II-3-A- Polyosides homogènes :.....	32
II-3-A-1- Polyosides homogènes Neutres :.....	32
II-3-A-1-a- glucosanes:.....	32
II-3-A-1-b- fructosanes (l'inuline) :.....	32
II-3-A-2. Polyosides homogènes acides :.....	32
II-3-B- Polyosides hétérogènes.....	33
II-3-B-1- Polyosides hétérogènes extraits des Algues :.....	33
II-3-B-1-a- algine (= alginates) :.....	33
II-3-B-1-b- gélose :.....	33
II-3-B-1-c- carraghénanes :.....	34
II-3-B-2- Polyosides hétérogènes extraits des Plantes Supérieures :.....	37
II-3-B-2-a- pectines :.....	37
II-3-B-2-b- gommes :.....	37
II-3-B-2-c- mucilages :.....	38
DROGUES A LIPIDES (HUILES FIXES).....	41
1- Définition : Généralités :.....	41
2- Etat Naturel - Localisation.....	41
3- Structure des triglycérides (esters du glycérol et d'Ac. Gras) :.....	41
3-a- nature des A.G. :.....	41
3-a-1 A.G. saturés: de C ₆ à C ₂₂	41
3-a-2 A.G. insaturés : en C ₁₈	41
3-a-3 A.G. alicycliques :.....	41
3-B- Structure des esters du glycérol :.....	42
3-B-1- Les triglycérides.....	42
3-B-2- Les phospholipides.....	42
4- propriétés physicochimiques.....	42
4-a- Des triglycérides :.....	42
4-b- Des A.G.....	42
5- Obtention des huiles végétales.....	42
5-a- Extraction :.....	42
5-b- Raffinage :.....	42
6- Essais et contrôles.....	42
6-a- sur les Drogues à huiles végétales.....	42
6-b- sur les huiles "fixes".....	42

7- Biogenèse (et rôle) chez le végétal.....	42
8- Emplois :	42
DROGUES A HUILES FIXES - MONOGRAPHIES.....	44
1- Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique	44
1-A - Le Ricin, <i>Ricinus communis</i> L., Euphorbiacées	44
1-B - Huiles de Flacourtiacées antilépreuses	44
1-C - L'Olivier, <i>Olea europaea</i> , Oléacées.....	44
2- Les dérivés des huiles à intérêt thérapeutique	44
2-A- Les plantes à Acides gras insaturés : (Vit. F).....	44
Lin, <i>Linum usitatissimum</i> L., Linacées.....	44
Pavot oeillette, <i>Papaver somniferum</i> var. <i>nigrum</i>	44
2-B- Les plantes à Insaponifiables :	44
2-C- Les Excipients :	45
2-C-1- huileux :	45
Huile d'Arachide (cacaahuète), <i>Arachis hypogaea</i> L., Fabacées.....	45
Huile d'Olive, <i>Olea europaea</i> , Oléacées.....	45
2-C-2- solides pour suppositoires :	45
Beurre de cacao, <i>Cacaoyer, Theobroma cacao</i> , Sterculiacées.....	45
Le Coprah (du Cocotier), <i>Cocos nucifera</i> , Arécacées	45
2-C-3- émulsifiants : Lécithines.....	45
Soja, <i>Glycine max</i> (L.) Merr. ou <i>Glycine soja</i> Sieb. et Zucc. Fabacées	45
2-C-4- émulsions lipidiques pour la voie parentérale :	45
Huiles de Soja et de Coton, <i>Gossypium herbaceum</i> , Malvacées.....	45
2-D- Les Huiles en dermatopharmacie et cosmétologie :	45
2-D-1- Huile d'Amande douce (Ph. Eur., 4 ^{ème} Ed.).....	45
Amandier, <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var <i>dulcis</i>	45
2-D-2- Huile de noyaux (Ph. F., X éd.) <i>Prunus</i> sp.	45
<i>P. persica</i> (pêcher), <i>P. domestica</i> (prunier), Rosacées	45
<i>P. cerasus</i> (cerisier), <i>P. armeniaca</i> (abricotier), Rosacées	45
2-D-3- Huile de noisette	45
Noisetier, <i>Corylus avellana</i> , Corylacées	45
3- Les Drogues à huiles à usage alimentaire principal	46
3-A- Remarques préliminaires :	46
3-B- Notion d'Acides Gras Essentiels = A.G.E.	46
3-C- Acides Gras et peroxydation :	47
3-D- Les plantes sources d'A.G. :	48
3-D-1- Huile d'Onagre,	48
Onagre, <i>Oenothera biennis</i> , L., Onagracées	48
3-D-2- Huile de Bourrache,	48
Bourrache, <i>Borago officinalis</i> , Boraginacées	48
3-D-3- Huiles alimentaires "d'assaisonnement" :	48
Huile de Colza, Colza, <i>Brassica napus</i> , L. Brassicacées	48
3-D-4- Huiles alimentaires de "friture" :	48
Huile d'Arachide <i>Arachis hypogaea</i> L., Fabacées	48
Huile de Tournesol, <i>Helianthus annuus</i> , L. Composées	48
3-D-5- Huiles alimentaires "concrètes" :	48
Huile de Coprah, Cocotier (voir ci-dessus).....	49
Huile de palme, Palmier, <i>Elaeis guinensis</i> , Palmiers	49
Huile de sésame, <i>Sesamum indicum</i> , Pédaliacées.....	49
Beurre de Karité, <i>Vitellaria paradoxa</i> Gaertner f. (<i>Butyrospermum parkii</i> Kotschy), Sapotacées.....	49
3-E- Les A.G. et les antioxydants :	50
3-E-1- Additifs alimentaires	50
4- Les Drogues à huiles à usage industriel.....	50
DROGUES A COMPOSES POLYPHENOLIQUES (POLYPHENOLS) - GENERALITES	51
1- Définition, rappels.....	51
2- Biogenèse et diversité.	51
2-A- "Aromagenèse" (origine du noyau aromatique) :	51
2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"	51
2-B-1- Biogenèse de l'ac. shikimique :	51
2-B-2- Biogenèse des acides "cinnamiques" C6-C3 :	51
2-B-3 - Lactonisation des acides "cinnamiques" :	52
2-B-4- Oxydation et couplage radicalaire des acides "cinnamiques" :	52

2-B-5- Dégradation oxydante des cinnamates → acides hydroxybenzoïques	52
2-B-6- Décarboxylation (perte du C1) → phénols simples	53
2-C- Voie mixte : "acétates" + "shikimates"	53
2-C-1- Biogenèse du noyau flavone → les flavonoïdes	53
2-C-2- Biogenèse du noyau stilbénique.....	53
3- Répartition - Fonctions (rôles).....	54
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols	54
4-A Supports de la couleur.....	54
4-B Hydro/lipo-solubilité :	54
4-C- Chélatants des métaux lourds :	54
5- Propriétés particulières aux polyphénols	55
5-A- Sont des tanins :	55
5-B- Les anthocyanes et la copigmentation :	55
5-C- Oxydabilité de l'ion phénate	55
5-C-1 Le "couplage oxydatif" des phénols :	56
5-C-2 Les polyphénols, piègeurs de radicaux libres, antioxydants :	56
5-C-3 Les polyphénols, des « Vitamines antioxydantes » :	59
5-D- Oxydabilité du cycle aromatique :	59
6- Mise en évidence – dosage des polyphénols :	60
1- DROGUES A DERIVES PHENOLIQUES SIMPLES - MONOGRAPHIES	61
1- •La Busserole, <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng., Ericacées.....	61
2- •L'Arbousier, <i>Arbutus unedo</i> L., Ericacées.....	61
3- •La Bruyère cendrée, <i>Erica cinerea</i> L., Ericacées.....	61
2- DROGUES A ACIDES PHENOLS (BENZOÏQUE ET CINNAMIQUE) - MONOGRAPHIES	61
•Reine des prés (Ulmaire), <i>Spiraea ulmaria</i> = <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim., Rosacées.....	61
•Saules, <i>Salix alba</i> L. et <i>S. fragilis</i> L., Salicacées.....	Erreur ! Signet non défini.
DROGUES A DERIVES DU CINNAMATE -MONOGRAPHIES	65
• Le Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L., Labiées	65
• L'Artichaut, <i>Cynara scolymus</i> L., Composées :	65
3- LES DROGUES A BAUMES	65
a- <i>Les Baumiers</i>	65
•Le Baumier de Tolu , <i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms = <i>M. toluiferum</i> H., B. et K., Fabacées	65
•Le Baumier du Pérou , <i>Myroxylon pereirae</i> (Royle) Klotzsch, Fabacées	65
b- <i>Les arbres à benjoin</i> : "Styrax"	65
•Benjoin officinal, <i>Styrax tonkinensis</i> Craib., Styracacées	65
•≠ Storax ou "styrax liquide", <i>Liquidambar orientalis</i> , Hamamelidacées.....	65
4- LES DROGUES A COUMARINES	67
A - <i>Généralités</i>	67
B - <i>Structures et classification</i>	67
B-1- Coumarines simples.....	67
B-2- Coumarines prénylées :	67
B-2-A- Pyrano-coumarines	67
B-2-B- Furano-coumarines (= furo-coumarines).....	67
Furocoumarines et toxicité :	67
C- <i>Propriétés Physicochimiques. Extraction</i>	67
D- <i>Caractérisation. Dosage</i>	67
E- <i>Propriétés pharmacologiques et emplois</i>	67
DROGUES A COUMARINES - MONOGRAPHIES	69
• Fève Tonka , <i>Dipteryx odorata</i> Willd. (= <i>Coumarouna odorata</i>), Légumineuses.....	69
•Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> , Hippocastanacées.....	69
• Khella , <i>Ammi visnaga</i> Lam., Umbellifères	69
*Persil, <i>Petroselinum sativum</i> , Umbellifères	69
*Angélique, <i>Angelica archangelica</i> et sp., Umbellifères.....	69
*Céleri, <i>Apium graveolens</i> , Umbellifères.....	69
*Figuier, <i>Ficus carica</i> , Moracées	69
*Ammi, <i>Ammi majus</i> , Umbellifères.....	69
5- LES DROGUES A LIGNANES	71
A- <i>Généralités</i>	71
B- <i>Biogénèse</i>	71
C- <i>Intérêts en thérapeutique</i>	71

MONOGRAPHIES	71
•La Podophylle d'Amérique, <i>Podophyllum peltatum</i> L., Berbéridacées :	71
•Le Gaïac, <i>Guaiaecum officinale</i> (= <i>G. sanctum</i>), Zygophyllacées	76
6 - DROGUES A COMPOSES POLYPHENOLS MIXTES (CINNAMATE-ACETATE)	77
1- Généralités - définitions	77
2- Répartition, rôle des flavonoïdes	78
3- Structure chimique des flavonoïdes:	78
4- Caractères physicochimiques, extraction, caractérisation, dosage	78
5- Propriétés physiologiques	78
6- Emplois	78
DROGUES A FLAVONOÏDES - MONOGRAPHIES	79
1- Les Drogues à citroflavonoïdes :	79
* Citron, Pamplemousse, Oranges, <i>Citrus sp.</i> , Rutacées.....	79
2- Les Drogues à rutoside :	80
* Rue, <i>Ruta graveolens</i> , Rutacées.....	80
* Sophora, <i>Sophora japonica</i> L., Fabacées.....	80
* Eucalyptus, <i>Eucalyptus macrorrhyncha</i> F. Muell., Myrtacées.....	80
Sarrasin, <i>Fagopyrum esculentum</i> Moench., <i>F. tataricum</i> (L.) Gaertn., <i>Polygonum fagopyrum</i> , Polygonacées.	80
3-Autres Drogues à Flavonoïdes au sens strict :	81
* Ginkgo, <i>Ginkgo biloba</i> , Ginkgoacées.....	81
* Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i> , Composées.....	82
* Genêt à balai, <i>Sarothamnus scoparius</i> , Légumineuses.	82
* Réglisse, <i>Glycyrrhiza glabra</i> , Légumineuses.	82
* Buchu, <i>Barosma betulina</i> , <i>B. crenulata</i> , Rutacées.....	82
* <i>Lespedeza</i> , <i>Lespedeza capitata</i> , Légumineuses.....	82
7- DROGUES A ANTHOCYANES - MONOGRAPHIES	83
1-Généralités :	83
2-Structure chimique des anthocyanes : “hétérosides”	83
3-Caractères physicochimiques :	83
4-Biogenèse :	84
5-Propriétés physiologiques et emplois.	84
DROGUES A ANTHOCYANES - MONOGRAPHIES	85
1- Vigne rouge, <i>Vitis vinifera</i> L., Vitacées.....	85
2- Cassis, <i>Ribes nigrum</i> L., Saxifragacées.	85
3- Myrtille (Airelle), <i>Vaccinium myrtillus</i> L., Ericacées.....	85
8- DROGUES A TANINS CONDENSES ET HYDROLYSABLES	87
1- Généralités - définitions.....	87
2- Etat naturel :.....	87
3- Structure chimique et nomenclature des tanins :	87
3-1 tanins hydrolysables.....	87
3-2 tanins condensés “catéchiques” ou “procyanidoliques” :	87
4- Biogenèse :	88
5- Caractères physicochimiques,	89
6- Dosage :	89
7- Propriétés physiologiques et emplois.	89
DROGUES A TANINS CONDENSES ET HYDROLYSABLES - MONOGRAPHIES	90
1- Drogues à tanins hydrolysables	90
1-A- Chêne à galle, <i>Quercus infectoria</i> Olivier, Fagacées.	90
1-B- Hamamélis, <i>Hamamelis virginiana</i> L., Hamamelidacées.	90
1-C- Salicaire, <i>Lythrum salicaria</i> , Lythracées.....	90
2- Drogues à tanins condensés	90
2-A- Acacia à cachou, <i>Acacia catechu</i> (L.f.) Willd., Légumineuses - Mimosées.....	90
2-B- Ratanhia du Pérou, <i>Krameria triandra</i> Ruiz et Pav., Krameriacées.	91
2-C- Vigne, <i>Vitis vinifera</i> L., Vitacées (pépins, mares, vin, rafles).	91
2-D- Pin maritime, <i>Pinus pinaster</i> Soland, Abiétacées.....	91
2-E- Aubépine, <i>Crataegus monogyna</i> Jacq., Rosacées.....	91
Quebracho, <i>Schinopsis balansae</i> , Anacardiées.....	92
Myrobalan noir, <i>Terminalia chebula</i> (Gaertner) Retz., Combretacées.....	92
DROGUES A DERIVES POLYACETATES	93

1- Généralités - Définition	93
2- Les principaux types de polyacétates :	93
2-A- Formation des poly-β-cétothioacides (Claisen)	93
2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation)	93
2-C- Formation des phloroacétophénones	93
2-D- Formation des chromones, isocoumarines :	93
2-E- Formation de quinones	94
3- État naturel des quinones :	94
4- Propriétés particulières des quinones	94
4-A- Accepteurs de "Michael" :	94
4-B- Oxydo-réduction	95
DROGUES A ANTHRACENOSIDES (LAXATIFS ANTHRACENIQUES).....	97
1- Généralités - définitions :	97
2- Répartition dans la nature :	97
3- Biogenèse :	97
3-1) voie des polyacétates :	97
3-2) voie mixte de l'ac. shikimique :	97
4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...)	98
4-A- Formes libres = "génines" :	98
4-B- Formes combinées = "hétérosides"	98
4-C- Variations "plante fraîche - plante sèche". Conséquences	98
5- Propriétés pharmacologiques	99
5-A- Selon la dose	99
5-B- Selon la nature des Principes-actifs	99
5-C- Métabolisme - Note.	99
5-D- Mécanisme d'action	99
6- Propriétés physico-chimiques	99
6-A- les génines	99
6-B- leurs hétérosides	99
7- Caractérisation et dosage	99
7-A- Réactions colorées :	99
7-B- Dosages :	100
8- Emplois pharmaceutiques	100
DROGUES A ANTHRACENOSIDES -MONOGRAPHIES.....	105
1- Les Rhamnacées	105
a) Bourdaine, <i>Rhamnus frangula</i> L. (= <i>Frangula alnus</i> , Miller)	105
b) Cascara, <i>Rhamnus purshianus</i> D.C. (<i>Frangula purshiana</i>) (DC) A. Gray ex JC Cooper	105
2- Les Légumineuses	106
3- Les Liliacées	107
a) Aloès du Cap, <i>Aloe ferox</i> Miller	107
b) Aloès des Barbades, <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.	107
4- Les Polygonacées	107
a) Rhubarbe de Chine, <i>Rheum officinale</i> H.Bn., <i>Rheum palmatum</i> L.	107
b) Rhapontics, <i>Rheum compactum</i> L. et <i>Rheum rhaponticum</i> L.	107
DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS	108
1- Généralités, biogenèse	108
MONOGRAPHIES DES DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS	108
1- Chanvre indien, <i>Cannabis sativa</i> L. Cannabacées	108
2- Le Houblon	110
Houblon, <i>Humulus lupulus</i> , Cannabacées	110
DROGUES A TERPENOÏDES	111
1- Généralités :	111
2- Les principaux types de terpénoïdes :	111
DROGUES A HUILES ESSENTIELLES (MONOTERPENES ET SESQUITERPENES)	113
1- Définitions :	113
1-A- entraînement à la vapeur d'eau	113
1-B- expression des zestes.	113
2- Etat Naturel :	113
2-A- répartition	113

2-B- localisation :	113
3- Fonction (rôle) des huiles essentielles dans la plante.	113
4- Propriétés physiques des huiles essentielles	113
5- Composition chimique des huiles essentielles :	113
5-A- Série terpénique issue du mévalonate :	113
5-A-1- Exemples de terpènes acycliques :	113
5-A-2- Exemples de monoterpènes monocycliques :	114
5-A-3- Exemples de monoterpènes bicycliques :	114
5-A-4- Exemples de sesquiterpènes :	114
5-B. Série aromatique issue du shikimate :	114
5-B-1- Exemples de composés en C6-C3 :	114
5-B-2- Exemples de composés en C6-C1 :	115
5-C- Biogenèse de la série terpénique :	115
5-C-1. Formation de l'isoprène "activé" :	115
5-C-1-a- Voie du mévalonate :	115
5-C-1-b- Autre voie "non-mevalonate pathway":	116
5-C-1-c- Ionisation en « isoprène activé » :	116
5-C-2- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 (prénylation).	116
5-C-3 Formation des terpènes (C-10) :	116
5-C-4 Formation des sesquiterpènes (C-15) :	117
5-D- Biogenèse de la série aromatique :	117
5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles	117
6-Extraction :	118
6-A- Distillation et entraînement par la vapeur d'eau.	118
6-B- Expression à froid.	118
6-C- Autres méthodes industrielles :	118
7- Caractérisation-Essais :	118
7-A- Essais sur les drogues.	118
7-B- Essais sur les huiles essentielles :	118
8- Propriétés physiologiques des Huiles Essentielles :	118
8-A- Pouvoir antiseptique	118
8-B- Pouvoir irritant	118
8-C- Propriétés spasmolytiques, sédatives.	118
8-D- Autres propriétés.	118
8-E- Toxicité :	118
9- Emplois :	118
9-A- En pharmacie :	118
9-A-1- Pour leurs propriétés physiologiques.	118
9-A-2- Source de Matières Premières.	118
9-A-3- Excipient.	118
9-B- Dans l'industrie :	118
9-B-1- Parfumerie et cosmétologie.	118
9-B-2- Alimentation.	118
LES DROGUES A HUILES ESSENTIELLES -MONOGRAPHIES.....	119
<i>Illiacées</i> :	119
•Badianier de Chine, <i>Illicium verum</i> Hook. f.	119
<i>Lauracées</i> :	119
•Camphrier du Japon, <i>Cinnamomum camphora</i> = <i>Camphora officinarum</i> ,	119
•Cannelier de Ceylan, <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees,	119
<i>Myristicacées</i> :	119
•Muscadier, <i>Myristica fragrans</i> Houtt.,	119
<i>Rutacées</i> = <i>Aurantiées</i> :	120
•Oranger amer = Bigaradier, <i>Citrus aurantium</i> L.,	120
•Oranger doux, <i>Citrus aurantium</i> ,	120
•Citronnier, <i>Citrus limonum</i> L.= <i>Citrus medica</i> ,	120
•Bergamotier, <i>Citrus limetta</i> ,	120
•Rue fétide, <i>Ruta graveolens</i> ,	120
<i>Myrtacées</i> :	120
•Eucalyptus ("gommier bleu"), <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.,	120
•Niaouli, <i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) S.T. Blake,	120
•Giroflier, <i>Eugenia caryophyllata</i> = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry,	120
<i>Ombellifères</i> :	120

•Anis vert, <i>Pimpinella anisum</i> L.,	120
•Fenouil, <i>Foeniculum vulgare</i> Miller,	121
•Persil, <i>Petroselinum sativum</i> ,	121
•Carvi, <i>Carum carvi</i> ,	121
•Cumin, <i>Cuminum cyminum</i> ,	121
•Coriandre, <i>Coriandrum sativum</i> ,	121
Verbénacées :	121
•Verveine odorante, <i>Lippia citriodora</i> H.B. et K.,	121
Labiées :	121
•Lavande vraie, <i>Lavandula vera</i> DC. ou <i>angustifolia</i> Miller,	121
•Lavande aspic, <i>L. latifolia</i> (L.f.) Medikus ou <i>spica</i> auct., non L.);	121
•Basilic, <i>Ocimum basilicum</i> L.,	121
-Sauge officinale, <i>S. officinalis</i> L.,	121
-Sauge d'Espagne, <i>S. lavandulifolia</i> Vahl,	121
-Sauge sclarée, <i>S. sclarea</i> L.	122
-M. poivrée, <i>Mentha x piperata</i> (Ph. X = hybride <i>M. aquatica</i> L. et <i>M. spicata</i> L.),	122
-M. verte = M. crépue = M. douce, <i>M. viridis</i> = <i>M. spicata</i> L.,	122
-M. des champs, <i>M. arvensis</i> L.,	122
-M. pouliot, <i>M. pulegium</i> L.,	122
•Mélisse (citronelle), <i>Melissa officinalis</i> L.,	122
•Marjolaine, <i>O. majorana</i> L.,	122
•Origans : O. ou Marjolaine sauvage, <i>Origanum vulgare</i> L.,	122
•Thyms : commun, <i>Thymus vulgaris</i> L.,	122
•Serpolet, <i>T. serpyllum</i> L.,	122
•Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L.,	123
•Hysope, <i>Hyssopus officinalis</i> L.,	123
Composées = Astéracées :	123
•Matricaire = Camomille allemande, <i>Matricaria recucita</i> ,	123
•Camomille romaine, <i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.,	123
•Armoise, <i>Artemisia vulgaris</i> L.	123
•Absinthe, <i>Artemisia absinthium</i> L.,	123
DROGUES A OLEORESINES	125
1-Définitions :	125
2-Etat naturel :	125
3-Emplois :	125
DROGUES A OLEO-RESINES - MONOGRAPHIES.....	125
Pin maritime = P. des Landes, <i>P. pinaster</i> Aiton = <i>P. maritima</i> Lam.),	125
• Pin Sylvestre, <i>Pinus sylvestris</i> L., Pinacées,	125
• Cyprès (cônes), <i>Cupressus sempervirens</i> L., Cupressacées	125
• Genévrier, <i>Juniperus communis</i> L., Cupressacées.....	125
• <i>Juniperus oxycedrus</i> L., Cupressacées	125
• Sabine, <i>Juniperus sabina</i> L., Cupressacées.....	125
DROGUES A IRIDOÏDES	127
1- Définition.	127
2- Etat naturel – Répartition	127
3- Structures de base :	127
4- Biogenèse :	127
5- Caractérisation - Essais :	128
6- Propriétés physiologiques - Emplois :	128
DROGUES A IRIDOÏDES – MONOGRAPHIES.....	129
A) Valériane, <i>Valeriana officinalis</i> L., Valérianacées,	129
B) Harpagophyton, <i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC ex Meissn., Pédaliacées	129
C - L'Olivier, <i>Olea europaea</i> L., Oléacées.....	129
D) Gentiane jaune, <i>Gentiana lutea</i> L., Gentianées.....	130
Ellébore blanc ou vétrate, <i>Veratrum album</i> , Liliacées.....	130
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - GENERALITES	131
1- Définition :	131
2- Etat naturel.	131
3- Biogenèse :	131
3-1. Rappels biogenèse de l'isoprène.....	131

3-2. Aspects particuliers aux pyrèthrinoïdes.....	131
4- Préparation - Extraction :	131
5- Propriétés physiologiques - Emplois :	131
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - MONOGRAPHIE.....	133
Drogue à "pyrèthes" :	133
• Pyrèthre de Dalmatie (Chrysanthème insecticide) <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> (Trev.) Vis. = <i>Tanacetum cinerariifolium</i> (Trev.) Schultz Bip., Composées.....	133
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES	135
1- Définition - nomenclature.....	135
2- Etat Naturel.....	135
3- Structures :	135
3-1. Biogenèse des sesquiterpènes.....	135
3-2. Les principaux squelettes	135
4- Extraction	135
5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes-lactones.....	135
5-1. Principes "amers".....	135
5-2. Pouvoir antiparasitaire et anthelminthique.....	135
5-3. Cytotoxicité et propriétés antinéoplasiques.....	135
5-4. Autres propriétés	135
5- Plantes toxiques à sesquiterpènes-lactones.....	135
5-1. Sesquiterpènes-lactones de pollens d'Ambrosies et allergies.....	135
6- Emplois :	135
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES MONOGRAPHIES	137
1- Armoise annuelle, Quinghao, <i>Artemisia annua</i> L., Astéracées.....	137
2- Grande camomille, <i>Tanacetum parthenium</i> L., Schultz-Bip., Astéracées.....	137
3- Arnica, <i>Arnica montana</i> L., Astéracées.....	137
4- Aunée, <i>Inula helenium</i> (L.), Astéracées.....	137
Ambrosie, <i>Ambrosia maritima</i> L., Astéracées.....	138
Corroyère = Redoul, <i>Coriaria myrtifolia</i> (Bauhin) L., Coriariacées :	138
DROGUES A DITERPENES - GENERALITES	139
1-Généralités - nomenclature.....	139
2-Etat Naturel :	139
3-Structures - Biogenèse :	139
3-1. Biogenèse des diterpènes.....	139
3-2. Cyclisation par hétérolyse du résidu pyrophosphate :	139
3-3. Cyclisation par protonation : Les squelettes "labdane" et "ent-labdane".	139
DROGUES A DITERPENES - MONOGRAPHIES.....	140
Ifs, <i>Taxus</i> sp., Taxacées.....	140
If du Canada, <i>Taxus brevifolia</i> Nutt.,	140
If à baies, <i>Taxus baccata</i> L.,	141
• <i>Grindelia robusta</i> Nutt., Asteracées,.....	141
• Coléus, <i>Coleus forskohlii</i> (Willd.) Briq., Lamiacées,	141
• Ballote fétide, <i>Ballota nigra</i> L., Lamiacées,.....	141
Plantes à diterpènes toxiques :	141
Lamiacées :	141
• Germandrée petit-chêne, <i>Teucrium chamaedrys</i> L.,	141
Thymélacées :	141
<i>D. laureola</i> L., Laurier des bois.....	141
<i>D. mezereum</i> L., "bois gentil".....	142
<i>D. gnidium</i> L., "garou"	142
Euphorbiacées :	142
<i>Croton flavens</i> L.,.....	142
<i>Euphorbia lathyris</i> L., "épurge".....	142
<i>Euphorbia verrucosa</i> L., "herbe aux verrues".	142
CATEGORIES D'AGENTS CHIMIQUES « CANCERIGENES »	143
1- Cancérogènes primaires :	143
2- Secondaires ou « procancérogènes » :	143
3- « Cocancérogènes » :	143
LES HETEROSIDES (RAPPELS).....	144

A- Définition.....	144
B- Nomenclature.....	144
C- Propriétés physicochimiques.....	145
D- Détermination de leur structure.....	145
E- Importance des hétérosides en thérapeutique.....	145
EXEMPLES D'HETEROSIDES.....	145
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES.....	146
1- Généralités.....	146
2- Localisation - Répartition dans le règne végétal.....	146
3- Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.).....	146
3-A- Les génines :.....	146
3-A-1- Biogenèse du squelette :.....	146
3-A-2- Caractéristiques structurales.....	147
3-A-3 Variations structurales.....	147
3-B- Les oses :.....	147
4- Relations Structure-Activité.....	147
5- Propriétés physico-chimiques - Extraction.....	147
6- Propriétés pharmaco-physiologiques.....	147
6-A- Sur la contractilité.....	147
6-B- Sur la conductibilité.....	147
6-C- Sur l'automatisme.....	147
6-D- Actions secondaires.....	147
6-E- Conséquences.....	147
6-F- Pharmacocinétique. Métabolisme.....	147
6-G- Effets indésirables :.....	147
6-G-1- digestifs.....	147
6-G-2- neurologiques. NOTE.....	147
7- Caractérisation.....	147
7-A- Réactions colorées :.....	147
7-A-1- des sucres.....	147
7-A-2- des génines.....	148
7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B) :.....	148
7-C- C.C.M.	148
8- Dosages.....	148
8-A- Méthodes Physicochimiques :.....	148
8-A-1- Colorimétrie.....	148
8-A-2- Densitométrie.....	148
8-A-3- Pondérale.....	148
8-B- Méthodes biologiques.....	148
9- Emplois.....	148
9-A- Formes d'utilisation.....	148
9-B- Indications thérapeutiques.....	148
9-C- Principe de la prescription.....	148
9-D- Précautions d'emploi.....	148
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES -MONOGRAPHIES.....	149
• Digitale pourpre : <i>Digitalis purpurea</i> L., Scrophulariacées.....	149
• Digitale laineuse : <i>Digitalis lanata</i> Ehrh., Scrophulariacées.....	150
*DIGITALINE NATIVELLE® (digitoxine, digitoxoside) liste I.....	150
*DIGOXINE NATIVELLE.....	152
• La scille : <i>Urginea scilla</i> Steinh. = <i>U. maritima</i> (L.) Baker, Liliacées.....	155
• Les strophanthus : <i>S. gratus</i> (Wall. et Hook.) Franchet (S. kombe), Apocynacées.....	156
• Les plantes toxiques à H.C.	156
• <i>Convallaria majalis</i> L., Liliacées (Muguet).....	156
• <i>Helleborus niger</i> L., Renonculacées (Hellébore).....	156
• <i>Nerium oleander</i> L., Apocynacées (Laurier-rose).....	156
DROGUES A SAPONOSIDES.....	157
1- Généralités - Définition.....	157
2- Structure des saponosides (ou saponines).....	157
2-A- Structure des génines :.....	157
2-A-1- Saponosides stéroïdiques :.....	157
2-A-1-a- hexacycliques à 27 carbones : « spirostaniques ».....	157

2-A-1-a-1- Biogenèse des Saponosides stéroïdiques :	157
2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones) :	157
2-A-2-a- Saponosides triterpéniques tétracycliques :	157
2-A-2-b- Saponosides triterpéniques pentacycliques :	158
2-A-2-c- Biogenèse des saponosides triterpéniques :	158
2-B- Structure des sucres.	158
2-C- Variations :	158
3- Propriétés physico-chimiques des saponosides	159
4- Extraction, purification.....	159
5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques	159
6- Emplois des saponosides	159
6-A- en pharmacie	159
6-B- Extrapharmaceutiques.....	159
DROGUES A SAPONOSIDES - MONOGRAPHIES	161
1- Drogues à saponosides triterpéniques à 5 cycles	161
La Réglisse, <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., Légumineuses.....	161
Le Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> L., Hippocastanacées (Graines)	161
Hydrocotyle, <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban, Umbellifères (plante).....	161
*Polygala de Virginie, <i>Polygala senega</i> L., Polygalacées.....	161
*Lierre, <i>Hedera helix</i> , Araliacées.....	161
*Saponaire, <i>Saponaria officinalis</i> L., Caryophyllacées	161
* Ficaire, <i>Ficaria ranunculoides</i> Roth., Renonculacées	161
2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles :	162
Le Ginseng, <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, (sp.), Araliacées.	162
Eleuthérocoque, <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim., Araliacées.....	162
3- Drogues à saponosides stéroïdiques :	163
• Le petit houx, <i>Ruscus aculeatus</i> L., Liliacées (rhizome).....	163
4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes	163
4-A- La diosgénine comme matière première :	163
D. composita	163
D. floribunda.....	163
D. spiculiflora	163
D. mexicana	163
4-B- Hecogénine comme matière première :	163
Les Agaves, <i>Agave sisalana</i> Perr., Amaryllidacées (Sisal).....	164
4-C- Stigmastérol + sitostérols comme matières premières :	164
Le Soja, <i>Glycine soja</i> Siebold et Zucc. = <i>Soja hispida</i> , Fabacées, Papilionacées.	164
Le Pin maritime, <i>Pinus pinaster</i> Aiton, Abiétacées.....	164
4-D- Alcaloïdes stéroïdiques comme matières premières :	164
<i>Solanum aviculare</i> Forst., Solanacées (feuilles);	164
<i>Solanum laciniatum</i> Ait., Solanacées (fruit);	164
<i>Solanum khasianum</i> Clarke, Solanacées (fruit).	164
4-E- Acides biliaires comme matières premières :	164
4-F- graisses : cholestérol (27 C) comme matières premières :	164
5- Plantes à saponosides toxiques :	164
Les baies du Lierre, <i>Hedera helix</i> , Araliacées	165
Fruits du Tamier, <i>Tamus communis</i> , Dioscoréacées	165
Fruits du Phytolaque, <i>Phytolacca decandra</i> , Phytolaccacées.....	165
Fruits du Sceau de Salomon, <i>Polygonatum vulgare</i> , Liliacées.....	165
Fruits du Camérisier (Chèvrefeuille), <i>Lonicera xylosteum</i> , Caprifoliacées	165
Morelle douce-amère : <i>Solanum dulcamara</i> L., Solanacées.....	165
Morelle noire : <i>Solanum nigrum</i> L., Solanacées,	165
Pommier d'amour : <i>Solanum pseudocapsicum</i> L., Solanacées.	165
DROGUES A ALCALOÏDES – GENERALITES.....	167
1- Définition	167
2- Etat naturel	167
2-A- Monocotylédones.....	167
2-B- Dicotylédones.....	167
2-C- Animaux	167
2-D- Champignons	167
2-E- Bactéries	168
3- répartition - Rôle.....	168

3-A- Répartition géographique.....	168
3-B- Localisation dans les structures végétales.....	168
3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante.....	168
4- <i>Structure des Alcaloïdes</i> :.....	168
4-A- Remarques générales.....	168
4-B- Noyaux de base (classification).....	168
4-B-1- Quelques rappels.....	168
4-B-2 - Biogenèse des alcaloïdes – Généralités.....	169
5- <i>Propriétés Physico-chimiques</i>	169
5-1 - Caractères physiques.....	169
5-2 - Solubilité.....	169
5-3 - Réactions de précipitation.....	169
6- <i>Extraction</i>	169
6-A- Par solvants organiques non polaires :.....	169
6-B- Par solvants organiques polaires :.....	170
6-C- Par eau acide :.....	170
7- <i>Caractérisation</i>	170
7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes.....	170
7-B- Caractérisation spécifique.....	170
7-C- Identification.....	170
8- <i>Dosages</i>	170
8-A- Gravimétriques.....	170
8-B- Volumétriques :.....	170
8-B-1- indirect.....	170
8-B-2- Protométrie en milieu non aqueux.....	170
8-C - Colorimétriques.....	171
8-D - Particuliers.....	171
8-E - Physiologiques.....	171
9- <i>Emplois-Intérêts</i>	171
LES DROGUES A ALCALOÏDES ABORDEES.....	172
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES.....	173
1- <i>Généralités - définitions</i> :.....	173
2- <i>Répartition dans la nature</i> :.....	173
3- <i>Biogenèse à partir de la lysine</i>	173
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES - MONOGRAPHIE.....	175
Le Genêt à balais, <i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link. = <i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) Wimmer ex Koch, Fabacées.....	175
<i>Falsifications</i> :.....	175
G. d'Espagne (<i>Spartium junceum</i>).....	175
Cytise, <i>Cytisus laburnum</i> Légumineuses.....	175
DROGUES A ALCALOÏDES ET AMIDES PIPERIDINIQUES -MONOGRAPHIES.....	177
<i>Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques</i>	177
La Lobélie enflée, <i>Lobelia inflata</i> L., Lobéliacées.....	177
Le Grenadier, <i>Punica granatum</i> L., Punicacées.....	177
<i>Les drogues à amides pipéridiniques</i>	177
Le Poivrier commun, <i>Piper nigrum</i> L., Punicacées.....	177
<i>Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques toxiques</i>	177
La grande ciguë, <i>Conium maculatum</i> L., Apiacées.....	177
DROGUES A ALCALOÏDES PYRIDINIQUES – MONOGRAPHIES.....	179
<i>Drogues à alcaloïdes dérivés de l'ac. nicotinique</i>	179
Les tabacs, <i>Nicotiana</i> spp. (<i>N. tabacum</i> L., <i>N. rustica</i> L.), Solanacées.....	179
L'aréquier, <i>Areca catechu</i> , L. Palmiers.....	179
DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES.....	181
1 - <i>Introduction</i> :.....	181
2 - <i>Structure</i> :.....	181
3 - <i>Répartition botanique</i> :.....	181
4 - <i>Biogenèse du noyau tropane</i> :.....	181
5- <i>Propriétés physico-chimiques</i> :.....	182
6- <i>Caractérisation des alcaloïdes. à noyau tropane</i>	182
7- <i>Propriétés Pharmacologiques</i> :.....	182

DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES - MONOGRAPHIES	183
1- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol	183
La Belladone, <i>Atropa belladonna</i> L., (liste I)	183
Le Datura officinal, (= la stramoine), <i>Datura stramonium</i> L. (liste I)	184
La Jusquiame noire, <i>Hyoscyamus niger</i> L. (liste I)	184
4- Autres Solanacées sources d'alcaloïdes parasympholytiques :	185
4-A- Solanacées sources de hyoscyamine - atropine	185
Duboisia leichardtii	185
Jusquiame d'Egypte, <i>Hyoscyamus muticus</i>	185
4-B- Solanacées sources de scopolamine	185
Datura metel L.	185
Duboisia myoporoides	185
B - Linacées à alcaloïdes dérivés du pseudotropanol :	185
Le Cocaier, (= la Coca), <i>Erythroxylon coca</i> , Linacées	185
• E. coca var. <i>Bolivianum</i> = Coca de Huanuco	186
• E. coca var. <i>novogranatense</i> = Coca de Truxillo	186
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES	187
1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :	187
1-A- Types de noyaux et classification :	187
1-B- Exemples de structures rencontrées :	187
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phényléthylamine :	188
2 - Biogenèse du noyau iso (ou tétrahydro)-isoquinoléique :	188
3 - Répartition botanique :	189
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE MORPHINANE - MONOGRAPHIES	191
1- Les Papavéracées	191
A - Le Pavot somnifère, <i>Papaver somniferum</i> L.	191
A-1- Botanique :	191
A-2- Drogues fournies par <i>Papaver somniferum</i> :	191
A-2-I - L'opium brut	191
A2-I-1- Définition de l'opium	191
A2-I-2- Culture et récolte des drogues : licite, illicite	191
A-2-I-3- Caractères de l'Opium : rappels (voir E.D.)	191
A-2-I-4- Composition chimique :	192
A-2-I-5- Biogenèse de la morphine (et autres morphinanes) :	193
A-2-I-6- Essais de l'opium :	193
A-2-I-7- Propriétés pharmacologiques :	193
A-2-I-8- Emplois de l'opium :	194
A-2-I-9- Emplois des alcaloïdes purifiés de l'opium :	195
A-2-II- les capsules : (de <i>P. somniferum</i>)	198
A-2-III- les feuilles : (de <i>P. somniferum</i>)	198
A-2-IV- la "paille" : (de <i>P. somniferum</i> "var." <i>nigrum</i> (→ "œillette"))	198
B - Le Pavot à bractées, <i>Papaver bracteatum</i> L.	198
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE APORPHINE - MONOGRAPHIE	199
1- Généralités	199
Le Boldo, <i>Peumus boldus</i> , Monimiacées	199
1-A- Botanique (voir E.D. et ci-dessus)	199
1-B- Chimie	199
1-C- Action pharmacologique	199
1-D- Emplois	199
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE BISBENZYL-THIQ - MONOGRAPHIE	201
1- Introduction - Généralités sur les BBTHIQ	201
2- Généralités sur les curares :	201
2-A- Historique	201
2-B- Classification des curares :	201
2-B-1- Curares en tubes ("tubo-curares")	201
2-B-2- Curares en pots	201
2-B-3- Curares en Calebasses ("C-curares")	201
2-C- Origine botanique :	202
Curares en Calebasses (I et II ; ≅ 1800) :	202
Strychnos toxifera, S. diabolus, S. nux-vomica, S. lethalis, Loganiacées	202
Curares en tubes (III ; ≅ 1900) :	202

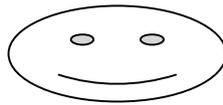
genres <i>Chondodendron</i> , <i>Abuta</i> , <i>Cocculus</i> , Ménispermacées.....	202
Curares en pots (IV) : origine mixte.....	202
3- <i>Composition chimique des Curares</i>	202
3-A- Curares des Ménispermacées :.....	202
3-B- Curares des Loganiacées.....	203
4- <i>Actions physiologiques des curares</i> :.....	203
4-A- Voie d'introduction :.....	203
4-B- Curarisante :.....	203
4-C- Sur S.N.C. : dépresseurs.....	203
4-D- Sur S.N.A. : (tubocurarine \equiv ganglioplégique).....	203
5- <i>Essais : physiologiques</i>	203
5-A- pouvoir curarisant.....	203
5-B- toxicité aiguë.....	203
6- <i>Emplois des curares</i>	203
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE PROTOBERBERINE - MONOGRAPHIES.....	205
1- <i>Introduction</i>	205
1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbérine	205
2- <i>Drogue à alcaloïdes de type protoberbérine - Monographie</i>	205
Epine-vinette = berbérís, <i>Berberis vulgaris</i> , Berbéridacées.....	205
3- <i>Drogues à alcaloïdes de type phtalyisoquinoléine - Monographie</i>	205
Hydrastis (sceau d'or), <i>Hydrastis canadensis</i> L., Renonculacées.....	205
4- <i>Drogues à alcaloïdes de type protopine - Monographie</i>	206
Fumeterre, <i>Fumaria officinalis</i> L., Fumariacées.....	206
5- <i>Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine - Monographie</i>	206
Chélidoïne, <i>Chelidonium majus</i> L., Papavéracées.....	206
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE TROPOLONIQUE - MONOGRAPHIE.....	207
Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques.....	207
Colchique, <i>Colchicum autumnale</i> L., Liliacées.....	207
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEINO-MONOTERPENIQUES.....	209
1- <i>Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques</i>	209
MONOGRAPHIES.....	209
<i>Ipéca officinaux, Cephælis sp., Rubiacées</i>	209
1- Historique, - espèces :.....	209
• Ipéca annelé mineur (= I. du Matto Grosso, I. de Rio ou I. du Brésil), <i>Cephælis ipecacuanha</i> (Brot.) A. Rich..	209
• Ipéca annelé majeur (= Ipéca de Costa-Rica, I. de Carthagène ou I. de Colombie), <i>Cephælis acuminata</i> Karsten.....	209
2- Composition chimique :.....	209
3- Biogenèse des PA :.....	210
4- Essais physicochimiques :.....	210
5- Actions physiologiques et emplois :.....	210
DROGUES A PHENETHYLAMINES.....	211
<i>Généralités sur les phénéthylamines</i> :.....	211
MONOGRAPHIES.....	211
<i>Éphédras, Ephedra spp., Éphédracées</i>	211
Composition chimique :.....	211
Actions physiologiques et emplois :.....	211
<i>Khat, Catha edulis (Vahl) Forssk. Ex Endl., Célestracées</i>	212
Composition chimique :.....	212
Propriétés physiologiques - toxicité :.....	212
<i>Peyotl, Lophophora williamsii J. Coulter, Cactacées</i>	212
Composition chimique :.....	212
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLIQUES - GENERALITES.....	213
1- <i>Généralités - Définition</i> :.....	213
2- <i>Origine biogénétique</i> :.....	213
2-A- Mono-aldéhydique \rightarrow β -carbolines et tétrahydro- β -carbolines :.....	213
2-B- cyclisation intramoléculaire \rightarrow Alcaloïdes de l'Eséré.....	213
2-C- isoprénique \rightarrow dérivés de l'acide lysergique.....	213
2-D- terpénique (sécolanoside) \rightarrow dérivés indolo-monoterpéniques.....	213

3- Répartition botanique :	214
4- Intérêts thérapeutiques.....	214
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOISOPRENIQUES – MONOGRAPHIE : L'ERGOT DE SEIGLE.....	215
1- Introduction :	215
2- Botanique :	215
2-A- Position botanique :	215
2-B- Cycle évolutif.....	215
2-C- Sources de la drogue :	215
2-C-1- culture sur Seigle (300 kg/ha)	215
2-C-2- culture saprophytique (<i>Claviceps paspali</i>) : 2 g/L.....	215
3- Composition chimique de l'ergot :	215
3-A- Composés banals :	215
3-B- Généralités sur les P.A. (1% max) :	215
3-B-1- Groupe des amides simples : (20%).....	216
3-B-2- Groupe des amides peptidiques :	216
3-B-3- Les alcaloïdes du type clavine et chanoclavine :	217
4- Biogenèse des alcaloïdes	217
5- Essais:	217
5-A- Botaniques.....	217
5-B- Physicochimiques :	217
6- Propriétés pharmacologiques	218
6-A- ergotisme.....	218
6-B- action de la drogue.....	218
6-C- action des alcaloïdes naturels :	218
6-C-1- Analogies structurales avec les amines biogènes :	218
6-C-2- groupe de l'ergométrine :	218
6-C-3- groupe de l'ergotamine et de l'ergotoxine :	218
6-C-4- groupe des clavines.....	218
6-D- Action des dérivés hémisynthétiques :	218
6-D-1- filiations chimiques.....	218
6-D-2- Actions - Emplois - usages des dérivés dihydro, bromés et méthylés.....	219
6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses	221
6-E-1- Effets secondaires des dérivés de l'ergot :	221
6-E-2- Interactions médicamenteuses graves des dérivés de l'ergot :	222
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPENIQUES - GENERALITES	223
1- Généralités - Introduction	223
2- Biogenèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques.....	223
3- Répartition	223
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPENIQUES - MONOGRAPHIES	225
1- Les LOGANIACÉES (<i>Strychnos</i> , <i>Gelsemium</i>).....	225
1-A- Le Vomiquier, <i>Strychnos nux-vomica</i>	225
1-A-1- Botanique : la drogue = graine = “noix vomique”.....	225
1-A-2- Composition chimique :	225
1-A-3- Essais	225
1-A-4- Actions physiologiques	225
1-A-5- Emplois.....	225
Fève de St. Ignace, <i>Strychnos ignatii</i>	225
Jasmin de la Caroline, <i>Gelsemium sempervirens</i>	225
2- Les APOCYNACÉES.....	226
2-A- Les Rauwolfia	226
<i>Rauwolfia serpentina</i> (Sarpagandha de l'Inde) et <i>R. vomitoria</i> et <i>tetraphylla</i>	226
2-A-1- Botanique - la drogue.....	226
2-A-2- Composition chimique :	226
2-A-2-a- groupe du yohimbane :	226
2-A-2-b- groupe de l'hétéroyohimbane :	226
2-A-2-c- groupe de l'ajmaline (dihydroindole) :	226
2-A-3- Essais :	226
2-A-4- Propriétés physiologiques.....	227
2-A-5- Emplois.....	227
2-B- Les Pervenches.....	227
2-B-1- La petite Pervenche <i>Vinca minor</i> L., Apocynacées.....	227

2-B-1-a Botanique, la drogue	227
2-B-1-b Composition chimique :	227
2-B-1-c- Essais.....	228
2-B-1-d- Propriétés physiologiques.....	228
2-B-1-e- Emplois	228
2-B-2- Pervenche de Madagascar (P. tropicale), <i>Catharanthus roseus</i> , Apocynacées	228
2-B-2-a- Botanique (voir E.D.).....	228
2-B-2-b Composition chimique:	228
2-B-2-c- Essais.....	229
2-B-2-d- Propriétés pharmacologiques	229
2-B-2-e- Emplois	229
2-B-2-e-1 Produits naturels :	229
2-B-2-e-2 Produits hémisynthétiques :	229
2-B-2-e-1 Produit en phase clinique : la vinflunine®	231
2-C- Les Voacangas	231
2-C-1- <i>Voacanga africana</i> , Apocynacées	231
2-C-2- <i>Voacanga thouarsii</i> , Apocynacées	231
2-D- Iboga, <i>Tabernanthe iboga</i> , Apocynacées	231
2-D-1- Botanique	231
2-D-2- Chimie	231
2-D-3- Actions physiologiques	231
2-E- Les Ochrosias, <i>Ochrosia elliptica</i> , <i>O. oppositifolia</i> Apocynacées.....	231
2-E-1- Botanique.....	231
2-E-2- Composition chimique	232
2-E-3- Propriétés physiologiques.....	232
2-E-4- Emplois	232
3- Les RUBIACEES :	233
3-A- Le Yohimbe <i>Pausinystalia yohimbe</i> , (K. Schum.) Pierre, Rubiacées	233
3-A-1- Botanique	233
3-A-2- Composition chimique	233
3-A-3- Essais	233
3-A-4- Actions physiologiques	233
3-A-5- Emplois.....	233
3-B- Les Quinquinas : <i>Cinchona pubescens</i> = <i>Cinchona succirubra</i>	233
3-B-1- Historique	233
3-B-2- Botanique: <i>Cinchona pubescens</i> Vahl (= <i>succirubra</i> Pavon), <i>Cinchona succirubra</i> , Rubiacées (Ph. Eur., 3 ^{ème} Ed.)	234
3-B-3- Composition chimique des écorces.....	234
3-B-4- Biogenèse de la quinine.....	235
3-B-5- Propriétés physicochimiques.....	236
3-B-6- Essais	236
3-B-7- Propriétés pharmacologiques	236
Quelques données supplémentaires sur le paludisme :	238
3-B-8- Emplois.....	240
4- Les NYSSACEES :	243
4-A- Le Camptotheca <i>Camptotheca acuminata</i> , Decn., Nyssacées.....	243
4-A-1- Botanique	243
4-A-2- Composition chimique	243
4-A-3- Propriétés physico-chimiques	243
4-A-4- Actions physiologiques	243
4-A-5- Emplois.....	244
DROGUES A BASES PURIQUES (DER. XANTHIQUES)	245
Généralités sur les drogues à bases xanthiques	245
Actions physiologiques des bases puriques :	245
Emplois	245
DROGUES A BASES PURIQUES - MONOGRAPHIES.....	246
1- Les caféiers, <i>Coffea spp.</i> , Rubiacées	246
Botanique :	246
la drogue = grain vert (Ph. Fse, Xème Éd.). <i>C. arabica</i> L., <i>C. canephora</i> Pierre ex. Fröhner.	246
Composition chimique :	246
Actions physiologiques.....	246
Emplois	246
2- Les Théiers, <i>Camelia sinensis</i> (L.) O. Kuntze, (= <i>Thea sinensis</i> L.) Théacées	246

Botanique :.....	246
Composition chimique.....	246
Actions physiologiques.....	246
Emplois	246
3- <i>Les cacaoyers, Theobroma cacao L., Sterculiacées</i>	246
Botanique :.....	247
Composition chimique :.....	247
Actions physiologiques.....	247
Emplois	247

Pharmacognosie Générale



Définitions
Historique
Législation
Terminologie
Sites Internet®

1- Généralités

1-A- Définition :

La Pharmacognosie : “*Pharmacon*” et “*gnosis*”.

Étude des plantes : identité, morphologie, origine (mode de production), composition chimique, structure, propriétés physicochimiques et activités pharmacologiques des Principes Actifs, maîtrise des méthodes objectives de contrôle de la qualité des drogues végétales, connaissance de l'utilisation optimale des plantes et des produits qui en dérivent (indications, contre-indications, effets secondaires, interactions médicamenteuses, ...).

1-B- Enseignements :

*Place de la pharmacognosie dans les études de pharmacie.

*FCB : Cours, T.P., 2^{ème} cycle.

*Options : UE 2^{ème} cycle

- 3^{ème} année : Ethnopharmacologie : les médicaments dans le monde et dans l'histoire (E. Motte-Floirac + Y. Pélissier).
- 4^{ème} année : Plantes et conseils pharmaceutiques = Phytothérapie, Aromathérapie, Phytocosmétologie (Y. Pélissier).
- 3^{ème} et/ou 4^{ème} année : Chimie des substances naturelles (J. Vercauteren)
- Tutorat (C. Marion)

UE 3^{ème} cycle

- UE 4 de 6^{ème} année : module de Phytothérapie/aromathérapie (Y. Pélissier).

* Stage « court » 160 h temps plein (ex SIR) = 2 UE de Master.

* M1 (enseignements à valider dans une liste commune à UM1 et 2) : "Bac + 3"

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

* Masters professionnel et recherche = M2 (ex DESS et DEA) : "Bac + 5"

* Doctorat d'Université : "Bac + 8"

1-C- Lexique-glossaire :

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

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

Antidiarrhéique	Substance qui arrête la diarrhée : - par diminution des sécrétions intestinales. - par diminution de la motricité intestinale.
Antihémorragique	Substance qui arrête les hémorragies - par vasoconstriction. - par coagulation sanguine.
Antipyrétique	Substance qui abaisse les excès de température sans agir sur la température normale.
Antiseptique	Substance qui empêche la prolifération des germes pathogènes à l'intérieur de l'organisme ou à sa surface.
Antispasmodique	Substance qui empêche les contractures (crampes, spasmes ou convulsions).
Antiphlogistique	Substance qui combat l'inflammation (<i>phlox, phlogos</i> : flamme).
Astringent	Substance qui provoque un resserrement des tissus (<i>stringere</i> : serrer)
Béchique	Substance calmante de la toux (<i>bex; bekhos</i> : la toux).
Carminatif	Substance ayant la propriété de faire expulser les gaz intestinaux.
Cardiotonique	Voir 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>emmena</i> : menstrues ; <i>agogos</i> : qui attire).
Emétique	Substance qui provoque le vomissement.
Eméto-cathartique	Substance qui agit comme vomitif et purgatif.
Eupeptique	Substance qui excite les fonctions digestives, par voie de conséquence, qui facilite la digestion (<i>eu</i> : bien, vrai).
Expectorant	Substance qui favorise la fluidification des sécrétions bronchiques.
Galactagogue	Substance qui favorise la sécrétion lactée (<i>galax, galactos</i> : lait ; <i>agogos</i> : qui attire).
Hypnotique	Substance qui provoque le sommeil.
Laxatif	Purgatif léger (par opposition à drastique).
Ocytocique	Substance qui excite les contractions de l'utérus, par voie de conséquence, qui hâte l'accouchement (<i>ôkus</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.
Spasmodique	Substance qui supprime l'état spasmodique.
Tœnifuge	Vermifuge employé contre les tœnias.
Tonicardiaque	Substance qui ralentit, renforce et régularise le rythme cardiaque.
Topique	Substance appliquée en externe, localement (<i>topos</i> : lieu).
Vermifuge	Substance qui provoque l'expulsion des vers intestinaux.
Vulnéraire	Qui contient des substances propres à guérir les blessures (<i>vulnus</i> : blessure).

1-D- Sources de documentation - bibliographie

1-D-1 - Ouvrages généraux

- Précis de Matière Médicale* : R.R. PARIS, H. MOYSE (en 3 tomes : I : 1976, II : 1967, III : 1971)
Abrégé de Matière Médicale : M. PARIS, M. HURABIELLE (en 2 tomes : 1981)
Les Plantes dans la thérapeutique moderne : L. BEZANGER-BEAUQUESNE, M. PINKAS et M. TORCK - (1986)
Eléments de Phytochimie et de Pharmacognosie : J. BRUNETON, 1987
Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales : J. BRUNETON, 1993
Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales : J. BRUNETON, 1999, 1120 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 : M. Wichtl, R. Anton (1998)
Pharmathèmes, Expliquez-moi les plantes : voyage en botanique : P. DELAVEAU, illustrations de J.-C. GUÉGUEN, (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 : J. BRUNETON, Lavoisier (1996)

1-D-4 - Revues Scientifiques Spécialisées :

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

1-D-5 - Revues Pharmaceutiques générales :

- Les Actualités Pharmaceutiques
Annales Pharmaceutiques françaises
Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux
Lyon-Pharmaceutique
Les Nouvelles Pharmaceutiques (Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens)

2- Introduction au cours - Historique

2-A- Période empirique

Hippocrate, médecin grec (460-377), souvent appelé le "père de la médecine". On lui doit le *Corpus Hippocraticum*, les aphorismes.

Dioscoride (20-70) : "*de Materia Medica*" (5 vol., 600 produits).

Galien, médecin grec (130-200), appelé le "père de la pharmacie."

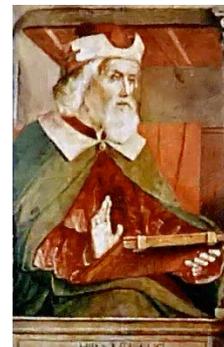
Auteur de la « théorie des humeurs internes » En Occident, se développe la médecine classique basée sur la pensée d'Hippocrate, qui oppose les "éléments" et leurs "qualités" pour entretenir ou rétablir l'équilibre du corps. C'est ainsi qu'un remède feu/chaud saura guérir une maladie eau/froid, par exemple le gingembre contre le rhume.

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

la **Théorie des Signatures** :

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

Bien sûr, nous avons du mal à y croire. Ce serait tellement simple si les plantes pouvaient vraiment nous indiquer ce qu'elles soignent. Ce qui est troublant, c'est que bien souvent ça marche. Des recherches effectuées sur notre sympathique hépatique par exemple ont récemment prouvé que certains de ses composants possédaient une réelle action sur le foie, réhabilitant ainsi, après plusieurs siècles d'oubli, son usage traditionnel contre lequel bien des médecins "sérieux" s'étaient élevés. La **ficaire** (*Ranunculus ficaria*) est une petite renoncule commune au printemps dans les bois et les haies fraîches qu'elle éclaire de ses superbes étoiles d'or. Ses racines sont renflées en forme de tubercules allongés et rappellent étrangement des hémorroïdes. De là viennent son appellation populaire "d'herbe-aux-hémorroïdes" et son usage traditionnel contre ces douloureuses excroissances. La phytothérapie officielle n'y avait guère prêté attention jusqu'à ce que, voici une vingtaine d'années, des travaux scientifiques viennent prouver son efficacité comme analgésique et anti-inflammatoire. Aussi la ficaire, dont on utilisait jadis les tubercules écrasés dans de la graisse sous forme de pommade, entre-t-elle aujourd'hui dans la composition de plusieurs spécialités antihémorroïdaires. La ficaire était autrefois nommée la "petite éclair" par opposition à l'"éclair" qui est la **chélidoine** (*Chelidonium majus*), cousine du coquelicot et du pavot. Ce qui est frappant chez cette belle plante des décombres, qui affectionne particulièrement le voisinage des murs, est le curieux latex jaune qui coule abondamment dès qu'on en brise la tige. La tradition voulait que les hirondelles en cassent les rameaux pour récupérer un peu de latex avec lequel elles frottaient les yeux de leurs nouveaux-nés afin de les ouvrir. D'où son nom d'"éclair", et celui de "chélidoine",



tiré du grec chélidôn, qui signifie hirondelle. S'il semble que ceci relève de la légende plutôt que de l'observation, l'usage du latex contre les affections de la vésicule biliaire est, lui, tout à fait justifié. La médecine des signatures voulait que sa couleur jaune, brunissant à l'air, rappelle celle de la bile, et donc qu'on emploie cette plante pour soigner les difficultés de son écoulement. La chélidoïne calme effectivement les spasmes de la vésicule biliaire et se voit fréquemment prescrite par les phytothérapeutes modernes. Mais c'est une plante assez toxique, qu'il ne faut utiliser qu'avec circonspection. Du moins en usage interne, car son emploi externe, universellement répandu contre les verrues, s'il n'est pas garanti efficace à 100 %, se montre sans danger. Le **millepertuis**, comme son nom l'indique, possède des feuilles arrondies qui semblent percées de mille trous : il s'agit en fait de glandes remplies d'huile essentielle. Et si l'on écrase entre les doigts ses magnifiques fleurs jaune d'or, ils se tachent d'un rouge évoquant celui de la peau brûlée par le soleil. Cueilli autour de la Saint-Jean, lorsque le soleil est au plus près de la terre, le millepertuis permet de fabriquer une huile rouge foncé, indiquée depuis des siècles comme le grand remède des blessures et des brûlures. Il suffit de placer dans un bocal les sommités fleuries fraîchement cueillies, de les recouvrir d'huile d'olive et de les laisser macérer pendant deux à trois semaines au soleil de l'été, puis de filtrer. Cette préparation est couramment vendue contre les coups de soleil et se montre remarquablement efficace.

Question de forme, de couleur et d'habitat

Que possèdent en commun le **saule** (*Salix alba*), arbuste ou arbre plus ou moins échevelé, et la **reine-des-prés** (*Filipendula ulmaria*) ? Tous les deux ont les pieds dans l'eau... et tous les deux soignent les maladies que l'on attrape à vivre les pieds dans l'eau, ou du moins dans les lieux humides et froids. Dans ce cas, la "signature" ne se manifeste ni dans la forme ni dans la couleur de la plante, mais dans son habitat. L'écorce du saule est, depuis le XVII^{ème} siècle, employée en décoction comme fébrifuge, tandis que les sommités fleuries et les feuilles de la reine-des-prés font des infusions antirhumatismales réputées, ceci de puis la Renaissance. Il se trouve que la chimie moderne a su extraire, au siècle dernier, de l'écorce du saule un principe actif que l'on nomma "acide salicylique". Quant à la reine-des-prés, ses feuilles, ou mieux ses curieux fruits en spirale, dégagent lorsqu'on les froisse une forte odeur médicamenteuse due au **salicylate de méthyle**, substance voisine de celle que contient le saule. Et quand on fabriqua par synthèse l'acide acétylsalicylique, on lui donna le nom d'"**aspirine**" en souvenir de la reine-des-prés, que l'on nomme parfois aussi spirée ulmaire. Ainsi, notre médicament le plus célèbre a été inspiré par la médecine des signatures ! La **pulmonaire** (*Pulmonaria officinalis*), qui fleurit rouge puis bleu au fond des bois, est encore un bon exemple du principe de similitude. Ses grandes feuilles allongées, d'un beau vert foncé, sont fréquemment couvertes de taches blanches. Pour les alchimistes, ces taches représentaient les alvéoles pulmonaires, d'où le nom de la plante, que l'on devait donc utiliser contre les affections pulmonaires. Cette indication se trouve confirmée par la médecine moderne car la plante est très riche en mucilage, ce qui lui confère des vertus adoucissantes et expectorantes certaines. Il en est d'ailleurs de même d'un lichen, connu lui aussi sous le nom de "pulmonaire". Profondément alvéolé et boursoufflé, il ne faut pas beaucoup d'imagination pour y trouver l'image d'un poumon. Pratiquement inusité de nos jours, il a pourtant été largement utilisé dans la lutte contre la toux et les catarrhes pulmonaires chroniques.

L'imagination au pouvoir

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

D'après François COUPLAN, ethnobotaniste, fondateur de l'association Institut de recherches sur les propriétés de la flore (IRPF). <http://www.mysunrise.ch/users/fcouplan/>

$$^{\circ}\text{Bé} = 144,3 \left(1 - \frac{1}{\text{poids spécifique}}\right)$$

2-B- Période scientifique

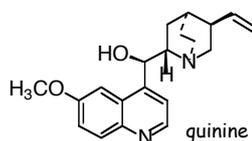
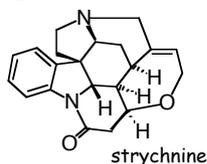
Baumé Antoine (pharmacien -chimiste français, 1728-1804). Il

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

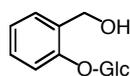


Derosne Charles (pharmacien français,) isole la Morphine en 1806 sous le nom de "sel narcotique". En mélange à l'époque avec la narcotine, sa structure ne sera élucidée qu'en 1923.

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

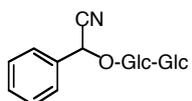


Leroux (1830).



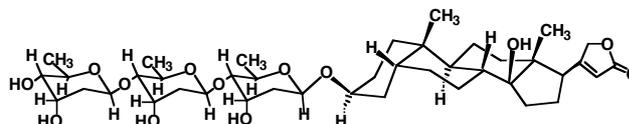
salicine (1830)

Robiquet (1830).



amygdaline (1830)

Nativelle (1868).



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	Thébaïne	Pelletier & Dumas
1842	Théobromine	Woskresenky
1848	Papavérine	Merck
1851	Choline	Babo & Hirschbrunn
1860	Cocaïne	Niemann
1870	Muscarine	Schmiedeberg & Koppe

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

Il prône l'expérimentation. Bernard développe la science du laboratoire et dénigre la médecine clinique (expérimentation chez l'homme).

Il aboutit à la conclusion : « *une structure(chimique) est responsable d'une action* ».

De nos jours : Pr. **Pierre POTIER**, ICSN Gif sur Yvette (décédé en février 2006).

→ Taxotère® et Navelbine®



3- Terminologie

3-A- Plantes médicinales

- Arr. du 6 janv. 1989, paru au J.O. du 18/02/89 ; plus récemment,
- Arr. du 5 juin 2000, paru au J.O. du 19 juil. 2000 = additif N° 46 à la Pharmacopée Française :

Plantae medicinales

« Les **plantes médicinales** sont des **drogues végétales** au sens de la Pharmacopée européenne (1433) dont **au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses**.

« Il est peu fréquent que la plante soit utilisée entière ; le plus souvent, il s'agit d'une ou de plusieurs parties - définies dans le Glossaire des termes de pharmacognosie employés dans la Pharmacopée (Annexe VIII.B) - qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes. Par extension, on appelle souvent « plante médicinale » ou « plante » non seulement l'entité botanique, mais aussi la partie utilisée.

« Des plantes ayant des propriétés médicamenteuses peuvent avoir également des **usages alimentaires ou condimentaires**, ou encore servir à la préparation de **boissons hygiéniques**. Pour ces diverses utilisations, il s'agit soit des mêmes parties de plantes, soit de parties différentes.

3-B- Drogues végétales

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

3-C- Principes actifs

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

3-D- Autres définitions

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

-Les **médicaments à base de plantes** sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogues) végétale(s).

-Les **drogues végétales** (appelées "drogues" dans le présent document) sont des substances issues de plantes fraîches ou desséchées, utilisées à des fins thérapeutiques.

Les drogues végétales sont parfois des plantes entières, le plus souvent des parties de plantes (racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, graines...) entières ou fragmentées. Sont également des drogues végétales, les sucs retirés par incisions du végétal vivant (oléorésines, gommés, latex, etc.) n'ayant subi aucune opération galénique.

-Les **préparations à base de drogue(s) végétale(s)** (appelées "préparations" dans ce document) se présentent en extraits, teintures, huiles grasses ou essentielles, fragments, poudres, sucs exprimés par pression. Leur production met en œuvre des opérations de fractionnement, de purification ou de concentration. Cependant, les constituants isolés, chimiquement définis, ou leur mélange ne sont pas considérés comme des préparations à base de drogue(s) végétale(s). Des substances, telles que des solvants, des diluants, des conservateurs, peuvent entrer dans la composition des préparations à base de drogue(s) végétale(s); la présence de ces substances doit être indiquée.

-Les **constituants à effet thérapeutique** sont des substances ou groupes de substances, chimiquement définis, dont la contribution à l'effet thérapeutique d'une drogue végétale ou d'une préparation est connue.

-Les **traceurs** sont des constituants chimiquement définis d'une drogue végétale qui présentent un intérêt pour la réalisation des contrôles. Un traceur peut servir à calculer la quantité de drogue végétale ou de préparation présente dans le produit fini, dès lors que la quantité de ce traceur dans la drogue végétale ou la préparation a été déterminée au cours des essais sur les matières premières. Dans la mesure du possible, le traceur ne doit pas être un produit de dégradation d'un constituant de la drogue.

-Les **principes actifs** sont des drogues végétales ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s), que les constituants à effet thérapeutique soient connus ou non.

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

4- Buts de la Pharmacognosie

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

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

5- Méthodes de recherche

5-A- A partir des végétaux

- 1) méthode empirique
- 2) chimiotaxonomique
- 3) de "criblage" (screening) systématique ; "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

- 4) le hasard ...!

5-B- A partir d'autres sources

μ-organismes, Champignons, Bactéries et biotechnologies

Origine des médicaments

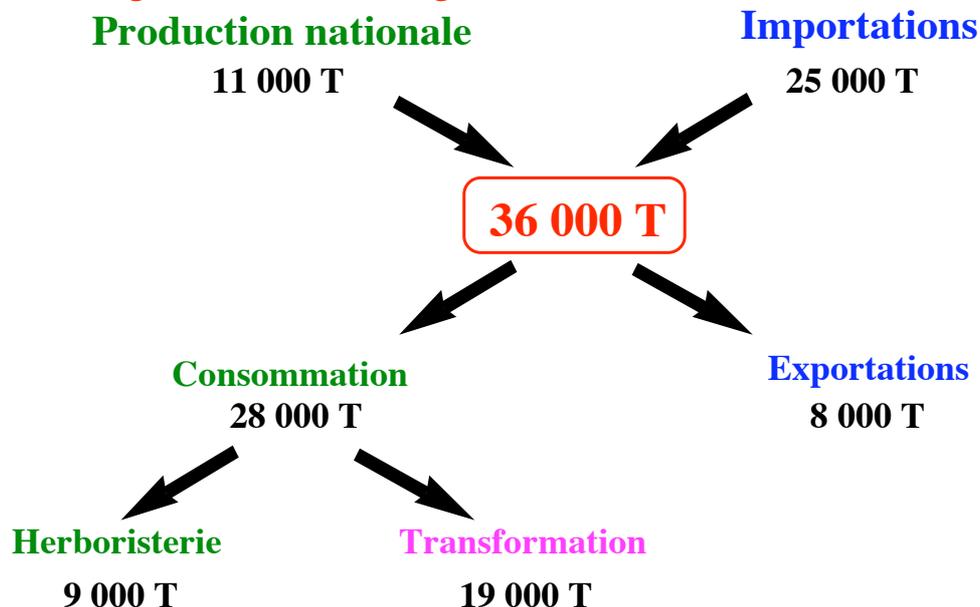
Origine	nbre total de composés	Produits naturels	Hémi-synthèse	Synthèse	%
Animaux	20	3	17	-	20.5%
Plantes	19	6	13	-	19.5%
Champignons	10	2	8	-	10%
Bactéries	4	3	1	-	3%
Org. marins	1	1	0	-	1%
Sous-total produits naturels	54	15	39	-	54%
Synthèse	45	-	-	45	46%
TOTAL	99	15	39	45	100%

F. GRIFO, *The origins of Prescription Drugs, in Biodiversity & Human Health*, Island Press 1994
 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 ± 2500 T
Produits transformés (opium, extraits alc., hétérosides) ± 7000 T

6-C- Origines

Europe de l'Est : Tilleul, Menthe, pervenche.
Chili : Boldo.
Chine : Badiane, bourgeons 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), du Ginseng (Aisne), ...

7- Culture et amélioration des Plantes Médicinales

7-A- Plantes de cueillette

7-B- Plantes de culture

*avantages, *inconvenients.

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

8-A- Récolte

a) organe, b) époque.

8-B- Conservation

a) dessication, b) stabilisation, c) conditionnement, stockage à l'officine.

8-C- Contrôles

a) identité, b) pureté, c) activité

8-D- Normalisation

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

9- Utilisation actuelle des Plantes Médicinales

9-A- En nature

Cigarettes (fini, ouf !), poudres pour **tisanes** par : infusion, décoction, digestion.

9-B- Transformées : "Formes galéniques"

- Extraction : Teintures alcooliques, Alcoolatures et TM homéopathiques, Alcoolats, Extraits secs (≠ poudres), Extraits mous, Extraits fluides.

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

PLANTE SÈCHE					
1 gramme correspond à	0,20 g	10 g	0,30 g	1 g	6 à 8 g
	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU	d'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE
EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT					
1 gramme correspond à	50 g	1,20 g	5 g	30 à 40 g	5 g
	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU	d'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE
TEINTURE MÈRE					
1 gramme correspond à	0,03 g	0,10 g	0,6 à 0,8 g	0,10 g	0,02 g
	d'EXTRAIT MOU	D'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT
EXTRAIT MOU					
1 gramme correspond à	3,333 g	20 à 26 g	3,333 g	0,833 g	33,33 g
	d'EXTRAIT FLUIDE	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE
EXTRAIT FLUIDE					
1 gramme correspond à	6 à 8 g	1 g	0,20 g	10 g	0,30 g
	de PLANTE FRAÎCHE	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU
PLANTE FRAÎCHE					
1 gramme correspond à	0,125 à 0,166 g	0,031 à 0,042 g	1,25 à 1,66 g	0,038 à 0,05 g	0,125 à 0,166 g
	de PLANTE SÈCHE	d'EXTRAIT SEC ou NÉBULISAT	de TEINTURE MÈRE	d'EXTRAIT MOU	d'EXTRAIT FLUIDE

- Nébulisats, Lyophilisats, Atomisats, S.I.P.F. (Suspension Intégrale de Plante Fraîche).

9-C- Source de Principes Actifs

hétérosides, alcaloïdes, ...

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

9-E- Utilisations

Para- et extra-pharmaceutiques.

10- Législation ...

Note : « 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).

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.

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.

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

Surlignées en jaune , celles qui échappent au monopole et qui peuvent être vendues en mélange depuis 1979, en bleu depuis 1986.

	Nom vernaculaire	Nom latin	Drogue	Famille
1	Bardane	<i>Lappa major</i>	racine	Composées
2	Bouillon blanc	<i>Verbascum thapsus</i>	fleurs	Scrofulariacées
3	Bourgeons de Pin	<i>Pinus sylvestris</i>		Conifères
4	Bourrache	<i>Borrago officinalis</i>	fleurs	Borraginacées
5	Bruyère	<i>Erica vulgaris</i>	fleurs	Ericacées
6	Camomille	<i>Anthemis nobilis</i>	fleurs	Composées
7	Chiendent	<i>Agropyrum repens</i>	rhizome	Graminées
8	Cynorrhodon (Eglantier)	<i>Rosa canina</i>	“pseudo fruit”	Rosacées
9	Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i>	feuille	Myrtacées

	Nom vernaculaire	Nom latin	Drogue	Famille
10	Frêne	<i>Fraxinus excelsior</i>	feuille	Oléacées
11	Gentiane	<i>Gentiana lutea</i>	racine	Gentianacées
12	Guimauve	<i>Althaea officinalis</i>	racine-fleur	Malvacées
13	Hibiscus (Karkadé)	<i>Hibiscus subdariffa</i>	fleur	Malvacées
14	Houblon	<i>Humulus lupulus</i>	cône : infl. femelle	Urticacées- Cannabinées
15	Lavande	<i>Lavandula vera</i>	fleurs	Labiées
16	Lierre terrestre	<i>Glechoma hederacea</i>	plante	Labiées
17	Matricaire	<i>Matricaria chamomilla</i>	fleurs	Composées
18	Mauve	<i>Malva sylvestris</i>	fleurs	Malvacées
19	Mélicse	<i>Melissa officinalis</i>	feuille	Labiées
20	Menthe poivrée	<i>Mentha piperita</i>	feuille	Labiées
21	Ményanthe (trèfle d'eau)	<i>Menyanthes trifoliata</i>	feuille	Gentianacées
22	Olivier	<i>Olea europea</i>	feuille	Oléacées
23	Oranger amer	<i>Citrus aurantium (v. amara)</i>	feuille, fleurs	Rutacées
24	Ortie blanche (Lamier blanc)	<i>Lamium album</i>	plante, fleurs	Labiées
25	Pariétaire	<i>Parietaria officinalis var. arvensis</i>	plante	Urticacées
26	Pensée sauvage	<i>Viola tricolor var. arvensis</i>	fleurs	Violacées
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>	fleurs, plante	Rosacées
30	Feuilles de Ronces	<i>Rubus fruticosus</i>		Rosacées
31	Sureau	<i>Sambucus nigra</i>	écorce, fleurs, fruit	Caprifoliacées
32	Tilleul	<i>Tilia cordata</i>	inflorescence	Tiliacées
33	Verveine	<i>Lippia citriodora</i>	feuille	Verbénacées
34	Violette	<i>Viola odorata</i>	fleurs	Violacées

1) B.O. n° 86/20 bis d'août 1986 étendant à 112 plantes l'A.M.M. "abrégée"

2) B.O. n° 90/22 bis de 1990 (174 plantes de demande d'A.M.M. "abrégée")

Sites Internet® d'intérêt :

- <http://ww3.pharma.univ-montp1.fr/gnosie/index.htm>

Le site du professeur de Pharmacognosie sur lequel sont disponibles les photocopies du cours, des TP et des enseignements coordonnés, en couleurs et au format .PDF téléchargeable (7 Mo).

- <http://www.montpellier.inra.fr/spo/> :

Un lien vers le site de l'UMR « Sciences pour l'Œnologie », **Equipe INRA N° 1083**, au sein de laquelle nous effectuons nos recherches.

- <http://afssaps.sante.fr/htm/pharma/indpharm.htm>

Mise à jour de la rubrique Pharmacopée : Qu'est ce que la Pharmacopée ? Qu'est ce que la Pharmacopée française ? Que trouver dans la Pharmacopée française ? Textes réglementaires, Monographies en enquête publique

- <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>

- <http://www.biam2.org/>

Les activités de la BIAM ont été reprises en 1999 par la société VIDAL.

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

Spécialités pharmaceutiques :

Le site n'est plus mis à jour depuis 2001 ! Mais il présente l'avantage de permettre notamment des comparaisons avec les autres pharmacopées. On dénombre un peu plus de 4000 produits, correspondant à plus de 7000 variétés unitaires (produit-forme-dosage) et à plus de 11000 conditionnements. Les informations stockées sur les spécialités pharmaceutiques, à partir des textes officiels (Annexe I du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché) sont technico-réglementaires et pharmaco-cliniques. Elles se rapportent notamment à :

- l'identification de la spécialité (fabricant, anciens noms),
- la forme galénique,
- les présentations disponibles,
- les conditions de conservation,
- la réglementation (remboursement, tableau, agrément aux collectivités),
- la composition en principes actifs et non actifs,
- Les propriétés thérapeutiques,
- les indications, contre-indications et précautions d'emploi,
- les effets secondaires, les examens biologiques perturbés,
- les posologies usuelles et particulières, les signes et le traitement en cas de surdosage.

Le fond, exhaustif quant aux produits délivrés sur prescription, comporte la quasi totalité des produits réservés à l'usage hospitalier ainsi qu'un grand nombre de produits "grand public".

Equivalences entre produits français et étrangers

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

Principes actifs

BIAM contient près de 3000 substances actives documentées, dont plus de 700 ne sont pas commercialisées en France. Les informations stockées sur les substances actives, tirées d'une analyse régulière des publications internationales, concernent :

- l'identification du principe actif (DCI et autres dénominations), la formule chimique, les classes chimiques,
- les effets recherchés, le mécanisme d'action,

- les propriétés pharmacologiques et les indications thérapeutiques,
- les effets secondaires, les éventuels effets sur la descendance,
- les examens biologiques perturbés par la prise de certains médicaments,
- les contre-indications et précautions d'emploi,
- la pharmacocinétique,
- les signes et le traitement du surdosage,
- la notion éventuelle de pharmacodépendance,
- les posologies et modes d'emploi,
- les références bibliographiques générales.

Interactions médicamenteuses

Biam donne la description d'un grand nombre d'interactions médicamenteuses : environ 100000 couples d'interactions entre principes actifs. Les conséquences cliniques d'une association donnant lieu à une interaction médicamenteuse sont fournies, un conseil est proposé à l'utilisateur en fonction du risque encouru lors de l'association, et, s'il est clairement établi, le mécanisme de l'interaction est précisé.

L'information officielle sur les spécialités françaises est tenue à jour sur les supports VIDAL : CD rom, sites internet VIDAL et bien sûr dans le dictionnaire du même nom. Ces supports sont payants.

À partir de septembre 2004, VIDAL met à la disposition des professionnels de santé "En substance, la lettre BIAM". Cette lettre mensuelle est envoyée gratuitement et traitera, chaque mois, d'une molécule parmi celles les plus utilisées dans le monde, une synthèse de la littérature internationale et une sélection de références bibliographiques. Celles-ci seront précisées en fin de lettre et, dans la majorité des cas, un lien permettra d'accéder directement au résumé de l'article cité.

L'ensemble des lettres sera archivé sur ce site BIAM, un moteur de recherche permet d'y retrouver les molécules précédemment traitées.

Autres services Web sur la Santé

- <http://www.cismef.org/> :

Les serveurs sur la Santé en France (CHU-Rouen)

- <http://droit.org/cgi-bin/admijo.pl?requete=sante> :

Les derniers textes du J.O. relatifs à la santé

- <http://droit.org/cgi-bin/admijo.pl?requete=medicaments> :

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://agmed.sante.gouv.fr/> :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé. Les données et les informations présentes sur le site Internet <http://afssaps.sante.fr> sont mises à disposition du public par l'Agence Française de Sécurité sanitaire de Produit de Santé .

- <http://www.med.univ-rennes1.fr/adm.dir/presentation.html> :

Une autre banque de données sur la santé (Univ. Rennes 1)

- <http://www.emea.eu.int/>

L'Agence Européenne du Médicament

- <http://www.fda.gov/>

L'Agence Américaine du Médicament

- <http://www.generiques.net/> :

Une base de données de médicaments génériques : un répertoire et un moteur de recherche destinés à la communauté scientifique médicale francophone. Objectif : présenter un échantillon de sites susceptible de faciliter une approche documentaire à partir d'internet®.

- <http://www.who.int/fr/index.html> :

Le serveur de l'Organisation Mondiale de la Santé.

- <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.

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.anapath.necker.fr/>

Spécialistes de l'anatomo-pathologie (structures 3D, y compris des films, ...)

- <http://www.psf-pharm.org/>

Site de Pharmaciens Sans Frontière ... Vous pouvez partir !!!

Union PHARMACIENS SANS FRONTIÈRES France change de nom et devient PHARMACIE HUMANITAIRE INTERNATIONALE

que vous retrouverez sur le site :

- <http://phi.220v.org>

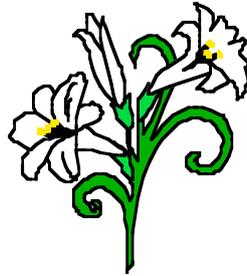


- <http://www.biam2.org//dico.html#348> :

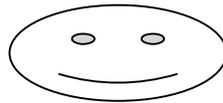
Petit lexique interactif de termes médicaux. Peut être très utile ...

- <http://www.ordre.pharmacien.fr/>

Site du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

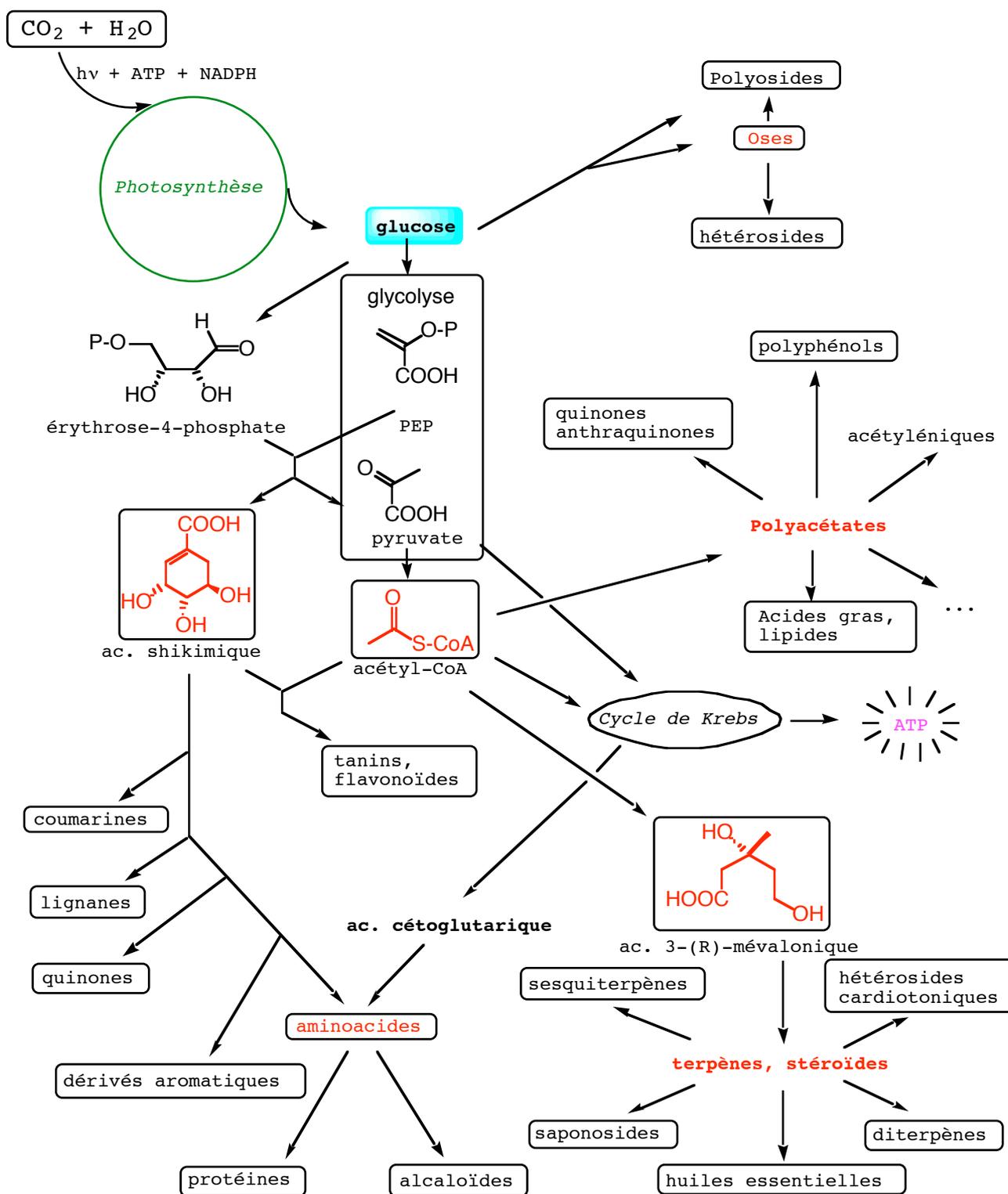


Pharmacognosie Spéciale



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





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

Réactivités chimiques à bien connaître (se rappeler !)

Les réactions organiques détaillées ici, sont celles qu'on retrouve de manière **constante** dans les voies de biosynthèse des métabolites primaires ET secondaires. Elles expliquent ainsi les :
transformations de « précurseurs biogénétiques » → métabolites secondaires

- Ex. : acides aminés :
 - → céto-acides (transamination),
 - → amines (décarboxylation),
 - → alcaloïdes (tropaniques, isoquinoléiques, indoliques, ...),

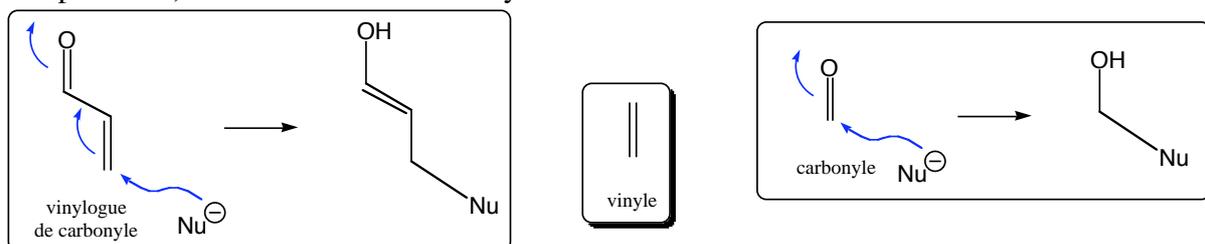
le passage d'une série à une autre :

- chalcones → flavanones,
- alcaloïdes indolomonoterpéniques → "quinoléiques" du Quinquina, ...,

mais AUSSI, très souvent, bon nombre des propriétés biologiques de principes actifs :

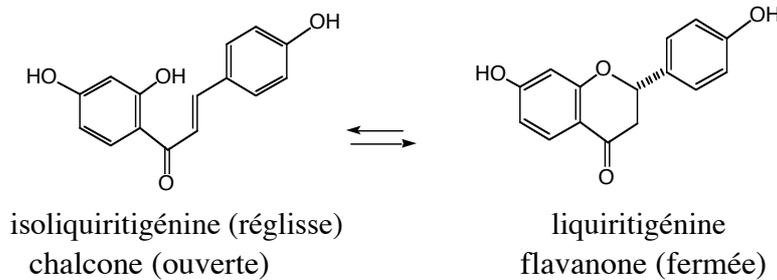
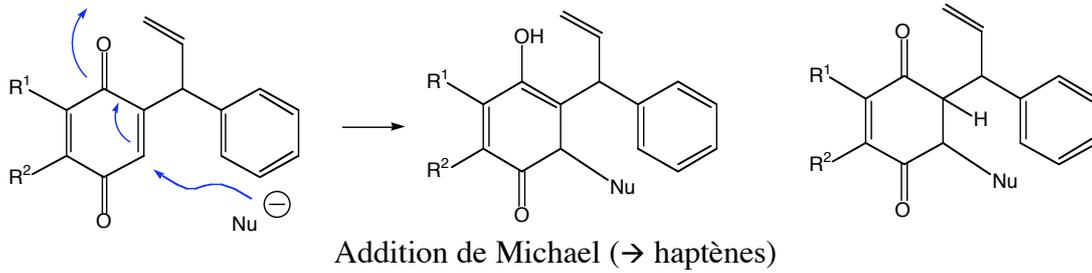
- relations structure-activité,
- modes d'action au niveau moléculaire,
- formation d'adduits covalents (« haptènes », quinones, lactones alpha-bêta insaturées, ...),
- formation d'adduits « cancérogènes » (furocoumarines, psoralènes, ...)
- diminution, voire perte d'activité (racémisation, épimérisation 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" :

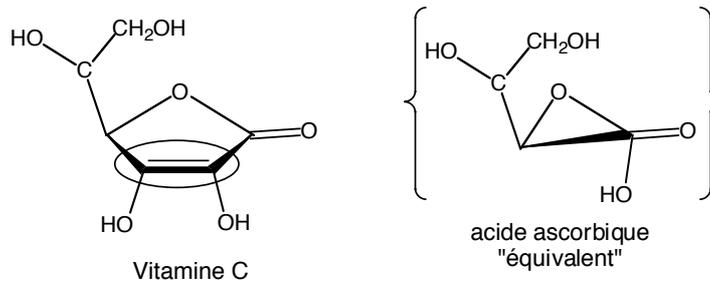


Importance en pharmacologie (pharmacophores), réactions d'alkylation, acidité, ... :

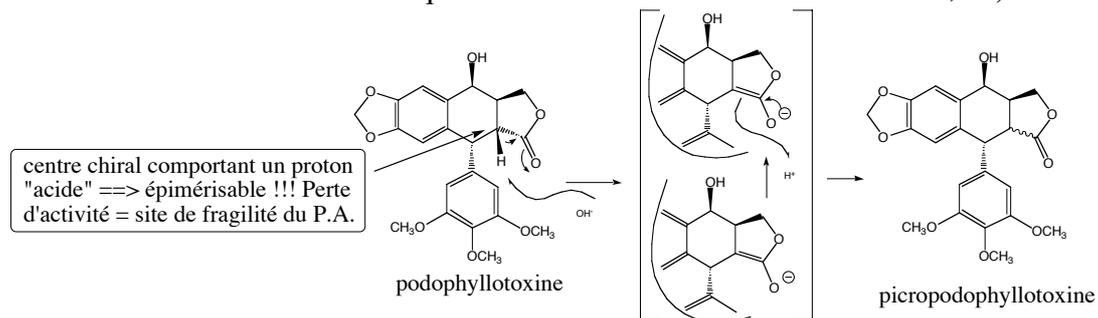
réaction de **Michael** = addition conjuguée à un électrophile (= *accepteur* de Michael ; carbonyle, ester, nitrile, amide, ...) d'un nucléophile (= *donneur* de Michael ; thiol, anion, amine, ...). Cette réaction est catalysée en milieu alcalin comme en milieu acide et elle est « réversible » dans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



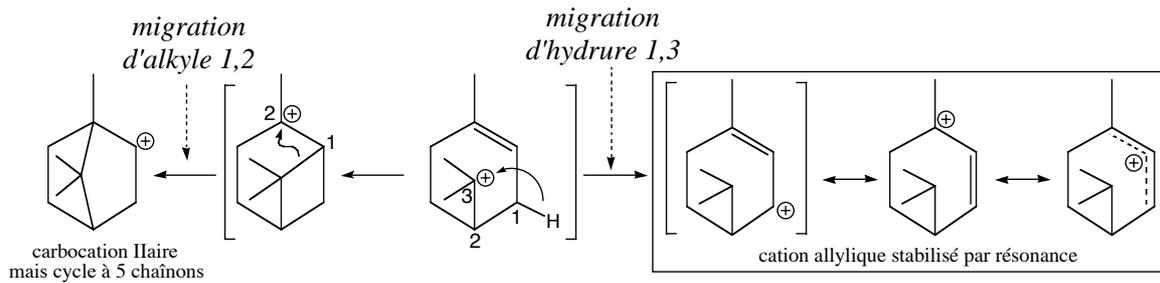
acidité de la vit. C :



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

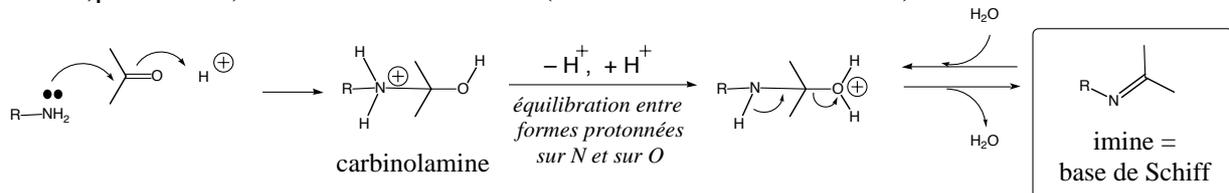


Réarrangements de Wagner-Meerwein : migrations [1,2] ou [1,3] d'hydrure ou de carbanion : cation secondaire → cation tertiaire, plus stable ou relâchement de contraintes ou de tensions de cycle. Ceci explique les réarrangements cationiques (en milieu acide) fréquents chez les dérivés terpéniques (triterpènes,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

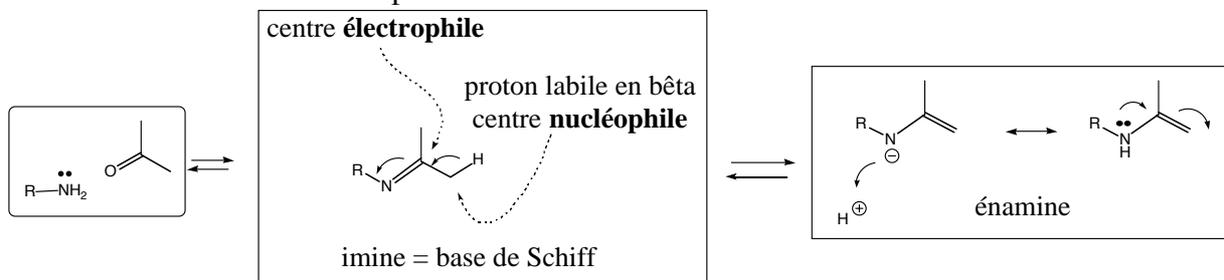


Additions nucléophiles :

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



La "carbinol-amine" formée est facilement déshydratée pour donner une imine (base de « Schiff ») ou un immonium 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 :

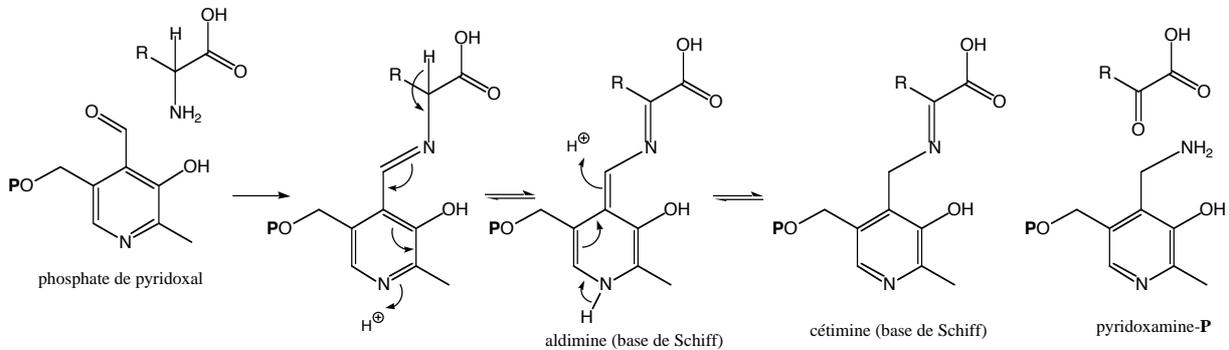


→ **réaction de Mannich : addition nucléophile sur l'imine (ou l'iminium)** : création de liaisons covalentes définitives (cyclisation, alkylation, ...): bêta carbolines, isoquinoléines, ...

→ **Implications 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 bêta-hydroxylées (énols), elles se transforment alors en leurs cétones correspondantes, thermodynamiquement favorisées, appelées « **produits d'Amadori** ». Ces énamino-cétones sont encore davantage **réductrices** que les sucres dont elles dérivent et subissent alors diverses réactions d'oxydation qui conduisent aux « produits terminaux d'alkylation » (AGE).

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 imonium par addition d'eau) : phénomène inverse de la formation des acides aminés par addition d'ammoniaque sur des céto-acides, par exemple.

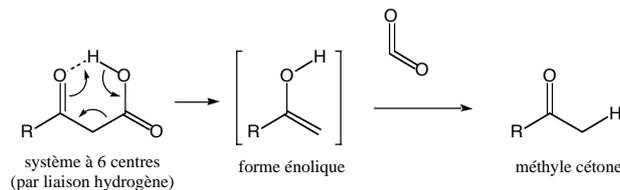


Il est donc possible de considérer la plupart des dérivés aminés comme des « équivalents » de l'amine et du composé carbonylé résultants de la coupure oxydative et hydrolysante de la liaison C–N.

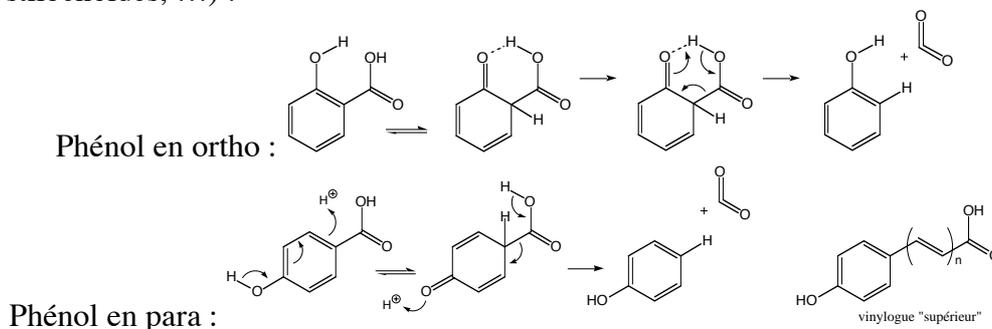
Vous rencontrez ceci notamment dans toutes les biogénèses des alcaloïdes (à partir de leur précurseur acide aminé).

Décarboxylation : les conditions pour la perte d'un groupement carboxylique (COO⁻), sont favorables chaque fois que l'anion résultant de la coupure de la liaison C–COO est « stabilisé » par mésomérie (formation d'un énolate, d'un imidate, ...) par le reste de la molécule qui perd son carboxyle.

Ceci est le cas en présence d'un carbonyle en bêta (**bêta-céto acides**) :

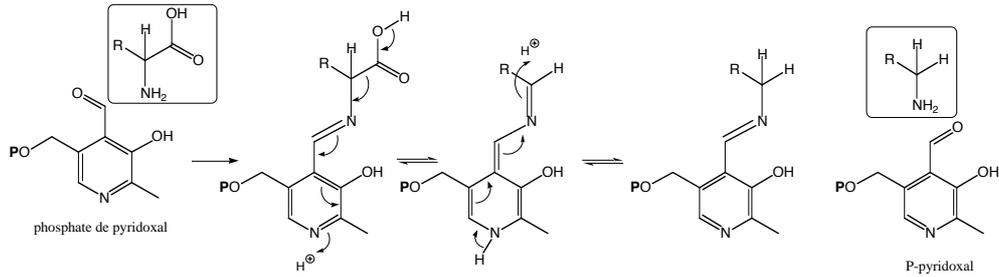


ou de son équivalent un énol (comme dans les phénols ; voir biogénèse des anthracénosides, des stilbénosides, ...) :



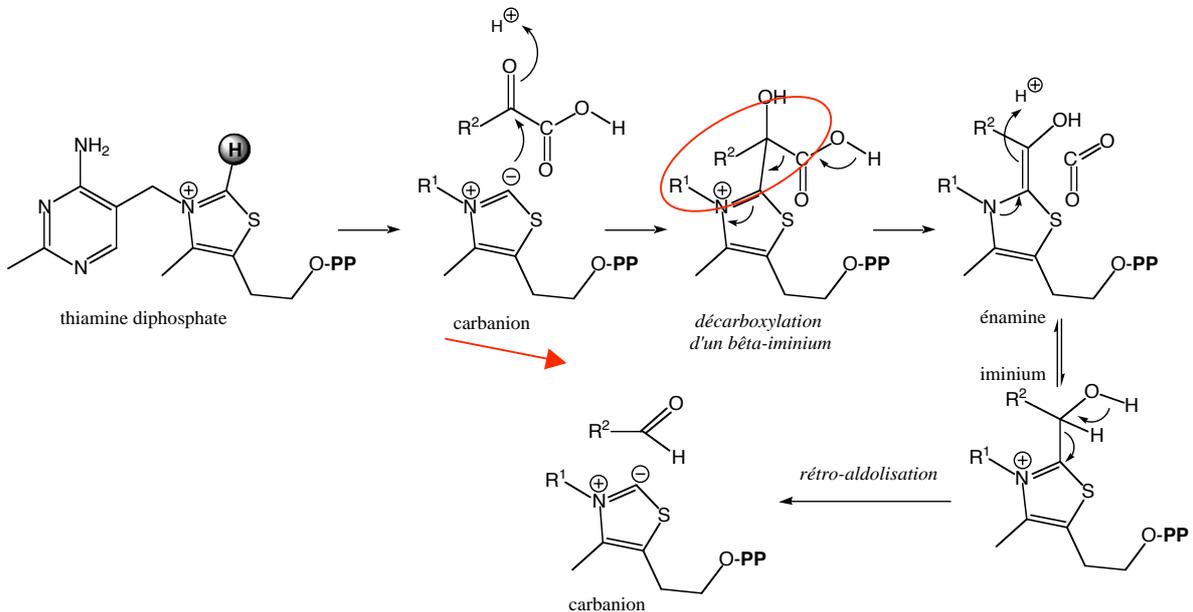
Les « décarboxylases » utilisent un cofacteur (le phosphate de pyridoxal = **Vit. B6**) capable de former une imine (base de Schiff) avec le résidu aminé. Cette imine est un équivalent chimique du carbonyle et stabilise l'anion qui se forme lors de la décarboxylation des

acides aminés, ...

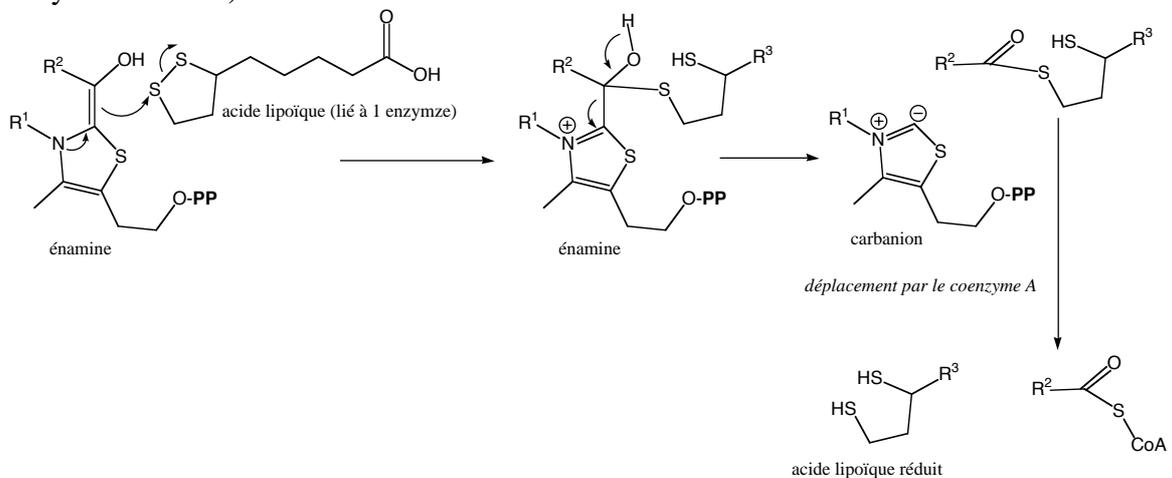


Présence d'un carbonyle en alpha (**alpha-céto acides**) :

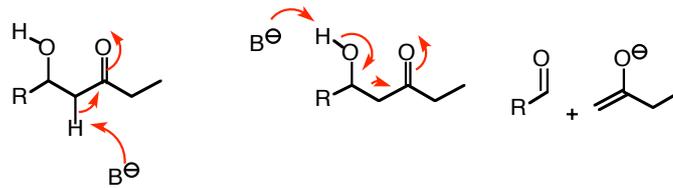
Ceci est une réaction courante du métabolisme primaire = pyruvate en (a) acétaldéhyde (glycolyse). Ces deux types de réactions sont dépendantes d'enzymes à « TPP » (thiamine pyrophosphate dont un des proton est très acide → forme facilement un carbanion) :



ou en (b) acétyl 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 piègeurs 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	CH_3CHO	$E^0 = -0.58 \text{ V}$
$2 \text{H}^+ + 2\text{e}^-$	\rightleftharpoons	H_2	$E^0 = -0.42 \text{ V (pH= 7.0)}$
$\text{NAD}^+ + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^-$	\rightleftharpoons	$\text{NADH} + \text{H}^+$	$E^0 = -0.32 \text{ V}$
$\text{NADP}^+ + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^-$	\rightleftharpoons	$\text{NADPH} + \text{H}^+$	$E^0 = -0.324 \text{ V}$
 Ubiquinone10 (Q_0)	\rightleftharpoons	 Ubiquinol-10 (Q_0H_2)	$E^0 = +0.06 \text{ V}$
radical ascorbyl + $\text{H}^+ + \text{e}^-$	\rightleftharpoons	ascorbate (Vit. C)	$E^0 = +0.14 \text{ V}$
radical quercétine + $\text{H}^+ + \text{e}^-$	\rightleftharpoons	quercétine	$E^0 = +0.33 \text{ V}$
radical tocophéryl + $\text{H}^+ + \text{e}^-$	\rightleftharpoons	tocophérol (Vit. E)	$E^0 = +0.48 \text{ V}$
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2 \text{H}^+ + 2\text{e}^-$	\rightleftharpoons	H_2O	$E^0 = +0.82 \text{ V}$
$\text{O}_2^{\bullet-} + \text{H}^+ + \text{e}^-$	\rightleftharpoons	HO_2^-	$E^0 = +1.06 \text{ V}$

sens de réduction ↓

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^\bullet , anion superoxyde (réaction de Fenton, ...).

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

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

Action au sein des **phagosomes macrophagiques** (ClO^\bullet , peroxydites, NO^\bullet , 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 par **couplage radicalaire**).

Les glucides

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

I- Les OSES :

Rappels (de quelques propriétés importantes)

I-A-Nature

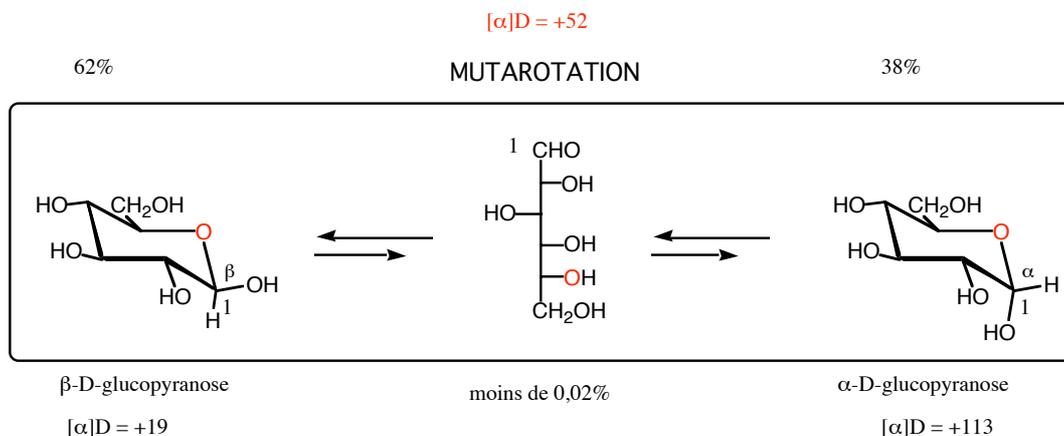
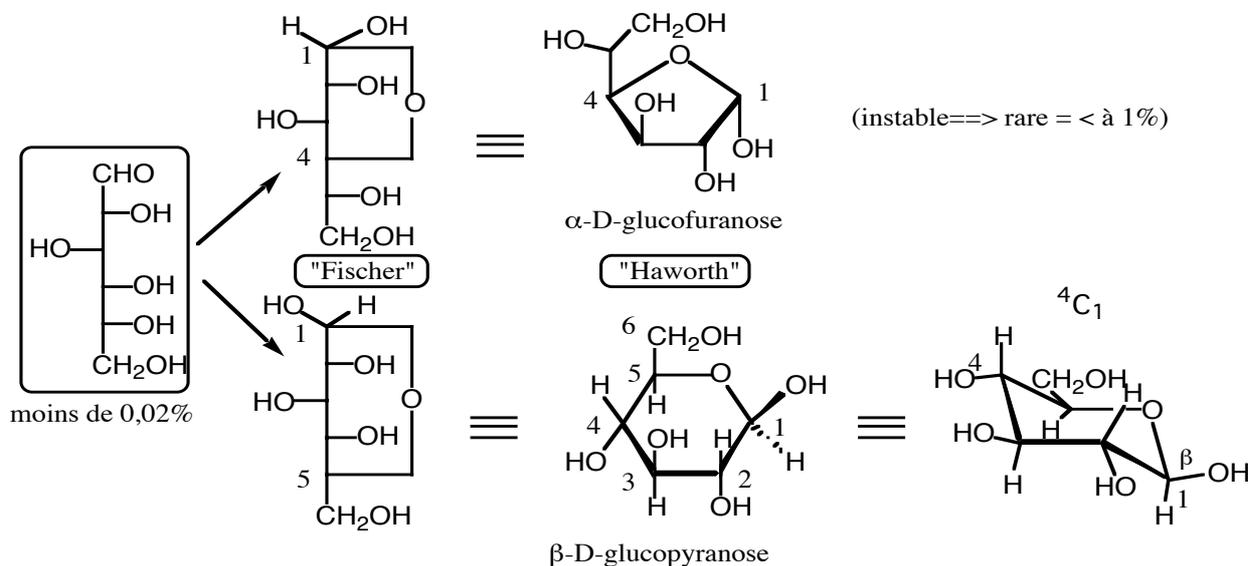
I-B- Propriétés Physicochimiques :

I-B-1- dues aux carbones asymétriques

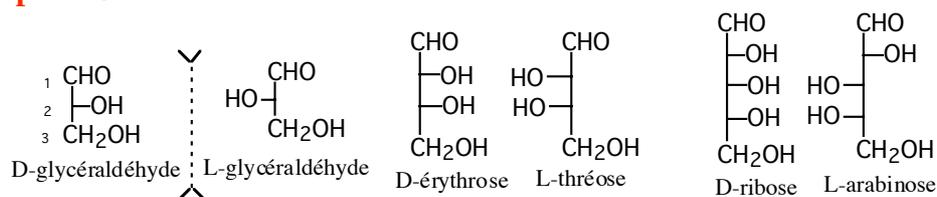
I-B-2- dues aux hydroxyles

I-B-3- dues aux carbonyles.

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



I-C- Principaux Oses :



I-C-1- Pentoses :

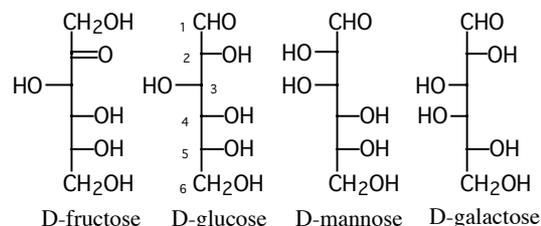
D-xylose (Xyl),

L-arabinose (Ara).

I-C-2- Hexoses :

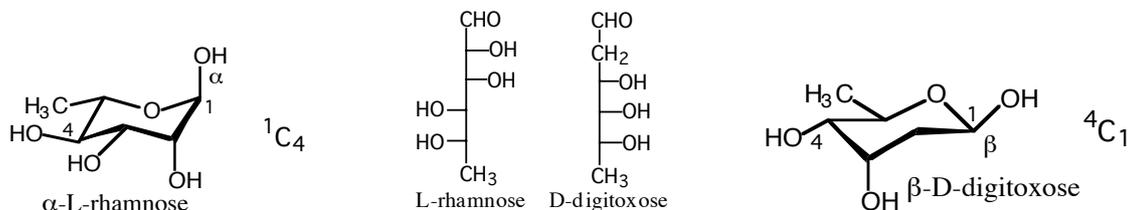
D-glucose (Glc) = Dextrose,

D-fructose (Fru) = lévulose.



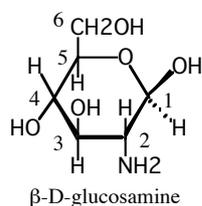
I-C-3- Désoxysucres :

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



I-C-4- Aminosucres :

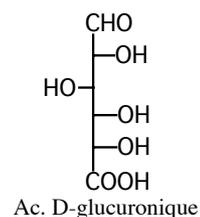
D-glucosamine (\equiv chitosamine).



I-D- Dérivés des oses :

I-D-1- Acides uroniques :

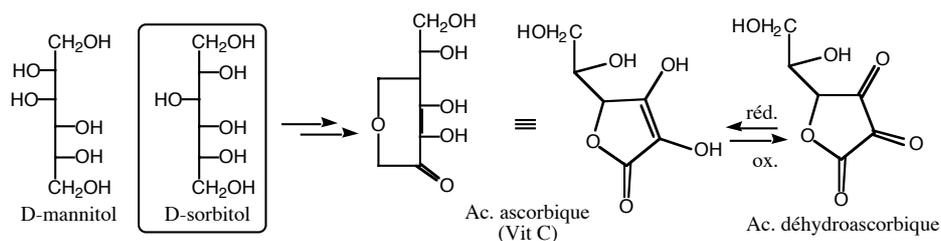
Ac. D-glucuronique (Glu) (voir aussi pectines, p. 37).



I-D-2- Polyols (= "itols") :

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 (voir aussi, p. 56).

103 spécialités renferment de la Vit. C comme PA, avec pour indications principales :

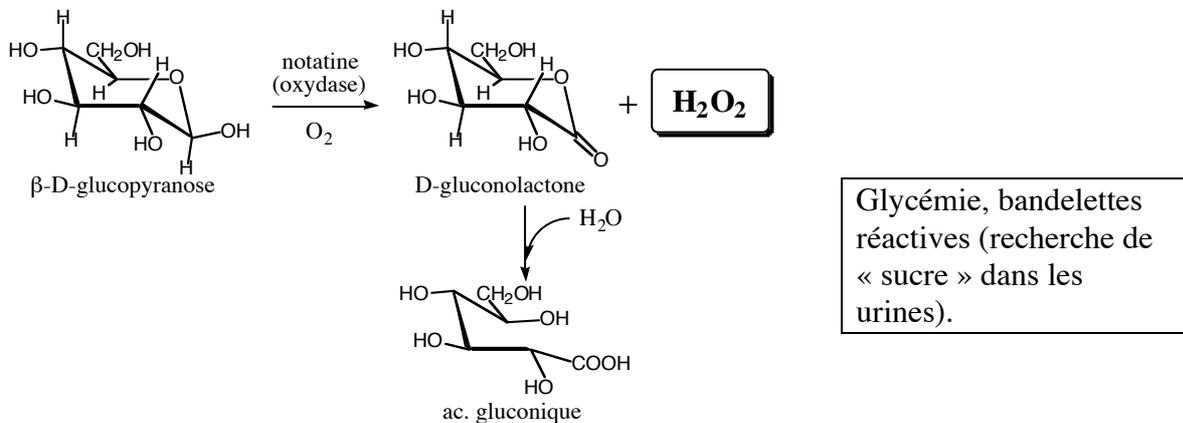
l'anémie par carence martiale, grippe, rhinite allergique, rhinopharyngite, asthénie passagère, fatigue, ...

I-E- Extraction, Caractérisation, Dosage.

Pouvoir rotatoire, n_D = indice de réfraction, hydrazones et phénylhydrazones.

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

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



I-F- Usages

I-F-1-Hexoses

le **Glucose = dextrose**

- a) principales sources : tous les fruits. Hydrolyse enzymatique double (α -amylase + amilogucosidase) de l'amidon.
- b) utilisations : solutés injectables iso- (5 à 10%)
ou **hypertoniques** (15, 20 et 30% ; réhydratation)

Sert à la synthèse du sorbitol \rightarrow vit. C
Chauffé ($\leq 200^\circ C$) : caramel = colorant.

le **Galactose** :

- a) **principales sources** : algues, gommés et mucilages.

le **D-Fructose** = lévulose

- a) **principales sources** : très abondant dans nombreux fruits (libre), le miel (\rightarrow 70%)
- b) **utilisations** : diététique

I-F-2-Itols

le **D-mannitol**

- a) **principales sources** : vient de la « manne » du Frêne.
- **Frêne** (*Fraxinus ornus* L., Oléacées)
- b) **utilisations** : édulcorant ; diurétique osmotique (en perfusion).

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

- a) **principales sources** : Sorbier des oiseaux (initialement). Préparé industriellement par hydrogénation du Glc
- **Sorbier** (*Sorbus aucuparia* L., Rosacées)
- b) **utilisations** : régulateur fonctions digestives et du transit intestinal (cholagogue) et diurétique. Matière première pour synthèse indust. d'acide ascorbique (vit. C).

Implications des propriétés chimiques des sucres dans les cas d'affection métabolique :

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

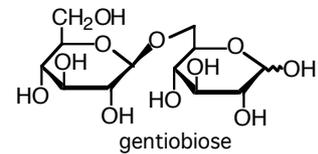
- ◆ La **teneur élevée** (non régulée) de **sucres** dans le plasma sanguin (Glc, principalement). Ces sucres sont avant tout des espèces **électrophiles** (fonction carbonylées) → formation accrue de produits d'addition de résidus nucléophiles d'aminoacides (peptides, protéines, enzymes, ...) = **bases de Schiff**.
- ◆ Ces imines sont en équilibre avec leur produit de réarrangement par prototropie 1,3 → énamines. Étant bêta-hydroxylées (énols), elles se transforment alors en leurs cétones correspondantes, thermodynamiquement favorisées, appelées « produits d'Amadori ». Ces énamino-cétones sont encore davantage **réductrices** que les sucres dont elles dérivent et peuvent subir diverses réactions d'oxydation qui conduisent aux « produits terminaux d'alkylation » (AGE).

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

II-1- Diholosides

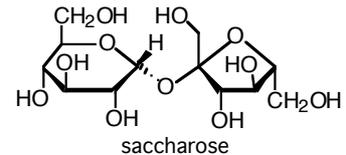
II-1-A- Diholosides homogènes :

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).



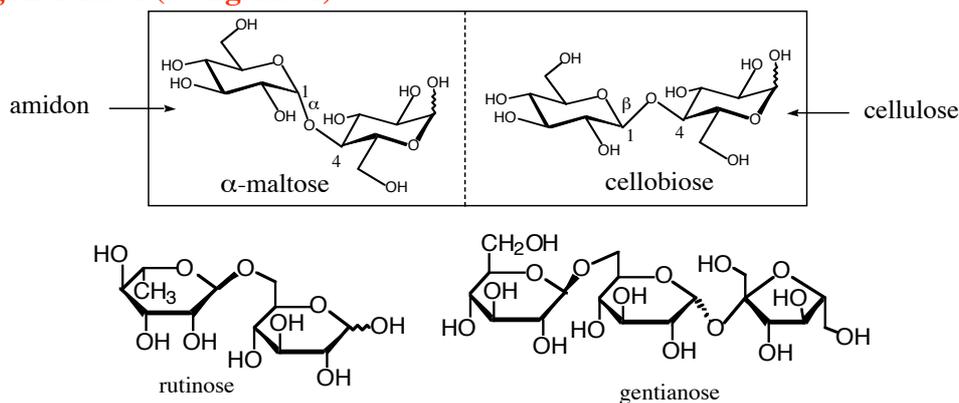
a) principales sources :

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

b) utilisations

Perte ou conservation du caractère « réducteur ». Raison ? Saccharose : sucres « invertis » !

II-2- Oligoholosides (= oligosides).



II-3- Polyholosides (= polyosides)

Devant toutes ces molécules polyosidiques, il faut être capable de reconnaître les éléments structuraux qui les caractérisent (fonctions acides des esters sulfuriques ou carboxyliques des acides uroniques), qui les différencient et qui 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 à 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 aussi particulièrement important en pharmacie de ces polyosides, est ceux des alginates, gélose et autres carraghénanes (source d'hydrates de carbones énergétiques, excipients, milieux de cultures, ...) et des gommés, mucilages (béchiques, adoucissants des muqueuses respiratoires, ...

II-3-A- Polyosides homogènes :

II-3-A-1- Polyosides homogènes Neutres :

II-3-A-1-a- **glucosanes** :

II-3-A-1-a-1- *dextranes* :

- *Leuconostoc mesenteroides*.

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

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

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

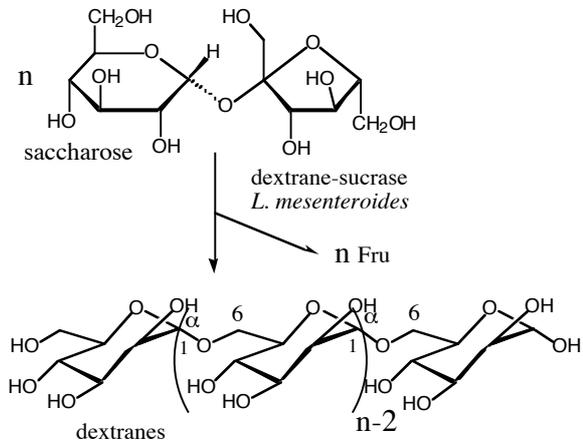
- **Cotonnier** (*Gossypium sp. herbaceum* L., *G. arboreum* L., *G. hirsutum* L., *G. barbadense* L., Malvacées).

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

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

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

acide alginique : Voir alginates, page 33.



II-3-B- Polyosides hétérogènes

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

II-3-B-1-a- **algine** (= alginates, acides alginiques) : E_{400} ; Na^+ : E_{401} ; K^+ : E_{402} ; NH_4^+ : E_{403} ; Ca^{2+} : E_{404}

Monographies des Drogues à alginates : Algues brunes (Phéophycées)

- **Laminaires** : *Laminaria digitata*, *L. hyperborea* (Varech) → « laminaires chirurgicales »
- **Fucus** : *Fucus serratus*, *F. vesiculosus* (goémons)
- **Macrocystes** : *Macrocystis pyrifera*



Laminaria digitata
(Varechs)

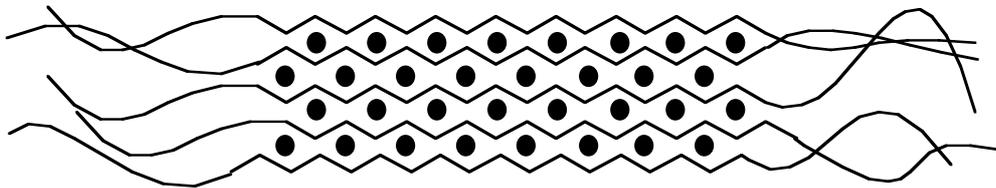


Fucus serratus
(goémons)



Macrocystis pyrifera

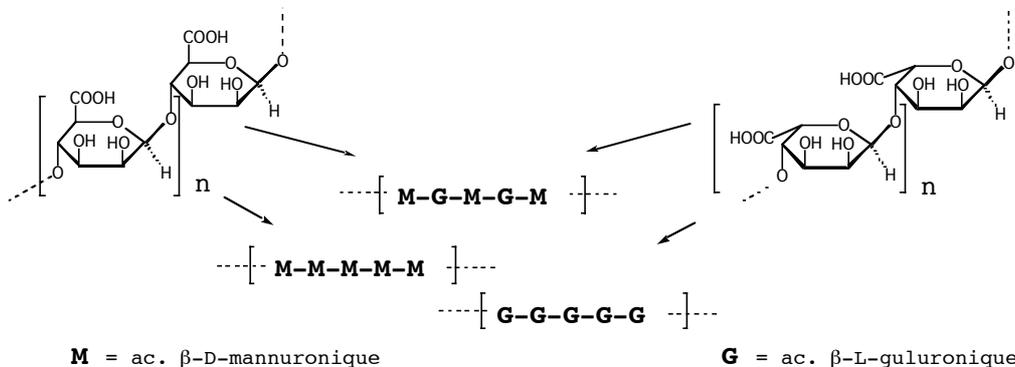
1) structure, 2) propriétés, 3) extraction.



● = cation divalent

Gélification des alginates en présence de cations divalents

algine (= alginates, acides alginiques) : 3 types de polymères (2 homogènes, 1 hétérogène)



II-3-B-1-b- **gélose** :

gélose = Agar-Agar : E_{406}

1) structure, 2) propriétés, 3) extraction

Gélose - Monographies : Algues rouges (Rhodophycées)

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



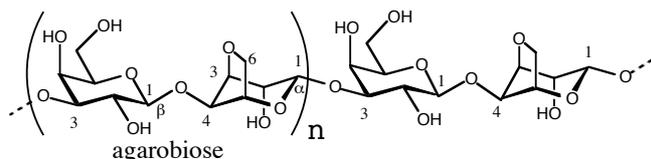
Gelidium amansii



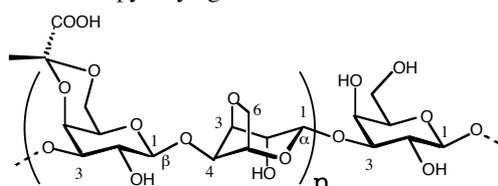
Gracilaria spp.

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

II-3-B-1-c- carraghénanes :

Carraghénanes = Carraghénates = Carraghénines : E_{407}

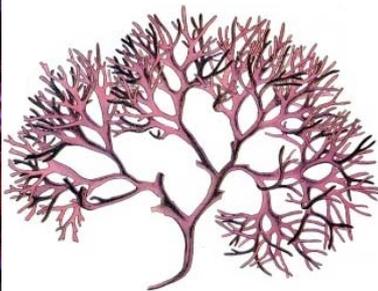
1)structure, 2)propriétés, 3)extraction

Carraghénanes - Monographies : Algues rouges (Rhodophycées)

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

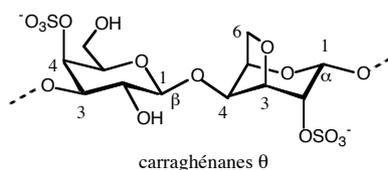
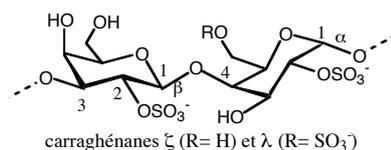
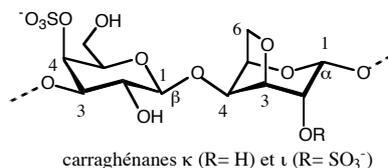
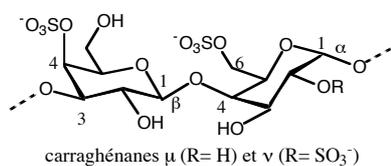


Chondrus crispus



Gigartina mamillosa

Carraghénanes = Carraghénates :



Emplois des polysides 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 : épaissir, gélifier, stabiliser, émulsionner.

a) Usages industriels

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

b) Usages pharmaceutiques (7% production mondiale)

1) excipients :

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

Liste des médicaments contenant l'**acide alginique** comme excipient :

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

2) "Principe Actif" :

- **antipyrasis** : ac. alginiques à densité $< \text{H}_2\text{O}$ (Gaviscon®, Toopal®, ...)
- protection gastrique ("pansements") : agar + pectines (Phosphalugel®)
- **anti-ulcère gastrique** : carraghénanes neutralisent la pepsine
- **laxatifs mécaniques** : (augmentent le bol fécal \rightarrow lest, cf. mucilages), agar et carraghénanes (Molagar®) : ceux contenant de l'iode ne peuvent apporter plus de 120 microgrammes/j d'iode (voir p. 101).
- **antihémorroïdaires** : action topique adoucissante (Anoreine®, ...)

- **hémostatiques de surface** : alginate de Ca⁺⁺ (Stop-Hemo®, Trophi-derm®)
- **produits diététiques** : rôle de ballast = trompe-faim (Pseudophage®) : Alginate de sodium + Gélose ; traitement de l'obésité.

Liste des médicaments contenant la substance : **Acide alginique**

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN 250mg/133,5mgp5ml Susp buv : Fl/250ml	35%	Biogaran
ALGOSTERIL Mèche 5x40cm B/16	LPPR	Brothier
GAVISCON MENTHE Cpr à croquer : T/20	35%	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCON Susp buv en flacon : Fl/250ml	35%	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCON Susp buv en sachet : 24Sach	35%	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCON Susp buv nourrisson : Fl/150ml+mesur	65%	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCONELL CITRON Cpr à croquer : Plq/16	NR	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCONELL CITRON Cpr à croquer : Plq/32	NR	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCONELL MENTHE Cpr à croquer : Plq/16	NR	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCONELL MENTHE Cpr à croquer : Plq/32	NR	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCONELL MENTHE Susp buv : Fl/150ml	NR	Reckitt Benckiser Healthcare
GAVISCONELL Susp buv : Sach/12	NR	Reckitt Benckiser Healthcare
PSEUDOPHAGE granulé p sol buv : 20Sach/10g	NR	Servier
TOPAAL cp à croquer : B/42	35%	Pierre Fabre Medicament
TOPAAL susp buv : Fl/210ml	35%	Pierre Fabre Medicament
TOPALKAN Cpr à croquer : B/28	NR	Pierre Fabre Medicament
TOPALKAN Cpr à croquer : B/42	NR	Pierre Fabre Medicament
TOPALKAN susp buv : Fl/210ml	NR	Pierre Fabre Medicament

IAM :

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

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

PSEUDOPHAGE granulé p sol buv

Liste des médicaments contenant la substance : **Gélose comme excipient**

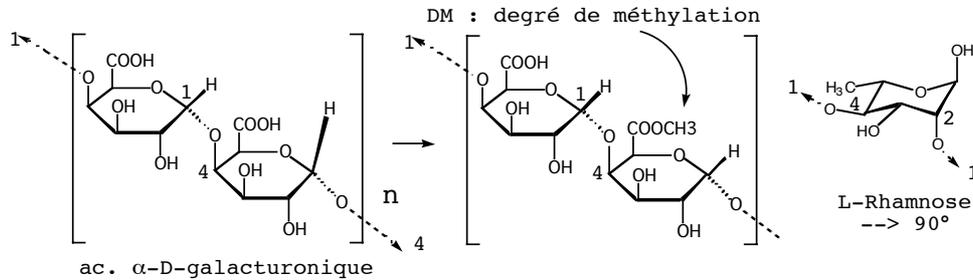
BURINEX 1mg Cpr
 BURINEX 5mg Cpr
 FRUBIOSE VITAMINE D 1 000 UI sol buv
 FRUBIOSE VITAMINE D 5 000 UI sol buv
 PHOSPHALUGEL cp à croquer
 PHOSPHALUGEL susp buv en fl
 PHOSPHALUGEL susp buv en sach
 PRECYCLAN cp séc
 PYOREX pâte dentifrice et gingivale
 RIFADINE 2 % susp buv

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

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

1) structure 2) extraction, 3)emplois. Sources :

Pyrus malus, Rosacées ; Citrus sp., Rutacées



II-3-B-2-b- **gommés :**

Définition - généralités sur les gommés.

II-3-B-2-b-1- **gomme arabique :**

Acacia senegal (L.) Willd. = A. Verek, Légumineuses

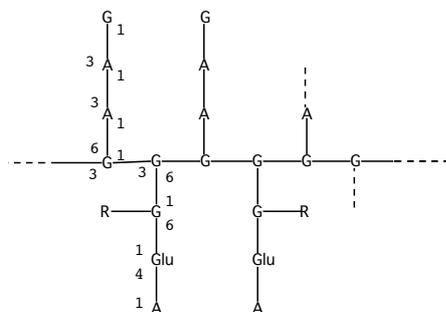


Acacia senegal



gomme arabique

botanique, drogue, récolte, caractères, composition, essais, emplois.



G = D-Gal
A = L-Ara
Glu = ac. Glu
R = L-Rha

262 médicaments contenant la substance : gomme arabique comme excipient

II-3-B-2-b-2- **gomme adragante** :

Astragalus gummifer, Légumineuses, Papilionacées = "Tragacanth gum"



Astragalus gummifer Labill.



Gomme adragante

Botanique, drogue, caractères, récolte, composition, emplois, essais.

ac. **tragacanthique** → ac. Galacturonique + fucose
(30%) + xylose

ac. **bassorique** → polymère complexe d'ac. polyméthylés
(60%)

II-3-B-2-b-3- **gomme de Sterculia** :

Sterculia tomentosa, Sterculiacées → gomme "M'Bep"

Sterculia urens, Sterculiacées

- → gomme Karaya

ac. Galacturonique + Rhamnose + galactose
+ 15% acide acétique

II-3-B-2-b-4- **gomme "xanthane"**

Xanthomonas campestris

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

Définition.

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)

Plantago ovata Forsk. (= Ispaghul).

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

Ceratonia siliqua L., Cesalpiniées (= Caroubier),

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



Plantago psyllium
(psyllium)



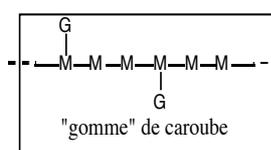
Plantago ovata Forsk.
(ispaghul)



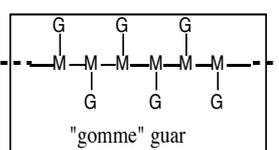
Ceratonia siliqua
(caroube)



Cyamopsis tetragonolobus
(guar)



G = D-Gal
M = D-Man



Cyamopsis tetragonolobus :

fruit

fruit sec

guar

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

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



- les "Espèces Pectorales" :

Espèces = mélange, en quantités égales, de capitules ou pétales de :

Verbascum thapsus L., Scrophulariacées, bouillon blanc.

Papaver rhoeas L., Papavéracées, coquelicot.

Althaea officinalis L., Malvacées, guimauve.

Malva sylvestris L., Malvacées, mauve.

Antennaria dioica Gaertn., Composées, pied de chat.

Tussilago farfara L., Composées, tussilage.

Viola odorata L., Violacées, violette.



Verbascum thapsus L.



Althaea officinalis L.



Antennaria dioica Gaertn.



Malva sylvestris L.



Papaver rhoeas L.

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

les tilleuls, *Tilia cordata* Mill. et *T. platyphyllos* Scop., Tiliacées.



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



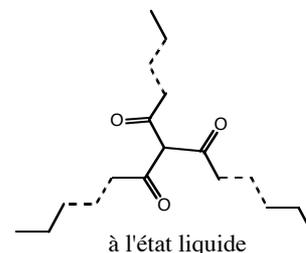
Linum usitatissimum L.

Drogues à lipides (Huiles fixes)

1- Définition : Généralités :

Caractères généraux des Huiles Végétales

Triglycérides, cériques (cires), stérides, huile, beurre ou graisse.



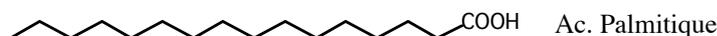
2- Etat Naturel - Localisation

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

3-a- nature des A.G. :

3-a-1 A.G. saturés: de C₆ à C₂₂

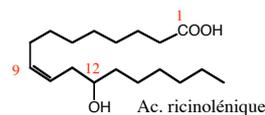
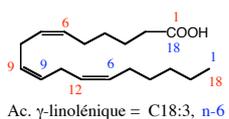
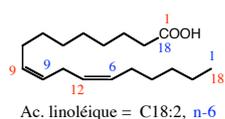
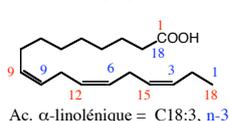
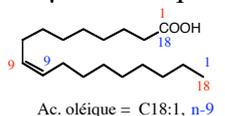
- C₆: caproïque
- C₈: caprylique (Palmiers, Coprah)
- C₁₀: caprique (Palmiers, Coprah)
- C₁₂: laurique = ac. dodécanoïque (Lauracées, Palmiers, beurre de Coco)
- C₁₄: myristique = ac. tétradécanoïque (beurre de muscade)
- C₁₆: palmitique = ac. hexadécanoïque (huile de Palme)
- C₁₈: stéarique = ac. octadécanoïque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



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

3-a-2 A.G. insaturés : en C₁₈

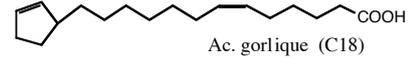
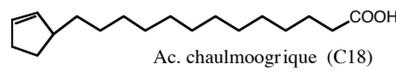
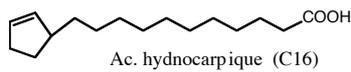
- Ac. oléique = Ac. octadéca-9-énoïque (1 seule double liaison)
- Ac. linoléique = Ac. octadéca-9,12-diénoïque (2 Δ) = famille "ω-6" : C₁₈:2, n-6
- Ac. α-linolénique = Ac. octadéca-9,12,15-triénoïque (3 Δ)
- Ac. γ-linolénique = Ac. octadéca-6,9,12-triénoïque (3 Δ)



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

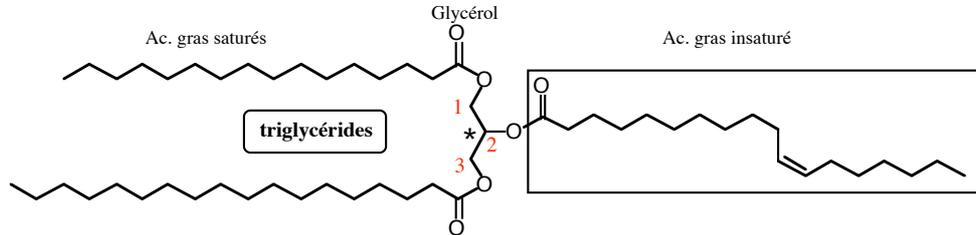
3-a-3 A.G. alicycliques :

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

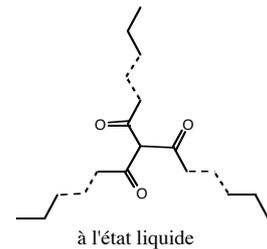
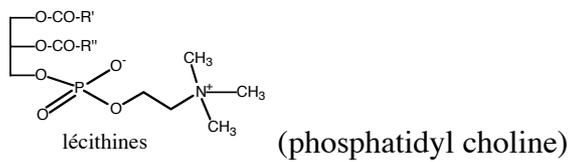


3-B- Structure des esters du glycérol :

3-B-1- Les triglycérides



3-B-2- Les phospholipides



4- propriétés physicochimiques

4-a- Des triglycérides :

Rancissement, solubilité, indices.

4-b- Des A.G.

5- Obtention des huiles végétales

5-a- Extraction :

- par pression à froid,
- par les solvants

5-b- Raffinage :

-"dégommage" -neutralisation -décoloration -désodorisation

5-c- Les tourteaux

6- Essais et contrôles

6-a- sur les Drogues à huiles végétales

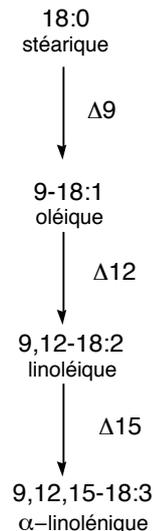
6-b- sur les huiles "fixes"

7- Biogenèse (et rôle) chez le végétal

8- Emplois :

- Pharmaceutiques
- Alimentaires
- Industriels :

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



En France, pour répondre à la demande pressante des agriculteurs, le gouvernement a accepté en 2005 la production supplémentaire de 800 000 T de biocarburants d'ici à 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 seront cultivés.

Drogues à huiles fixes - Monographies

1-Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique

1-A - Le Ricin, *Ricinus communis* L., Euphorbiacées

(Ph. Eur., 4^{ème} Ed.)

a) Botanique, b) composition chimique, c) propriétés-emplois, (note)

usages de l'huile de Ricin

1-B - Huiles de Flacourtiacées antilépreuses

- *g. Hydnocarpus* et *Taraktogenos* (Asie)
- *g. Oncoba* et *Caloncoba* (Afrique)

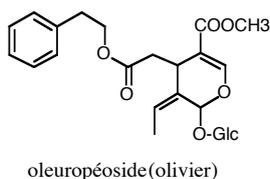
1-C - L'Olivier, *Olea europaea*, Oléacées.

Les Feuilles (Ph. Fr. et Ph. Eur., 4^{ème} Ed.)

a)botanique b)extraction de l'huile c)caractères d)composition e)emplois.



Olea europaea (rameau fleuri)



Olea europaea (arbre)

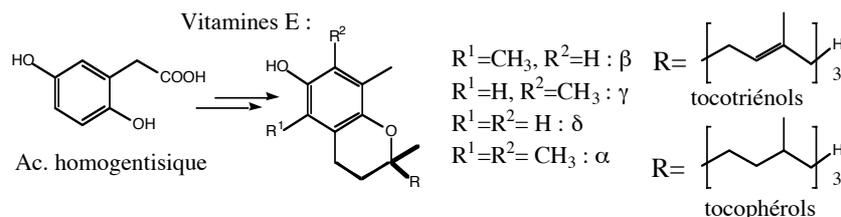
2-Les dérivés des huiles à intérêt thérapeutique

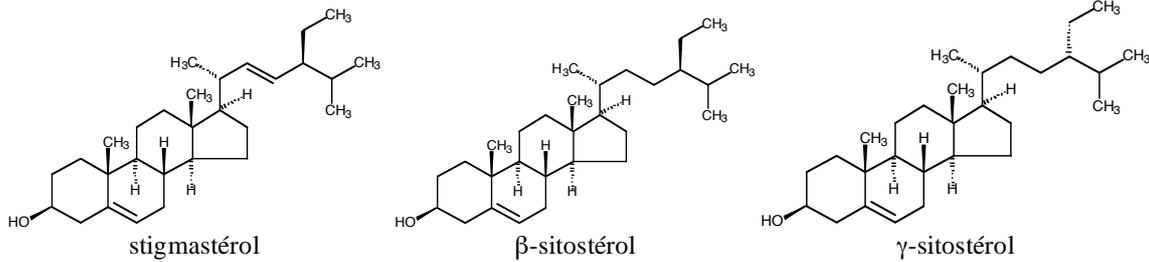
2-A- Les plantes à Acides gras insaturés : (Vit. F)

- **Lin, *Linum usitatissimum* L., Linacées**
(voir p. 40, drogues à mucilages acides).
- **Pavot oeillette, *Papaver somniferum* var. *nigrum***
(voir p. 198, drogues à alcaloïdes)

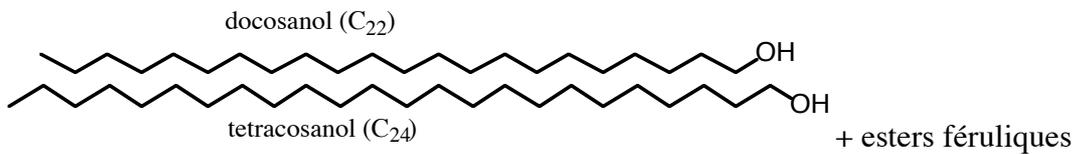
2-B- Les plantes à Insaponifiables :

Stérols (sito- et stigma-), carotènes, tocophérols = Vit.E (et voir drogues à polyphénols, p. 56).





- Soja, *Glycine hispida* ou *Glycine max* (L.) Merr., Fabacées (Ph. Eur., 4^{ème} Ed.).
- Germe de **Blé**, *Triticum sativum*, Graminées.
- Avocatier, *Persea americana* Miller, Lauracées.
- Fruits du **Palmier de Floride**, *Serenoa repens*, (Barram) Small, Palmiers (*Permixon 160*®).
- Ecorces du **Prunier d'Afrique**, *Prunus africana*, Kalkman, Rosacées :



Inhibition de la 5-lipoxygénase des polynucléaires infiltrant la prostate ...

Inhibition de la 5α-réductase et aromatasé (métabolisme de la testostérone ?).

Pollakiurie nocturne, symptômes dus à l'hypertrophie bénigne de la prostate (volume résiduel post-mictionnel, débit urinaire max.

2-C- Les Excipients :

2-C-1- huileux :

Huile d'Arachide (cacahuète), *Arachis hypogea* L., Fabacées

- (Ph. Eur., 4^{ème} Ed.)
Huile d'Olive, *Olea europaea*, Oléacées
- (Ph. Eur., 4^{ème} Ed., Add. 98 et Ph. F., X éd.)

2-C-2- solides pour suppositoires :

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

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

2-C-3- émulsifiants : Lécithines

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

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

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

2-D- Les Huiles en dermatopharmacie et cosmétologie :

2-D-1- Huile d'Amande douce (Ph. Eur., 4^{ème} Ed.)

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

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

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

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

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

2-D-3- Huile de noisette

Noisettier, *Corylus avellana*, Corylacées

3- Les Drogues à huiles à usage alimentaire principal

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

Ceci, dans le double but :

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

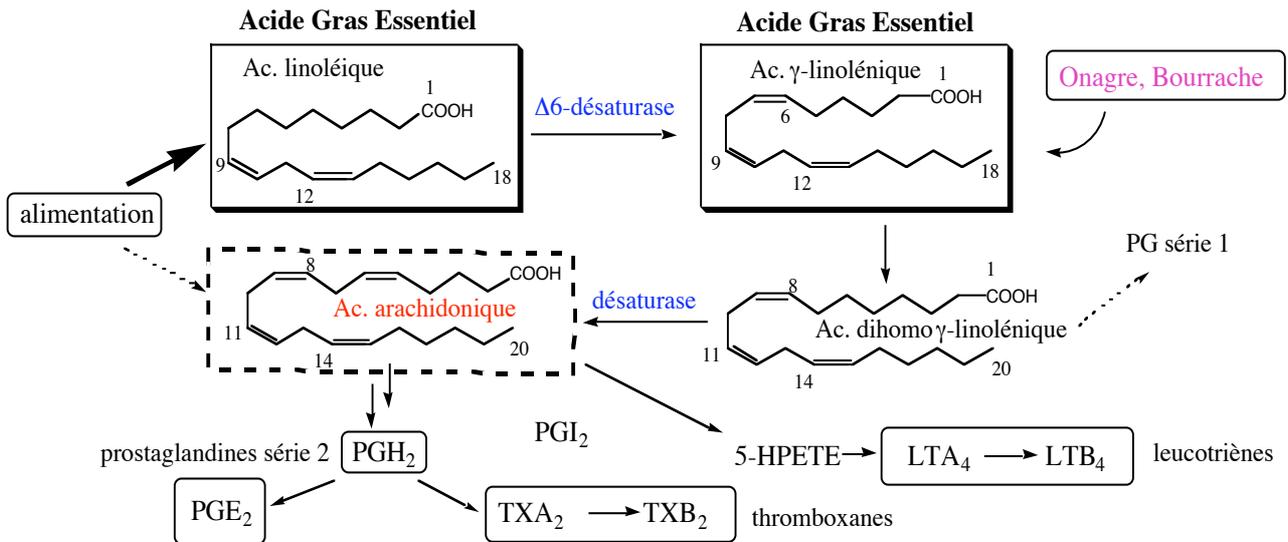
- Cholestérol Total < 2 g/l = < 5,16 mM/l (adulte)
1,50-2 g/l = 3,8-5 mM/l (adol.), par précipitation.
1,50-1,7 g/l = > 3,8-4,3 mM/l (enf.), par précipitation.
- Triglycérides plasmat. 0,4-1,3 g/l = > 0,46-1,48 mM/l (< 1,71 mM/l)
- Cholestérol HDL > 0,40 g/l = > 1,1 mM/l (homme)
> 0,50 g/l = > 1,3 mM/l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

de leur signification,
de l'impact des traitements médicamenteux (hypocholestérolémiant) et surtout,
du **caractère « évolutif »** de leur valeur dans le diagnostic et les indications thérapeutiques.

3-A- Remarques préliminaires :

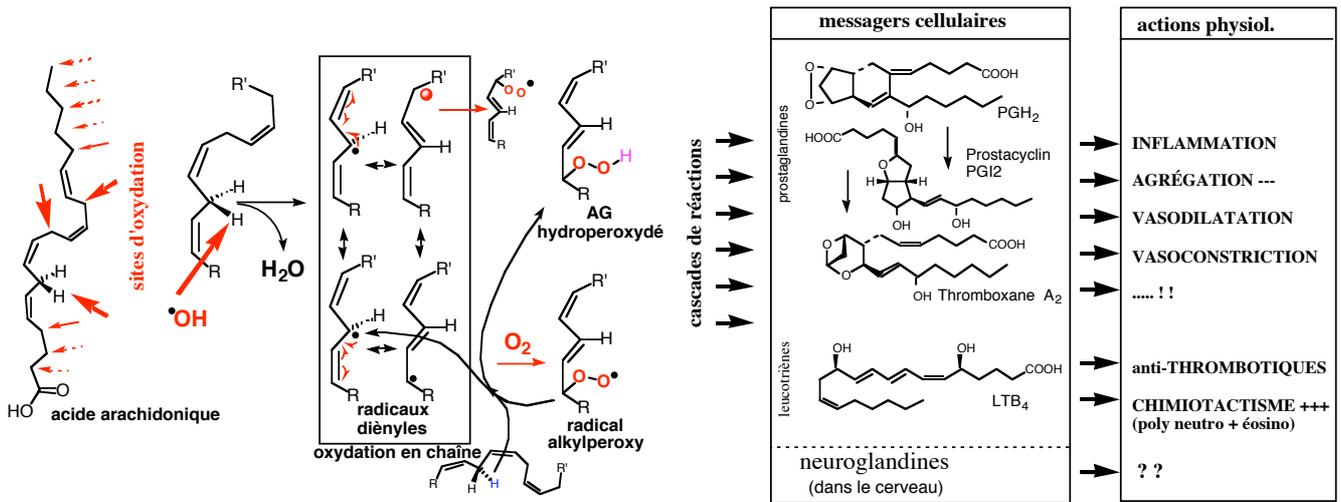
Graisses et alimentation (quantité, qualité : "ration alimentaire"), cancers et autres pathologies ?

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

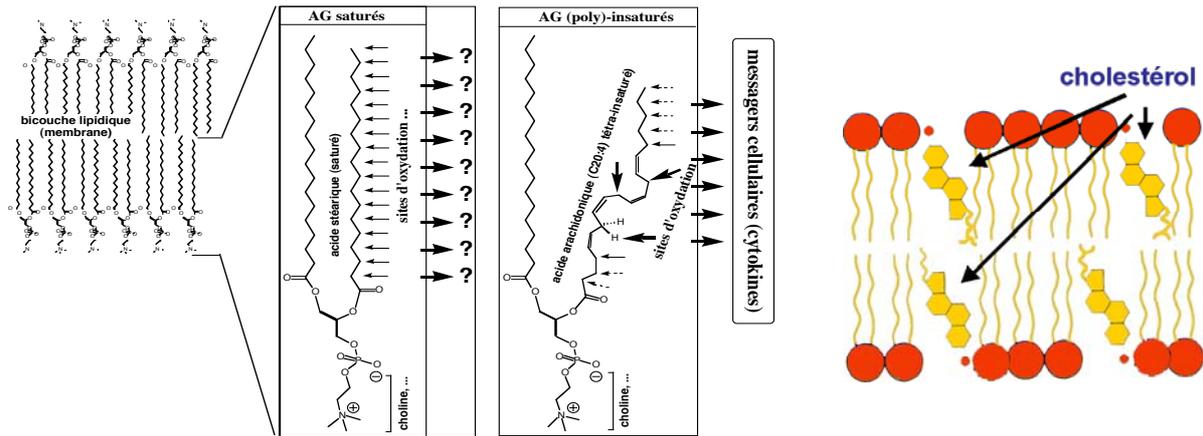


Biogenèse des AGPI (éicosanoïdes) et sources dans l'alimentation (chez l'animal)

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. :

3-D-1- Huile d'Onagre,

Onagre, *Oenothera biennis*, L., Onagracées

3-D-2- Huile de Bourrache,

Bourrache, *Borago officinalis*, Boraginacées

3-D-3- Huile alimentaires "d'assaisonnement" :

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

« Diester » de méthanol

- Huile de Soja (voir monographie plus haut)



Borago officinalis (fleur)

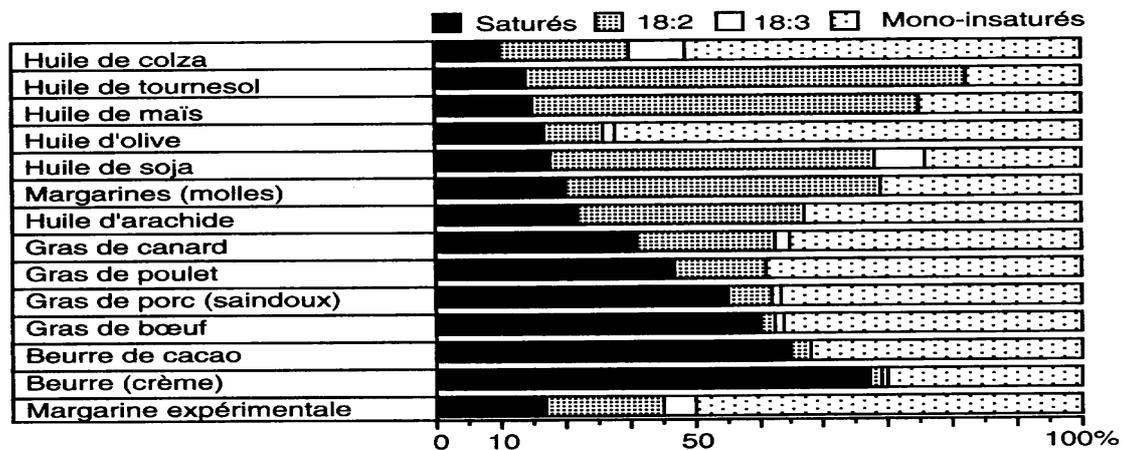
3-D-4- Huiles alimentaires de "friture" :

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

Huile de Tournesol, *Helianthus annuus*, L. Composées

Huile de Colza, huile d'Olive, Huile de Soja, Huile d'Arachide, Huile de Tournesol

Importance de la structure des triglycérides (position de l'acide gras sur les 3 fonctions hydroxyles du glycérol) sur la résorption des AG et AGPI



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

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

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

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

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

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

Sapotacées

Graisses et Alimentation – conseils diététiques :

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

Un pharmacien doit être capable de conseiller un patient pour une alimentation « diététique » et de justifier solidement son propos par rapport à la qualité de son contenu lipidique (présence d'acides gras insaturés, absence de ceux ayant subi une « hydrogénation » chimique en présence de catalyseurs, ...) mais aussi, par rapport aux antioxydants dont elle est pourvoyeuse (voir plus loin au chapitre des « drogues à polyphénols »).

• **Les « six commandements diététiques ».**

• **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 :**

-Davantage de pain

-Davantage de légumes (secs et verts)

-Davantage de poisson (2 à 3 fois par semaine)

-Moins de viande (bœuf, mouton, porc)

-Pas de jour sans fruit

-Pas de beurre ni de crème. À remplacer par la margarine « INSERM », l'huile d'olive ou de colza.

• **Que choisir ?**

Lait et produits laitiers : tous écrémés 100%.

Yaourts ou fromages blancs à 0% MG.

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

Poissons, volailles, viande, charcuterie, abats, œufs

1 fois / jour suffit

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

1) Poisson et produits de la mer : 2 à 3 fois par semaine

2) Volailles : poulet, pintade, dinde, pigeon, caille, canard, oie, ...

3) Lapin, veau, cheval : à cuisiner sans matières grasses

4) Porc, bœuf, mouton : attention, graisses saturées (1/sem., max)

5) Charcuterie, salaisons : très exceptionnellement

6) Abats : foie, cervelle, rognons (1/quinzaine)

7) Œufs : 5/sem. max

• Céréales et dérivés :

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

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

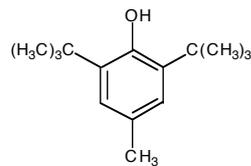
• Pommes de terre : excellentes (préf. cuites à l'eau ou vapeur)

- Légumes : grande priorité (à chaque repas) : artichaut, asperge, aubergine, betterave, bette, brocolis, carotte, chicorée, chou-fleur, concombre, courgette, céleris, endive, épinards, fenouil, germes de soja, haricots verts, laitue, oignon, poireau, poivron, potiron, salsifi, ...
- 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 :

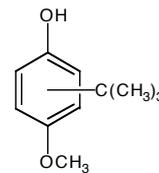
3-E-1- Additifs alimentaires

Synthétiques : BHT, BHA, Trolox, ...



BHT

(*tert*-Butylhydroxytoluene)



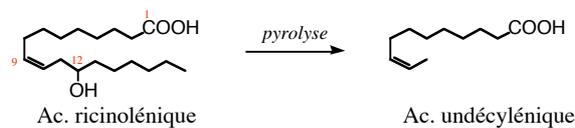
BHA

(*tert*-Butylhydroxyanisole)

Antioxydants naturels : Vitamines E et polyphénols (voir p. 56), Vitamine C (voir p. 28).

4- Les Drogues à huiles à usage industriel

Huile de Ricin et de Lin



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

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

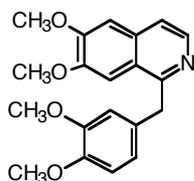
[LOCALONE lotion](#)
[MYCODECYL crème](#)
[MYCODECYL crème](#)
[MYCODECYL pdre p appl locale](#)

[MYCODECYL pdre p appl locale](#)
[MYCODECYL pdre p appl locale](#)
[MYCODECYL sol p appl locale](#)
[PAPS pdre p appl locale](#)

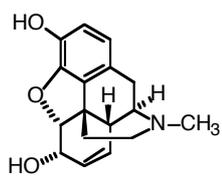
Drogues à composés polyphénoliques (Polyphénols) - Généralités

1- Définition, rappels.

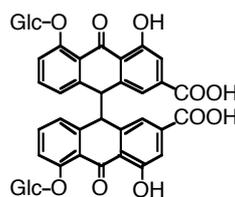
Quelques **exemples de substances phénoliques** rencontrées en pharmacognosie :



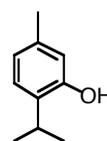
papavérine



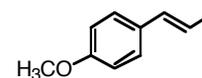
morphine



sennosides



thymol



anéthole

2- Biogenèse et diversité.

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

Mais surtout, là, plus que nulle part ailleurs, la connaissance de la structure des principes actifs, pas nécessairement au sens médicamenteux mais aussi bien au sens « nutritionnel » (c'est à dire ce qui s'applique à toute la population, à titre préventif), permet d'expliquer et de justifier les propriétés physicochimiques, physiologiques, biologiques et pharmacologiques des polyphénols.

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

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

Deux grandes voies biogénétiques :

- Voie de l'acide shikimique → "shikimates".
- Voie de l'acide acétique → "polyacétates" (Voir page 93).

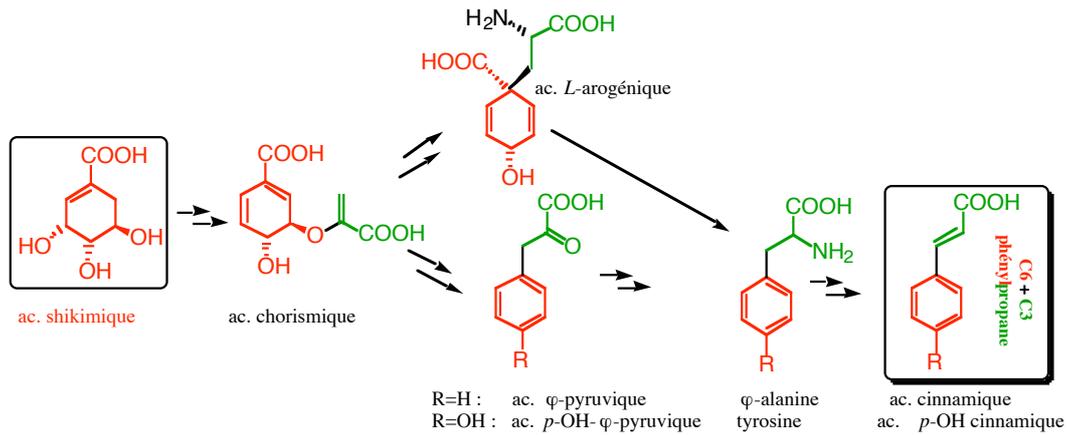
2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"

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

Voir p. 20 et p. 117.

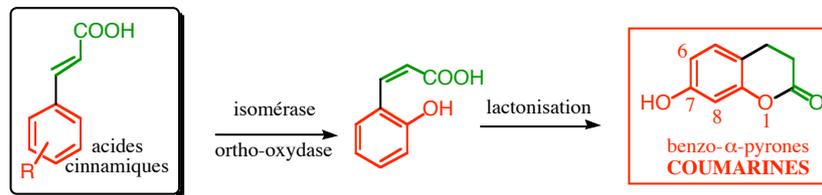
2-B-2- Biogenèse des acides "cinnamiques" C6-C3 :

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



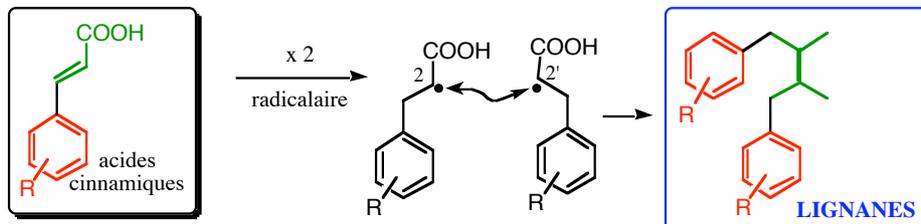
Les polyphénols de type « **phénylpropane** » ou acides "cinnamiques".

2-B-3 - Lactonisation des acides "cinnamiques" :
 Origine des **coumarines**.



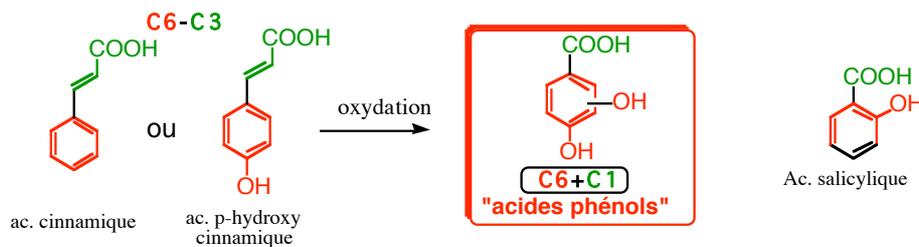
Cyclisation des "cinnamates" en **coumarines**.

2-B-4- Oxydation et couplage radicalaire des acides "cinnamiques" :
 Origine des **lignanes**.



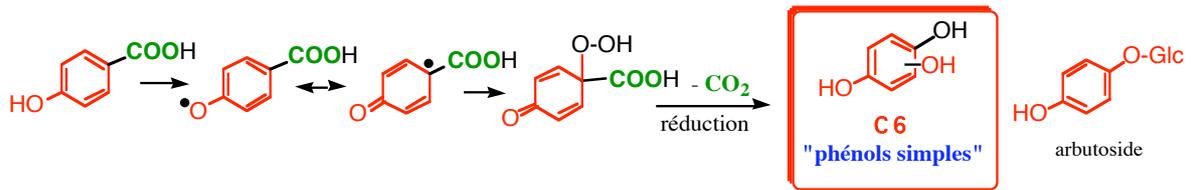
Dimérisation des "cinnamates" (par couplage radicalaire) en **lignanes**.

2-B-5- Dégradation oxydante des cinnamates → acides hydroxybenzoïques.
 Origine des **acides phénols** en C6-C1



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

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



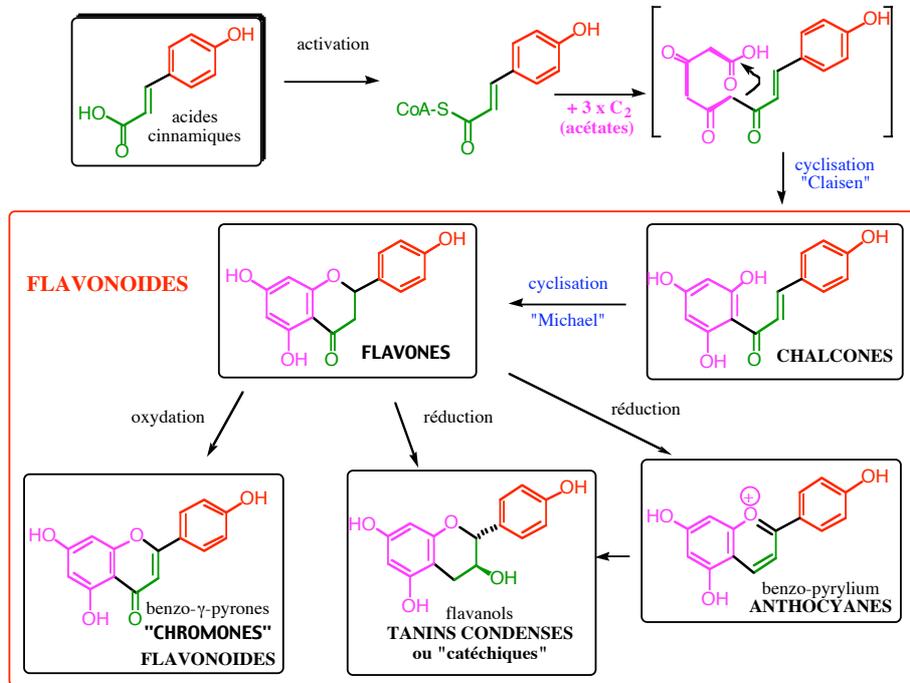
Composés en C6 : *phénols simples*

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

2-C-1- Biogenèse du noyau flavone → les flavonoïdes

Voir aussi biogenèse des polyacétates, p. 93. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une réaction de Claisen.

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

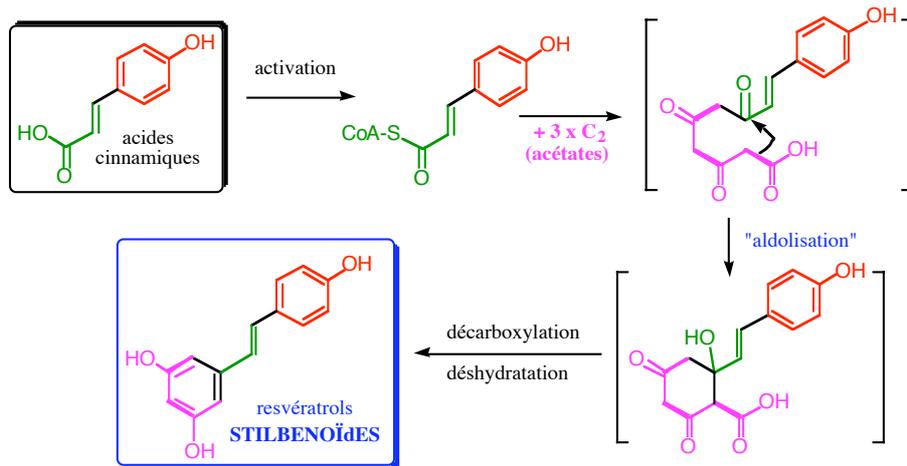


Origine biogénétique des différents polyphénols de type « flavonoïde » en C6-C3-C6

2-C-2- Biogenèse du noyau stilbénique

Voir aussi biogenèse des polyacétates, p. 93. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une réaction d'aldolisation.

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



Biogenèse des polyphénols de type « stilbène »

3- Répartition - Fonctions (rôles)

Quasi universels.
 Phytoalexines, substances de défense ...

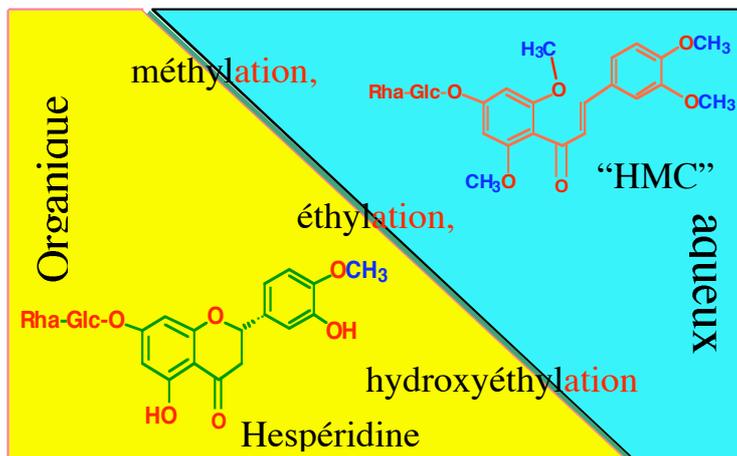
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols

4-A Supports de la couleur

Jaune, rouge à bleue.

4-B Hydro/lipo-solubilité :

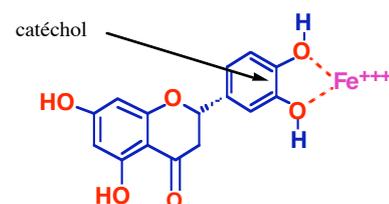
L'hésperidine chalcone perméthylée, totalement hydrosoluble ... paradoxal ?



4-C- Chélatants des métaux lourds :

Noyaux catéchols, pyrogallols, et Fe, Cu, Al ...

Propriétés « antibiotiques » ?



5- Propriétés particulières aux polyphénols

5-A- Sont des tanins :

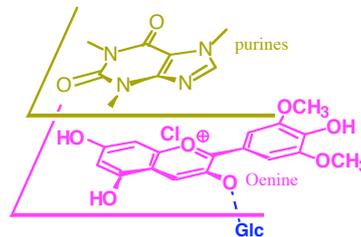
Forment des complexes hydrophobes avec les protéines et les polysaccharides :

- Astringence
- Peau → cuir

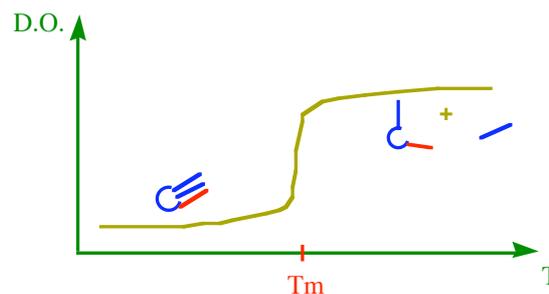
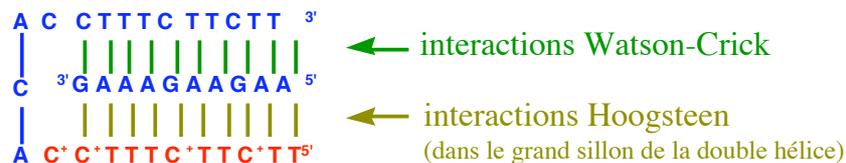
5-B- Les anthocyanes et la copigmentation :

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

Lecture du code génétique dans le grand sillon de la double hélice : Interactions de Hoogsteen : Triplets « canoniques » :



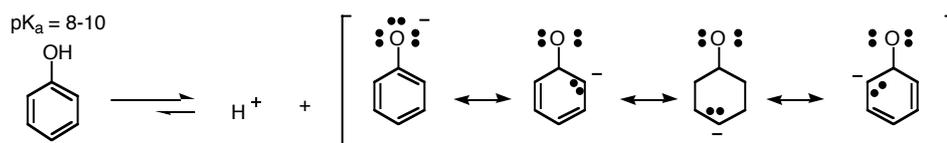
- Utilisation pour stabiliser les « triples hélices » (en vue de thérapies géniques ?)



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 (= T_m : temp. de fusion). Un "stabilisant" retarde cette "fusion" de plusieurs degrés C.

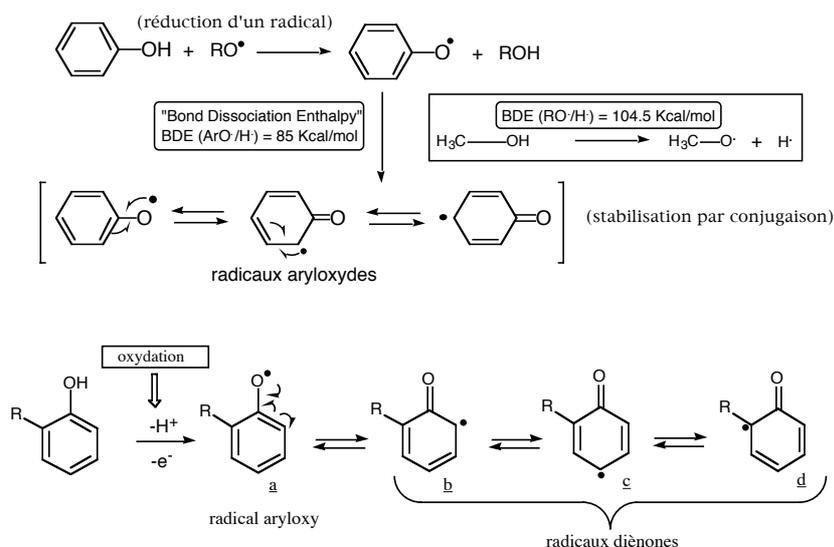
5-C- Oxydabilité de l'ion phénate

- Acidité des fonctions phénols :



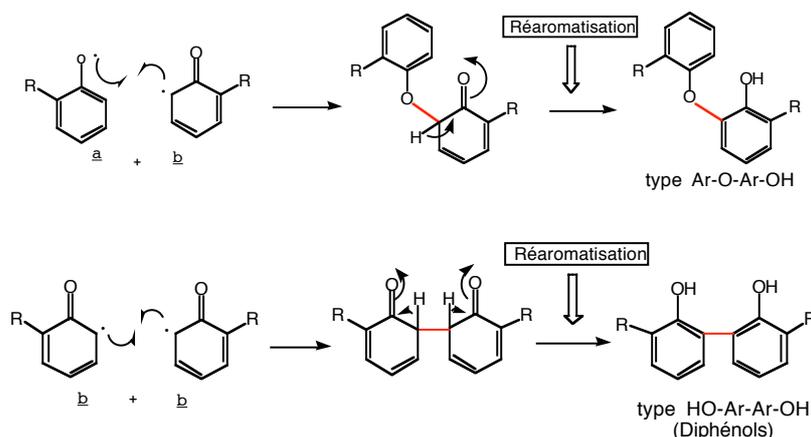
Les polyphénols ont une acidité notable

- Faible enthalpie de dissociation de la liaison O-H : < 24 kcal/mol / alcool aliphatique



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

Exemples de dérivés de couplage :



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

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

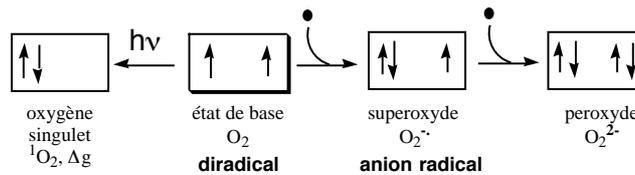
Ce chapitre sur les propriétés « antioxydantes » des polyphénols est à relier très directement au chapitre précédent sur les drogues à « huiles fixes ». Les propriétés antioxydantes et « piègeuses de radicaux libres » des polyphénols (auxquels on peut associer, bien sûr, les Vitamines E et la Vitamine C (chap. sur les glucides !), font partie intégrante des

problématiques liées aux pathologies (perturbations métaboliques) dues aux lipides (phospholipides, triglycérides, écosanoïdes et leurs peroxydes, stéroïdes), au cholestérol, aux lipoprotéines (athérosclérose, inflammation, neurodégénérescences, cancers ou plus simplement, vieillissement). Ces molécules « protectrices » complètent les informations tirées de l'étude « synthétique » que vous devez faire sur ce sujet, en lien avec vos cours de chimie organique, de biochimie et autres matières ayant trait directement aux médicaments (pharmacologie, physiologie, chimie thérapeutique, ...) mais AUSSI, à l'alimentation.

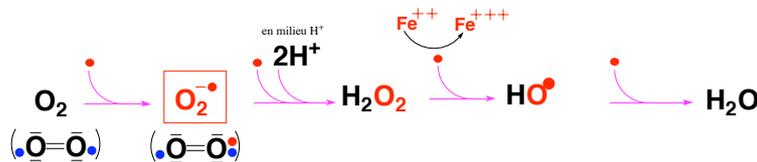
Ceci, dans le double but :

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

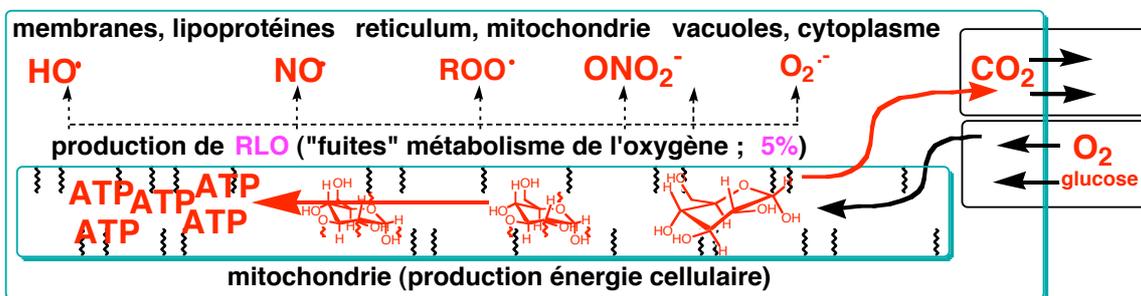
- Les radicaux libres et les « espèces oxygénées réactives » :



Configurations électroniques des différentes espèces d'oxygène.



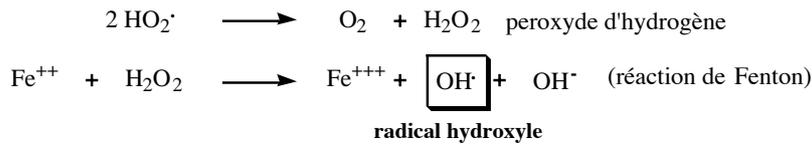
La réduction complète de l'oxygène en eau.



La cellule et les anomalies du métabolisme oxygéné

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

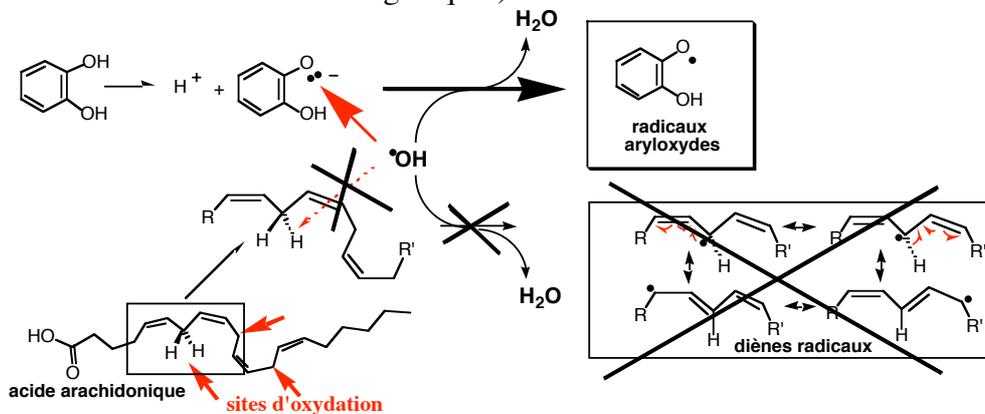
- Le radical hydroxyle, l'espèce la plus réactive :



Formation du radical hydroxyle selon la réaction de Fenton

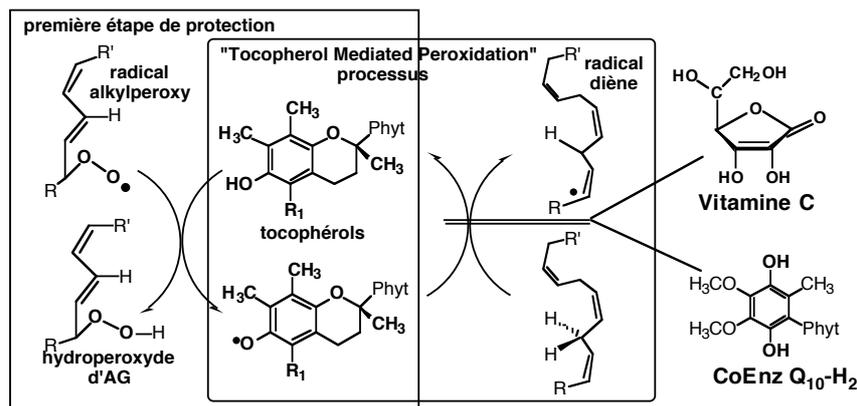
Durée de demie-vie = 10^{-9} sec. !

- Les radicaux libres oxygénés, des espèces délétères : produites dans les phagosomes, ... capables de peroxyder n'importe quelle structure organique, **en présence d'oxygène** !
- Les polyphénols sont oxydés en premier s'ils sont présents : ils exercent cette propriété essentielle de piègeurs de radicaux libres, bloquent les chaînes d'oxydation radicalaire, empêchent la formation des cytokines à partir des éicosanoïdes (ac. arachidonique) et donc toutes les réponses inflammatoires, mais aussi inhibent l'oxydation des « LDL-cholestérol » (et donc tous les mécanismes athérogéniques).



Polyphénols comme antioxydants protecteurs des acides gras polyinsaturés.

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

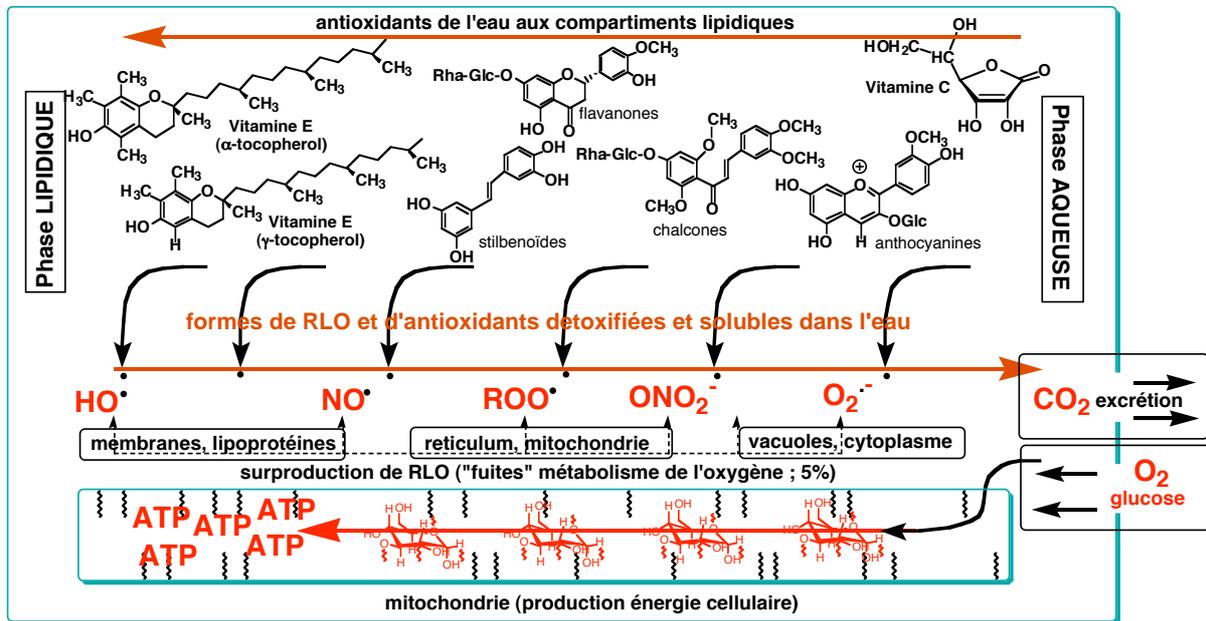


Processus de « peroxydation méditée par le tocophérol » (« TMP » process),
 en absence de Vit. C ou de Coenzyme $Q_{10}\text{-H}_2$ en phase huileuse.

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

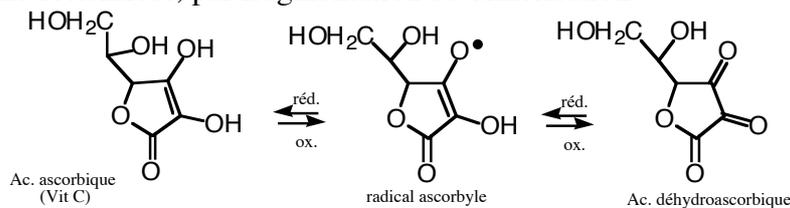
5-C-3 Les polyphénols, des « Vitamines antioxydantes » :

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



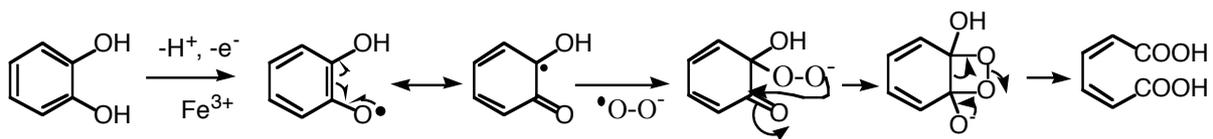
Détoxification des espèces radicalaires et oxygénées réactives par les antioxydants : les polyphénols alimentaires jouent le rôle de véritables Vitamines, « relais » transporteurs des électrons entre Vit. C dans le cytosol et Vit. E oxydée (quand elle a réduit un radical), en phase lipidique.

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

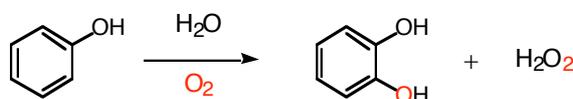


5-D- Oxydabilité du cycle aromatique :

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



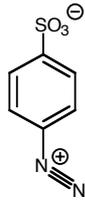
- Ou ortho-hydroxylation (**monoxygénase**) :



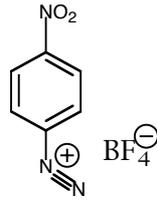
6- Mise en évidence – dosage des polyphénols :

- fluorescence
- réactions spécifiques :
 - colorées :

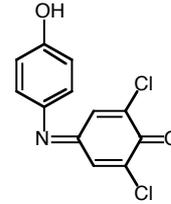
FeCl₃ , vanilline, phosphotungstate, phosphomolybdate.



p-diazoniobenzènesulfonate



tetrafluoroborate
de *p*-nitrophényldiazonium

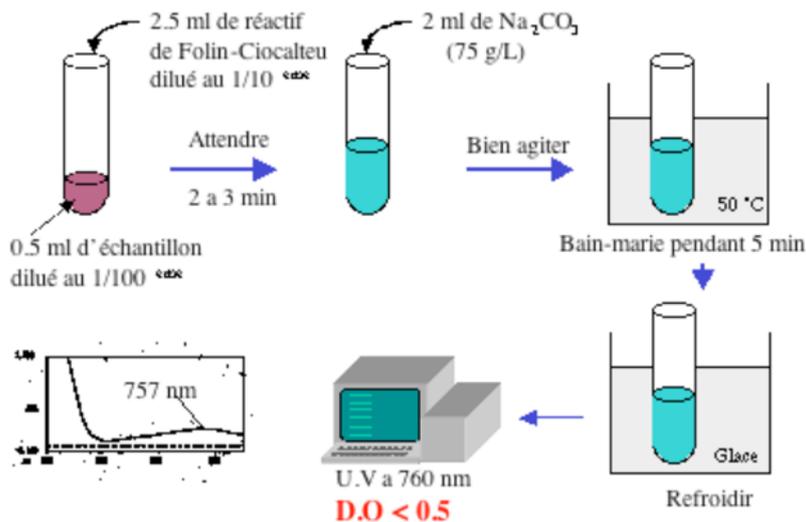


indophénate
(test de Gibbs)

• dosages :

- par précipitation de protéines : hémoglobine, "BSA" = albumine de sérum de bœuf, poudre de peau (puis pesée).
- par formation d'un composé coloré (dosage spectrophotométrique) :

Réactif de Folin Ciocalteu (constitué d'un complexe d'acide phosphotungstique H₃PW₁₂O₄₀ et d'acide phosphomolybdique H₃PMo₁₂O₄₀) est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleu-violet : dosage au spectrophotomètre à 760 nm.



Dosage des polyphénols totaux par la méthode de Folin-Ciocalteu

1- Drogues à dérivés phénoliques simples - Monographies

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

2- •L'Arbousier, *Arbutus unedo* L., Ericacées

3- •La Bruyère cendrée, *Erica cinerea* L., Ericacées



Busserole

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

Les Acides Hydroxybenzoïques

et

Hydroxycinnamiques

	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
benzoïque	H	H	H	H	cinnamique
salicylique	OH	H	H	H	<i>o</i> -coumarique
<i>p</i> -OH benzoïque	H	H	OH	H	<i>p</i> -coumarique
gentisique	OH	H	H	OH	
protocatéchique	H	OH	OH	H	caféique
vanillique	H	OCH ₃	OH	H	férulique
gallique	H	OH	OH	OH	
syringique	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	sinapique

•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) :
 - o Face supérieure vert sombre
 - o Face inférieure argentée et duveteuse
- Inflorescence : corymbe irrégulier composé de petites fleurs blanc-jaunâtre de type 5.
- Fleur : 5S **velus** + 5P + nE (20-40) + nC.
- Gynécée et Fruit : en hélice.

Drogue = **sommité fleurie** (Ph. Fse Xème éd.), **fleurs séchées** (Ph. Fse Xème 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

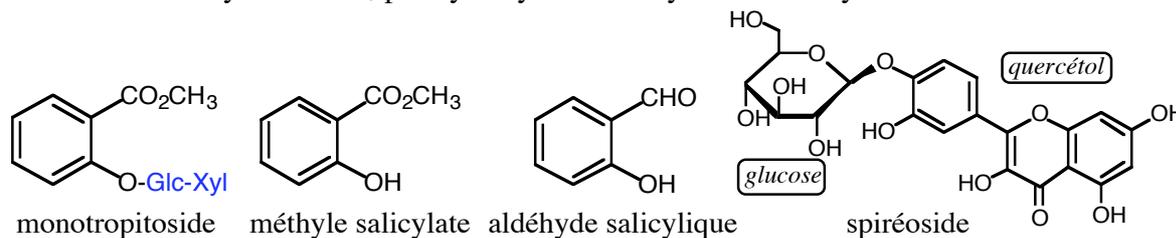
Composition chimique :

→ HE de fleurs : majoritairement aldéhyde salicylique + salicylate de méthyle.

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



Hétérosides salicylés livrent, par hydrolyse du salicylate de méthyle :



Activités/emplois : (voir théorie des « signatures », p. 6)

Voie orale :

- États fébriles/grippaux ;
- antalgique (céphalées, douleurs dentaires) ;
- 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.

Salicylate de méthyle :

- analgésique ;
- antiinflammatoire non stéroïdien ;
- antipyrétique ;
- cholérétique ;
- hypolipémiant.

•Saules, *Salix alba* L. et *S. fragilis* L., Salicacées

Nom anglais : Willow, white willow, willow bark.

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

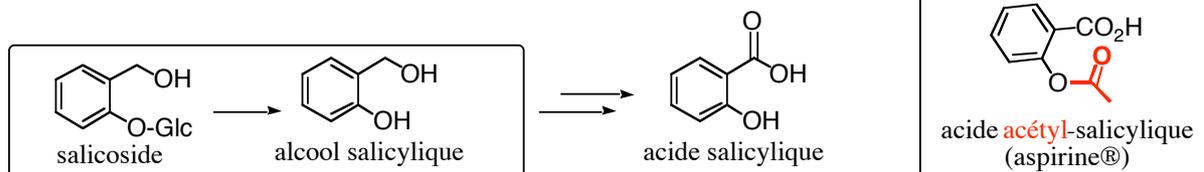
Arbres dioïques.

Drogue = Écorces de tronc (pas de monographie à la Ph. Fse).

Drogue végétale : Écorce des jeunes branches de deux ou trois ans, récoltée au printemps.

Composition chimique :

- proanthocyanidols et flavonoïdes (voir p. 87).
- 1 à 11% de glucosides de phénols et acides phénols : hétéroside de l'alcool salicylique (**salicoside**).



Usages :

Les médicaments phytothérapeutiques à base d'écorces de saule peuvent revendiquer être « traditionnellement utilisées » *per os* dans :

- états fébriles (grippaux) ;
- comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires) et également de manière topique :
- dans les douleurs articulaires mineures (voir p. 6).



Crédit photos : Courtesy Marvin Samson Center for the History of Pharmacy, University of the Sciences in Philadelphia.

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (propriétés) :

Elle diminue à doses élevées le **taux de prothrombine**.

- Action **cardiovasculaire** :

À faibles doses (50 à 150 mg/jour pour un adulte), elle **inhibe** préférentiellement la **cyclooxygénase plaquettaire** et réduit ainsi la production des thromboxanes qui favorisent l'agrégation plaquettaire tout en respectant, au moins partiellement, la cyclooxygénase endothéliale responsable de la synthèse des PGE et PGI₂ qui inhibent l'agrégation plaquettaire.

- Action **anticancéreuse** :

La majorité des études épidémiologiques montrent que l'aspirine inhibe le développement de certains cancers (cancer du colon, du poumon, du sein), mais son efficacité serait meilleure à des posologies supérieures à celles qui sont utilisées en cardiologie.

- Action **anti-inflammatoire**, **antalgique** et **antipyrétique**

L'aspirine (usages - posologies) :

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

Autres usages :

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

Aspirine (présentations) :

KARDÉGIC* Sachets 160 et 300 mg

ASPÉGIC* Sachets 100, 500 et 1000 mg, Inj

RHONAL* Cp 500 mg, ...

L'aspirine (effets indésirables, toxicité) :

Chez l'enfant : doit être évitée (l'aspirine augmente le risque de développer un syndrome de Reye).

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

Syndrome de Reye

Le syndrome de Reye est une maladie rare qui affecte surtout les enfants ou les adolescents atteints d'une maladie virale, comme la varicelle ou la grippe. On a établi un lien de causalité entre l'utilisation de l'AAS (acide acétylsalicylique ou aspirine) et l'apparition du syndrome.

Symptômes

- Persistance ou réapparition des symptômes de la maladie virale initiale;
- Changements de personnalité caractérisés par l'hyperactivité, l'agressivité, la confusion et l'anxiété;
- Vomissements ou des hauts de cœur fréquents, convulsions et délire pouvant provoquer le coma.

Mesures à prendre

Si votre enfant présente un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin ou allez à l'urgence de l'hôpital. Le syndrome de Reye est mortel dans 20 % à 30 % des cas et peut causer des dommages cérébraux permanents chez les survivants.

Parfois, le syndrome de Reye se déclare juste au moment où la personne semble se rétablir. L'utilisation de l'AAS pour traiter la maladie virale initiale est fortement liée à l'apparition du syndrome de Reye. Cependant, dans de rares cas, le syndrome apparaît sans que l'AAS n'ait été utilisée. Nous ne savons pas comment l'AAS déclenche le syndrome de Reye ni pourquoi les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en sont les principales victimes.

Que faire pour vous protéger?

Le gouvernement et les fabricants ont pris des mesures afin de renseigner la population sur le syndrome de Reye. La Loi sur les aliments et drogues oblige maintenant les fabricants à apposer, sur tous les produits en vente libre contenant de l'AAS, des mises en garde sur les dangers de l'AAS pour les enfants ou les adolescents. Ces produits ne doivent servir qu'à soulager la douleur et non la fièvre.

La Loi sur les aliments et drogues interdit de faire de la publicité en faveur de l'utilisation des produits qui contiennent de l'AAS pour les enfants ou les adolescents.

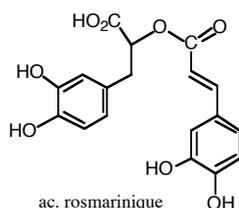
Drogues à dérivés du cinnamate - Monographies

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

Composés esters, aldéhydes, alcools, hétérosides,

• **Le Romarin, *Rosmarinus officinalis* L., Labiées**

Drogue = somité fleurie (Ph. 10^{ème} éd.), composition chimique H.E (à cinéole + bornéol), polyphénols, propriétés (cholérétique, emplois).

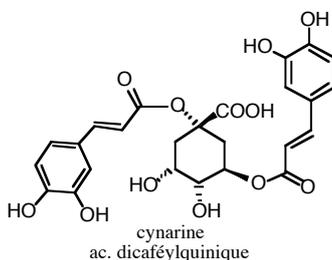


• **L'Artichaut, *Cynara scolymus* L., Composées :**

Drogue, composition chimique, propriétés, emplois.



(fleurs)



Artichaut



(bractées)

3- Les Drogues à baumes

a-Les Baumiers

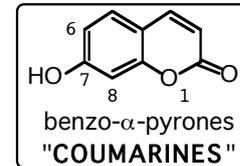
- **Le Baumier de Tolu, *Myroxylon balsamum* (L.) Harms = *M. toluiferum* H., B. et K., Fabacées**
- **Le Baumier du Pérou, *Myroxylon pereirae* (Royle) Klotzsch, Fabacées**

b-Les arbres à benjoin : "Styrax"

- **Benjoin officinal, *Styrax tonkinensis* Craib., Styracacées**
- **Storax ou "styrax liquide", *Liquidambar orientalis*, Hamamelidacées**

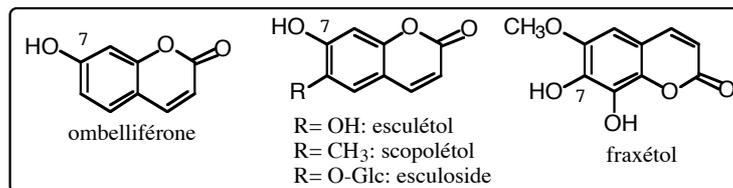
4- Les Drogues à Coumarines (benzo- α -pyrone)

A - Généralités

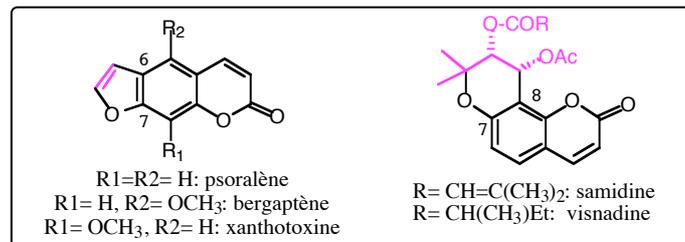


B - Structures et classification

B-1- Coumarines simples



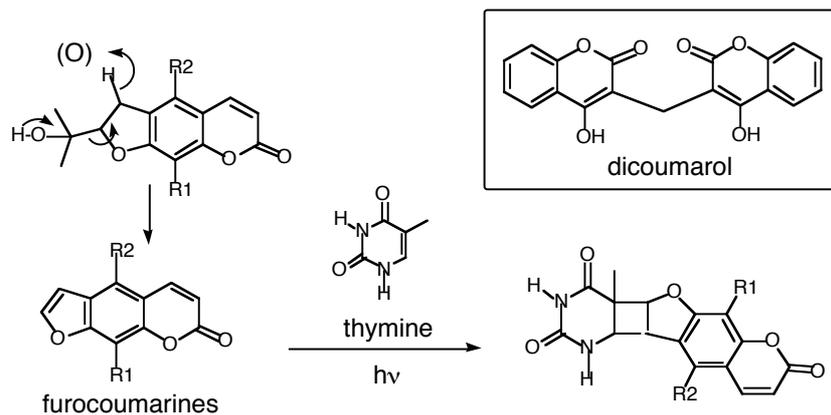
B-2- Coumarines prénylées :



B-2-A- Pyrano-coumarines

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

Furocoumarines et toxicité :



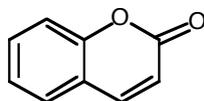
C- Propriétés Physicochimiques. Extraction

D- Caractérisation. Dosage

E- Propriétés pharmacologiques et emplois

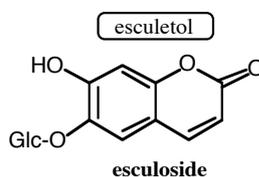
Drogues à Coumarines - Monographies

•Fève Tonka, *Dipteryx odorata* Willd. (= *Coumarouna odorata*), Légumineuses.



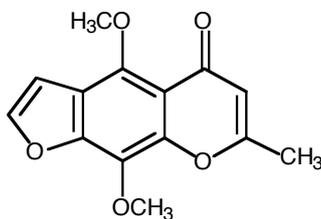
Coumarine

•Marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum*, Hippocastanacées



(Voir aussi "Drogues à saponosides", page 161)

•Khella, *Ammi visnaga* Lam., Umbellifères



khelline
(furochromone)

Drogues à "Furocoumarines photosensibilisantes" :

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

5- Les Drogues à Lignanes

A- Généralités

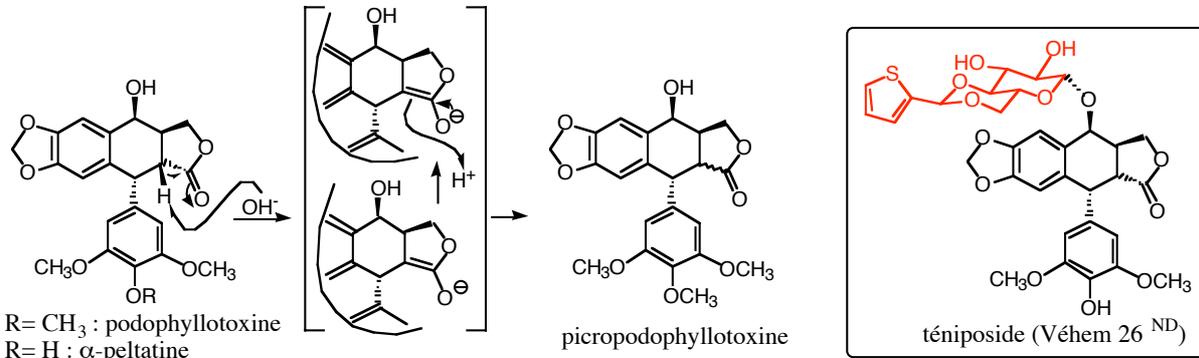
B- Biogénèse

(voir p. 52).

C- Intérêts en thérapeutique

Monographies

•La Podophylle d'Amérique, *Podophyllum peltatum* L., Berbéridacées :



CONDYLINE® : solution pour application locale ; flacon de 3,5 ml et 30 applicateurs
Remb 65% - Prix : 129,90 - Liste I
Laboratoires Yamanouchi Pharma
COMPOSITION p 100 ml = Podophyllotoxine 0,50 g

VÉHEM-SANDOZ®

téniposide

Formes et présentations : Solution injectable pour perfusion : Ampoules de 5 ml, boîte de 10.

Composition

	p amp	p boîte
Téniposide (DCI) 50 mg		500 mg

Excipients : alcool benzylique, diméthylacétamide, huile de ricin polyoxyéthylénée (Crémophor® EL), acide maléique, éthanol, anhydride carbonique.

Indications :

- Maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens. - Épanchements séreux néoplasiques de certaines tumeurs (sein, ovaire). - Tumeurs solides : particulièrement les tumeurs cérébrales et les tumeurs de la vessie.

Posologie :

En monothérapie :

- Traitement d'attaque (induction des rémissions) :

30 mg/m² /jour par cycles de 5 jours, espacés de 10 à 21 jours suivant la tolérance hématologique ; 4 à 5 cycles consécutifs.

- Traitement d'entretien (prolongation des rémissions) : 60 mg/m², un jour par semaine, pendant plusieurs mois.

En polychimiothérapie :

Véhem-Sandoz est utilisé à la dose de 50 à 100 mg/m² /jour.

Mode d'administration : Véhem-Sandoz doit être administré en perfusion IV exclusivement. Il ne doit être injecté ni par voie intra-artérielle, ni localement (plèvre, cavité péritonéale, voie intrarachidienne...). Le produit est dilué extemporanément dans 250 ml de solution glucosée isotonique à 5 % ou de sérum physiologique à 0,9 % et perfusé en 45 à 60 min, et cela quelle que soit la dose. Le temps de perfusion ne doit pas habituellement dépasser 60 minutes ; cependant la durée maximale de stabilité est de 5 heures lorsque la dilution est effectuée dans une solution isotonique glucosée et de 2 heures pour une dilution dans la solution isotonique de chlorure de sodium. Véhem-Sandoz, comme toutes les autres solutions injectables non aqueuses, doit être prélevé dans l'ampoule au moyen d'une seringue en verre. Cependant, dans la mesure où le temps de prélèvement du contenu de l'ampoule est réduit au minimum nécessaire, l'utilisation d'une seringue en verre ne s'est pas révélée indispensable au cours des études de stabilité.

Contre-indications : Granulopénie inférieure à 2 000/mm³ et (ou) thrombo cytopénie inférieure à 100000/mm³ : l'administration de Véhem-Sandoz sera différée jusqu'à restauration des réserves médullaires.

What is Hodgkin's disease?

1.1 Résumé

La maladie de Hodgkin est une maladie maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. La maladie est essentiellement évoquée devant des ganglions suspects¹. Les examens radiologiques et biologiques viennent confirmer le diagnostic et permettre de définir l'extension de la maladie, selon la classification d'Ann Arbor. Cette classification va déterminer les choix thérapeutiques.

Plus de 90% des enfants atteints d'une maladie de Hodgkin ont une évolution favorable de leur maladie sous traitement, pris en charge par une équipe d'oncologie pédiatrique rompue au traitement de la maladie de Hodgkin de l'enfant.

La radiothérapie tout d'abord utilisée seule et maintenant en association avec la chimiothérapie a transformé le pronostic de cette maladie de façon parallèle chez l'adulte et chez l'enfant. Les schémas de traitement ont pour objectif la poursuite de l'amélioration de la survie dans les quelques formes qui restent de moins bon pronostic mais surtout la désescalade thérapeutique dans les formes de pronostic favorable.

1.2 Définition La maladie de Hodgkin est une maladie maligne du système lymphatique² observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. **2 Epidémiologie de la maladie de Hodgkin** Chaque année, le nombre de nouveaux cas de maladie Hodgkin chez l'enfant de moins de 20 ans est de 12,1 par million. Elle est cependant rare chez l'enfant de moins de 15 ans (5 à 10% des cas) et reste tout à fait exceptionnelle avant l'âge de 2 ans. Ce nombre augmente avec l'âge : de moins de 1 par million chez les enfants de moins de 5 ans à 32 par million chez les adolescents entre 15 et 19 ans. Il existe une prédominance masculine qui diminue avec l'âge : avant l'âge de 7 ans, les filles sont rarement touchées alors qu'autour de la puberté, le nombre de filles et de garçons atteints tend à être similaire. Il s'agit d'une tumeur rare chez l'enfant. Elle est 5 à 10 fois moins fréquente que les lymphomes non hodgkiniens. La maladie de Hodgkin est plus fréquente chez les sujets ayant des défenses immunitaires diminuées, que ceci soit génétiquement transmis ou acquis. Bien qu'exceptionnelle, des maladies de Hodgkin « secondaires » survenant après guérison d'une leucémie aiguë ou après traitement immunosuppresseur pour une greffe d'organe, peuvent se voir. A ce jour, il n'y a ni cause, ni facteur favorisant de la maladie de Hodgkin clairement identifié. Le virus d'Epstein-Baar, virus de la mono-nucléose infectieuse, joue certainement un rôle important qui n'est cependant pas encore élucidé. **3 Diagnostic** **3.1 Signes cliniques** **3.2 Bilan de l'extension tumorale** 3.1 Signes cliniques La maladie de Hodgkin sera essentiellement évoquée devant des ganglions suspects¹ au niveau du cou. Ces ganglions peuvent longtemps être considérés comme banals ce d'autant plus qu'ils peuvent évoluer lentement et s'améliorer spontanément mais transitoirement. Des ganglions situés sous les bras ou dans le pli de l'aîne sont rarement révélateurs.

Les ganglions du médiastin³, sont le plus souvent touchés au diagnostic. Ceci est visible à la simple radiographie de thorax. On retrouve parfois un essoufflement à l'effort, une toux. De manière exceptionnelle, on observe des signes de compression qui associent un gonflement et une coloration violacée de la peau du visage et du cou et des difficultés respiratoires. Le diagnostic peut aussi être évoqué devant des signes généraux tels une fièvre, des sueurs nocturnes, une fatigue générale avec un amaigrissement. Ces signes témoignent de l'évolution de la maladie et conduisent à un bilan radiologique qui orientera le diagnostic. La maladie peut se révéler plus rarement par des signes trompeurs : une masse ganglionnaire volumineuse et palpable sous le diaphragme⁴, des complications neurologiques, comme une compression de la moelle épinière ou celle d'un gros nerf, ou un besoin inexplicable de se gratter. En résumé, trois situations différentes doivent faire évoquer une maladie de Hodgkin chez l'enfant :

1) le plus souvent, des ganglions suspects¹ dans le cou ; 2) moins fréquemment, des signes généraux ; 3) exceptionnellement, une compression liée au ganglion atteint ;

Devant cette suspicion d'atteinte tumorale ganglionnaire, on réalise une radiographie thoracique qui montrera, très souvent, l'atteinte ganglionnaire du médiastin³. Le patient sera ensuite confié à une équipe exercée à la prise en charge spécifique de ces lymphomes de l'enfant qui va mesurer l'extension tumorale et définir les facteurs pronostiques, par l'imagerie et un bilan biologique, puis mettre en route une stratégie thérapeutique adaptée.¹
Ganglions suspects : Des ganglions doivent être considérés comme suspects lorsqu'ils sont présents pendant plus de temps que ne le voudrait une infection, traînants, avec une tendance à s'étendre, surtout chez l'adolescent. Les ganglions cervicaux de la base du cou, a fortiori situés au-dessus de la clavicule ou sous les

*bras, gros, durs, indolores, qui ne se normalisent pas sous traitement anti-infectieux font partie de ce tableau.*²
*Système lymphatique : Système de drainage et de filtrage de certaines substances qui doivent être éliminées par l'organisme par des canaux spécifiques : les canaux lymphatiques . Ces canaux, différents du système sanguin, passent par les ganglions lymphatiques.*³
*Médiastin : Région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions.*⁴
Diaphragme : Muscle puissant qui sépare la cage thoracique de l'abdomen et qui joue un rôle majeur dans la respiration.^{3,2}

Quels que soient les signes présentés initialement par l'enfant, l'extension de la maladie conditionne le choix du traitement et doit donc être soigneusement appréciée. Le bilan de l'extension tumorale, une fois réalisé, va permettre de donner une classification de la maladie, réalisée selon celle d'Ann Arbor en 1971. Selon cette classification, on mettra en place une stratégie thérapeutique adaptée. La classification d'Ann Arbor prend en compte :

- l'extension de la maladie (en constituant des stades de I à IV)
- les signes généraux (classification A ou B)
- l'éventuelle extension aux organes de voisinage (définissant une classe de I à III)

Actuellement la classification histologique¹ parfois réalisée, n'a plus d'influence sur le traitement à choisir.

Classification d'Ann Arbor

Interrogatoire et examen clinique L'interrogatoire recherche des signes généraux d'évolutivité : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, qui sont des indicateurs de l'importance de la maladie. L'examen clinique précise les zones ganglionnaires atteintes, la taille du foie et de la rate. Si des ganglions sont suspects, il est important de vérifier s'ils comportent des cellules tumorales ou non. On réalise alors un prélèvement de cellules ou une biopsie. Certaines atteintes sont rares chez l'enfant et demandent à être confirmées, comme une atteinte des ganglions axillaires (< 15% des cas), iliaques (< 10% des cas) ou inguinaux (< 10% des cas). L'atteinte du cavum² est exceptionnelle (< 1% des cas) et seule une biopsie permet de la différencier d'une simple augmentation de volume des végétations.

¹ *Classification histologique des maladies de Hodgkin : La classification de Rye comprend 4 types cellulaires : Prédominance lymphocytaire, Cellularité mixte, Déplétion lymphocytaire et Sclérose nodulaire. Ce dernier type est de loin le plus fréquent chez l'enfant (70% des cas).*² *Cavum : Partie de la gorge située en arrière des narines.*³ *Diaphragme : Muscle puissant qui sépare la cage thoracique de l'abdomen et qui joue un rôle majeur dans la respiration.*

Radiographies thoraciques standards, scanner thoracique Ces examens vont permettre de rechercher une extension de la maladie, au-dessus du diaphragme¹. Le scanner explore les ganglions du médiastin², les poumons, les enveloppes pulmonaires (plèvre) et cardiaques (péricarde). Il peut révéler des atteintes passées inaperçues sur un simple cliché du thorax et visualise au mieux les extensions possibles au niveau des coupes du diaphragme¹. L'atteinte pulmonaire peut être évidente sur une simple radiographie quand il existe des images sphériques disséminées, contiguës à une atteinte ganglionnaire médiastinale. Elle est parfois suspectée devant une image sphérique unique ou multiple de moins d'un centimètre. On doit alors confirmer le diagnostic par biopsie de l'une de ces masses sphériques. Dans l'état actuel des connaissances, il n'apparaît pas nécessaire de remplacer le scanner par une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Scintigraphie au Gallium Le rôle de la scintigraphie au gallium dans le bilan initial de la maladie de Hodgkin n'est actuellement pas totalement validé. Afin d'étudier le thorax, elle permettrait d'identifier les tumeurs qui ne captent pas le produit opaque administré lors d'un scanner. Dans l'exploration de toute la zone située sous le diaphragme¹, cet examen apporte peu de renseignements. Par contre la scintigraphie au gallium pourra être une aide à l'évaluation de la réponse au traitement, en particulier dans la surveillance d'une masse médiastinale² restante.

Echographie et Scanner abdominal et pelvien Ces examens sont complémentaires et seront réalisés de manière couplée. Ils ont pour objectif la recherche d'une extension de la maladie de Hodgkin sous le diaphragme¹. Grâce à ces examens on explore l'ensemble des ganglions abdominaux. Dans le même temps, on étudie la taille et l'aspect du foie et de la rate, à la recherche de zones tumorales. Lorsqu'il n'y a qu'une augmentation isolée du foie, sans anomalie à l'imagerie, on discute de la nécessité éventuelle de réaliser une biopsie. Par contre lorsqu'il y a des images arrondies, hypoéchogènes à l'échographie, associés à une atteinte des ganglions au niveau du foie ou de la rate il est nécessaire de réaliser une biopsie. Dans la très grande majorité des cas, ces deux examens, réalisés par des radiologues expérimentés, sont considérés comme suffisants pour explorer la région située sous le diaphragme¹. Ils seront aussi réalisés lors du suivi thérapeutique. L'échographie servira à suivre l'évolution d'anomalies, initialement visualisés par les deux examens. Le scanner permet de faire

le point de manière périodique.

Tomographie d'émission de positrons (Pet-Scanner) Le Pet-scanner utilise le fluorodéoxyglucose marqué au Fluor 18 (18F-FDG), traceur qui se fixe lors d'une augmentation locale de consommation de glucose. Comparé à la scintigraphie au gallium, le Pet-scanner possède une meilleure résolution spatiale, un meilleur contraste et rencontre moins d'artéfacts intestinaux. Il participe au diagnostic de l'extension de la maladie et permet l'authentification d'une atteinte douteuse. Il s'agit cependant d'un examen d'utilisation récente dans ce domaine. Sa reproductibilité et l'analyse de la sensibilité et de la spécificité de cet examen est encore en cours d'évaluation.

Biopsie médullaire Pour les enfants ayant une maladie étendue (de stade III ou IV ou avec des signes généraux) on va rechercher une atteinte de la moelle par une biopsie médullaire. L'atteinte de la moelle osseuse est le plus souvent localisée, rarement massive. L'examen des cellules de la moelle permet de retrouver les cellules dites de Reed-Sternberg, à la base du diagnostic de la maladie. Comme l'atteinte osseuse, cette atteinte médullaire est d'autant plus rare qu'il n'existe pas de signes généraux et que l'extension de la maladie est limitée.

Scintigraphie au Technetium et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) La scintigraphie au Technetium à la recherche d'une atteinte osseuse n'est indiquée que devant une forme étendue ou qui s'accompagne de signes généraux ou de signes évoquant une compression douloureuse et/ou neurologique. L'IRM peut aussi contribuer à identifier une atteinte osseuse ou épидurale³ ou à détecter une atteinte de la moelle épinière.

Bilan biologique Le bilan biologique doit comporter une numération des cellules sanguines qui peut montrer une augmentation des globules blancs, en particulier des globules blancs dits éosinophiles, une diminution des lymphocytes et des plaquettes. La présence d'une anémie peut être le signe d'une atteinte de la moelle osseuse mais peut aussi s'observer en cas d'augmentation importante du volume de la rate. La vitesse de sédimentation est d'autant plus élevée qu'il existe une extension de la maladie et des signes généraux d'évolution.

¹ *Diaphragme* : Muscle puissant qui sépare la cage thoracique de l'abdomen et qui joue un rôle majeur dans la respiration. ² *Médiastin* : Région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions. ³ *Espace épидural* : Zone délimitée par les parois du canal rachidien et la membrane qui enveloppe la moelle épinière.

4 Stratégie thérapeutique

Le pronostic de la maladie de Hodgkin est globalement très bon avec une survie globale à 5 ans des enfants et adultes de moins de 20 ans de 91%. Ceci est le résultat d'une évolution de la stratégie thérapeutique vers une chimiothérapie prépondérante et sur mesure, associée à une radiothérapie réservée aux masses ganglionnaires volumineuses. Les progrès réalisés permettent d'améliorer la survie dans les quelques formes qui demeurent sévères et de diminuer la lourdeur des traitements.

[4.1 Traitement des formes localisées](#) [4.2 Traitement des maladies de Hodgkin de stade III](#) [4.3 Traitement des maladies de Hodgkin de stade IV](#) [4.4 Traitement des formes à la chimiothérapie initiale et des rechutes](#)

4.1 Traitement des formes localisées

Les formes localisées de la maladie (stades I-II, de la classification d'Ann Arbor) ont un pronostic vital excellent et l'enjeu des traitements est de diminuer le poids du traitement sans compromettre la survie.

Le traitement s'adapte à la réponse du patient :

On commence le traitement par 4 cures de VBVP (Vinblastine, Bléomycine et VP16). Sur la mesure initiale du médiastin, sur deux ou trois dimensions, on évalue le pourcentage de diminution de surface ou de volume. Si la réponse est supérieure à 70%, on irradie les territoires initialement envahis à la dose de 20 grays. Dans le cas contraire, on intensifie la chimiothérapie avec deux cures d'OPPA (Oncovin, Procarbazine, Prednisone, Adriamycine). A l'issue de ces deux cures, et selon la réponse (> ou <70%), on décide de la dose de la radiothérapie : 20 grays pour les bons répondeurs et 40 grays pour les mauvais répondeurs. Avec cette stratégie thérapeutique, on évite l'administration d'agents de chimiothérapie plus toxiques à une grande majorité de patients (environ 85%). La survie globale est de 97,5% et la survie sans récidence de 91%. **Cette survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.**

4.2 Traitement des maladies de Hodgkin de stade III

Le traitement des patients ayant une maladie de Hodgkin de stade III (atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme) comprend deux cures de MOPP¹ et 2 cures d'ABVP². Lorsque la réponse est satisfaisante,

l'irradiation post-chimiothérapie est de 20 grays. Dans le cas contraire, elle est de 40 grays.

Avec ce traitement la survie des patients à 5 ans est de 95% et la survie sans récurrence est de 86%.

Là aussi, la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

Sur l'ensemble des patients ayant une maladie de Hodgkin au stade III, le seul facteur pronostique identifié est l'existence d'une atteinte des viscères de proximité (stade III E). Les signes généraux d'évolutivité présents chez un tiers des patients (stades A ou B) n'ont pas d'impact sur la survie. Pour les stades III sans atteinte des viscères de proximité, 4 cures de chimiothérapie et une irradiation ganglionnaire à 20 grays est un traitement efficace et court avec un risque de toxicité à long terme probablement minime. Les formes avec une atteinte des viscères de proximité (stade III E) doivent être traitées plus intensément, c'est à dire comme les stades IV.

4.3 Traitement des maladies de Hodgkin de stade IV

Les stades IV de l'enfant partagent la gravité des stades IV de l'adulte. Aujourd'hui, le traitement comprend une chimiothérapie de type MOPP¹, associée à de l'adriamycine. L'irradiation complémentaire des viscères atteints est à discuter au cas par cas. La survie sans récurrence est de 81% et la survie globale, de 94%. Là encore, la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

4.4 Traitement des formes à la chimiothérapie initiale et des rechutes

Quelle que soit la chimiothérapie initiale utilisée, un très petit nombre de patients ne répondent pas à ce traitement. Cette résistance initiale s'observe habituellement dans les formes étendues, de stades III ou IV. Ces formes rencontrées chez l'enfant sont communes à celles de l'adulte et leur prise en charge est similaire dans ces deux groupes d'âge. Les aspects à considérer sont : la précocité de la rechute par rapport au moment du diagnostic, l'importance du traitement déjà administré et la survenue d'une rechute dans une région qui a déjà reçu de la radiothérapie. Ces rechutes seront traitées par le renforcement du traitement initial. Ces rechutes sont actuellement des indications à une intensification de la chimiothérapie associée à une greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Les résultats observés chez l'enfant sont similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

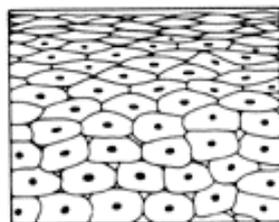
5 Guérison et suivi Le suivi thérapeutique va comprendre, pendant les deux premières années, la recherche, bien que rare, d'une éventuelle récurrence. La surveillance ultérieure comprend la recherche d'une atteinte de la thyroïde, liée à une irradiation cervicale, d'une atteinte cardiaque ou pulmonaire liée à la chimiothérapie. Bien qu'exceptionnelle, une seconde tumeur, solide ou hématopoïétique, doit être recherchée.

¹ MOPP : Chimiothérapie qui comprend méchloréthamine/caryolysine, oncovin, procarbazine et prednisone.²

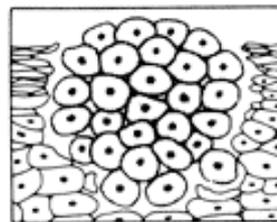
ABVP : Chimiothérapie qui comprend adriamycine, bléomycine, vinblastine et prednisone.

La maladie de Hodgkin

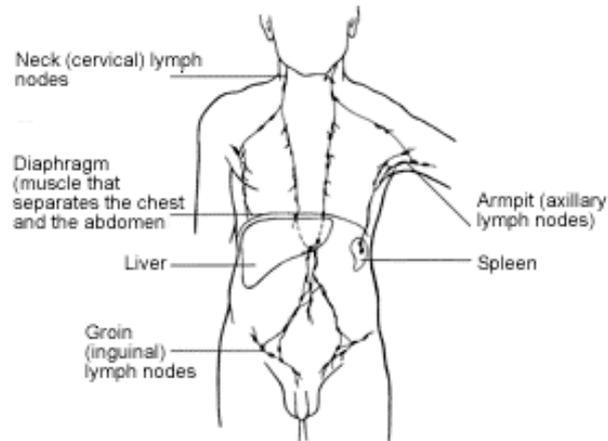
© Institut Gustave-Roussy, novembre 2003



Normal cells



Cells forming a tumour



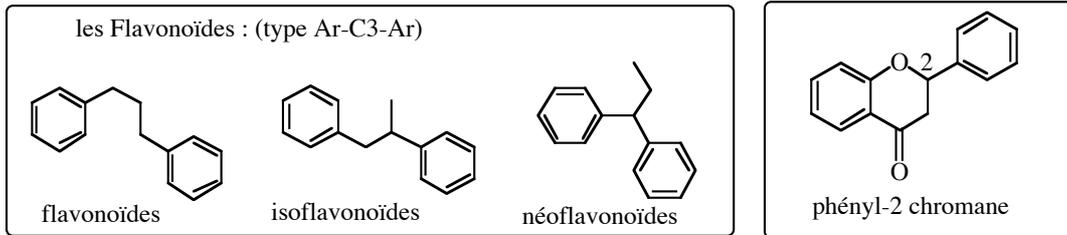
Reed-Sternberg cell is found in Hodgkin's disease.

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

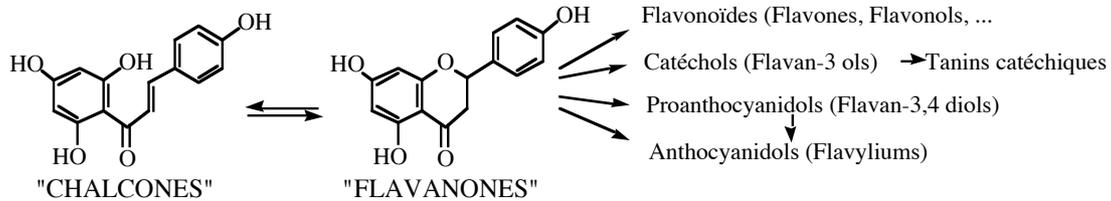
6 - Drogues à composés polyphénols mixtes (cinnamate-acétate)

1- Généralités - définitions

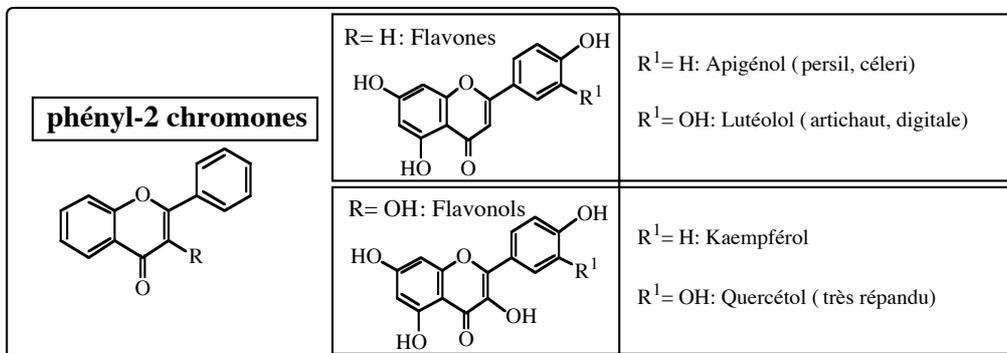
Drogues à FLAVONOÏDES (au sens large) : dérivés du noyau phényl-2 chromane



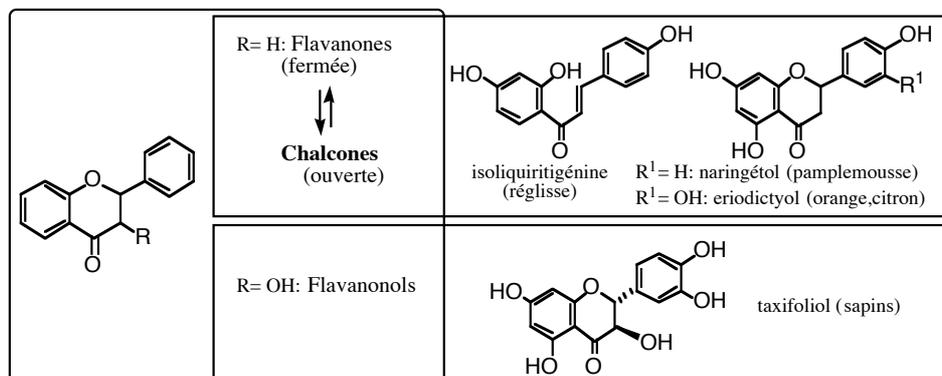
• les différents noyaux (au départ des chalcones) : selon leur degré d'oxydation.



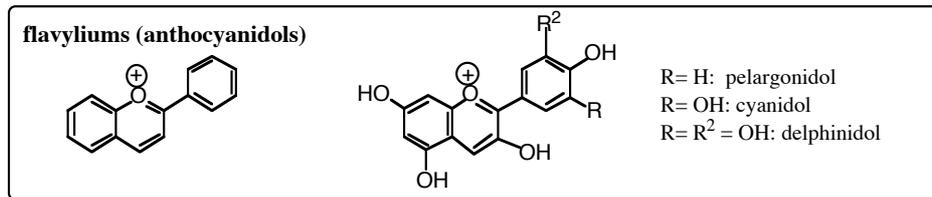
- flavonols, flavones :



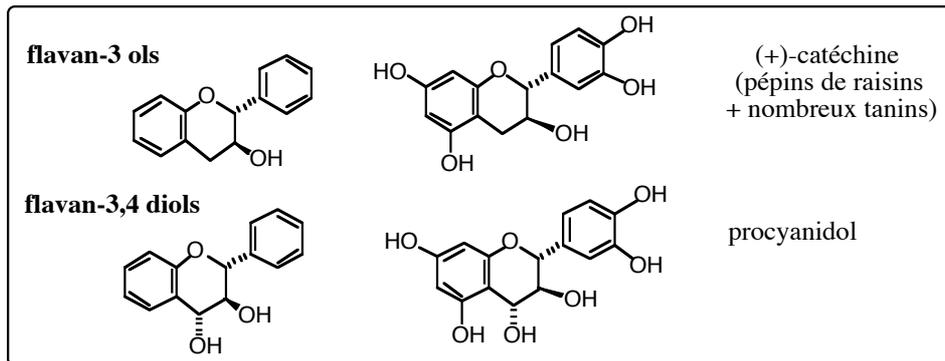
Flavanonols, flavanones et chalcones :



- **flavylium** = anthocyanes :



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



2- Répartition, rôle des flavonoïdes

3- Structure chimique des flavonoïdes:

- génines, - hétérosides (O et C-hétérosides)

4- Caractères physicochimiques, extraction, caractérisation, dosage

Voir généralités, p. 54

5- Propriétés physiologiques

6- Emplois

En pharmacie, voir les monographies, p. suivantes.

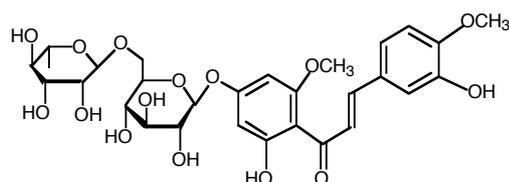
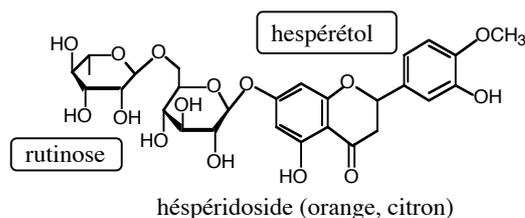
Drogues à flavonoïdes - Monographies

1- Les Drogues à citroflavonoïdes :

* Citron, Pamplemousse, Oranges, *Citrus sp.*, Rutacées.

Hétérosides de flavanones :

- **hespéridoside** :



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

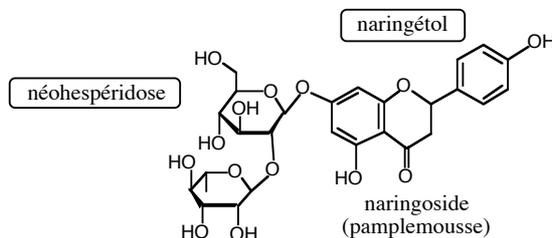
Liste des médicaments contenant la substance : Hespéridine

DAFLON 500 mg cp pelliculé
DAFLON 375 mg cp enrobé

Liste des médicaments contenant la substance : Hespéridine

méthyl chalcone VIDAL 2003
CIRKAN cp pelliculé
CYCLO 3 FORT gé
CYCLO 3 FORT sol buv
GEL A L'ACETOTARTRATE D'ALUMINE DEFRESNE gel p appl cutanée

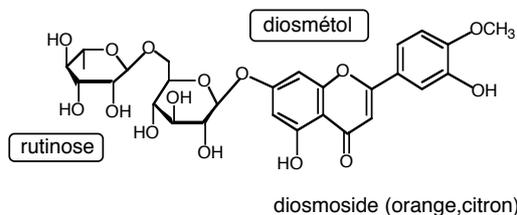
- **naringoside** (naringine) : 7-*O*-néohespéridosylnaringétole :



CYCLOREL gé
l 50 mg : 60

Hétérosides de flavones :

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



Liste des médicaments contenant la substance : Diosmine

DAFLON 500 mg cp pelliculé
DAFLON 375 mg cp enrobé
DIO 300 mg cp
DIO 600 mg cp dispersible
DIOSMIL 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE ARROW 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE ARROW 600 mg cp pelliculé

DIOSMINE BAYER 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE BIOGARAN 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE BIOGARAN 600 mg cp pelliculé
DIOSMINE EG 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE EG 600 mg cp pelliculé
DIOSMINE EG 600 mg pdre p susp buv en sach-dose
DIOSMINE G GAM 300 mg cp pelliculé

DIOSMINE G GAM 600 mg cp pelliculé
DIOSMINE GNR 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE GNR 600 mg cp pelliculé
DIOSMINE MERCK 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE MERCK 600 mg cp
DIOSMINE MERCK 600 mg pdre p susp buv en sach-dose
DIOSMINE QUALIMED 600 mg cp pelliculé
DIOSMINE RATIOPHARM 300 mg cp
DIOSMINE RATIOPHARM 600 mg cp pelliculé
DIOSMINE RPG 300 mg cp pelliculé
DIOSMINE RPG 600 mg cp pelliculé
DIOSMINE TEVA 600 mg cp pelliculé
DIOVENOR 300 mg cp pelliculé
DIOVENOR 600 mg cp pelliculé

DIOVENOR 600 mg pdre p susp buv
ENDIUM 300 mg pdre p sol buv
ENDIUM 600 mg cp pelliculé
FLEBOSMIL 300 mg cp
FLEBOSMIL 300 mg pdre p susp buv
FLEBOSMIL 600 mg cp enrobé
MEDIVEINE 300 mg cp
MEDIVEINE 600 mg cp séc
MEDIVEINE 600 mg pdre p susp buv
PREPARATION H VEINOTONIC 300 mg cp
VEINEVA 600 mg cp
VENIRENE 300 mg cp pelliculé
VENIRENE 600 mg cp pelliculé

2- Les Drogues à rutoside :

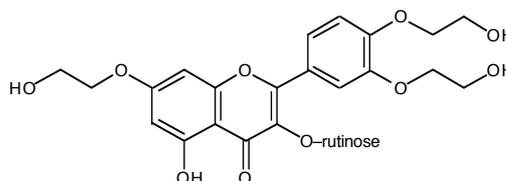
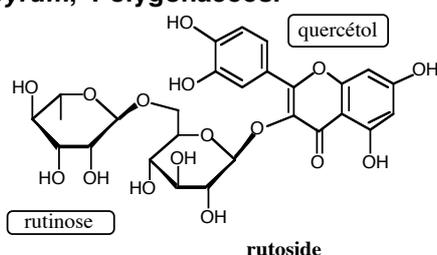
rutoside = rutine : 3-*O*-rhamnoglucoside de quercétol = 3-*O*-rutinosylquercétol

* **Rue, *Ruta graveolens*, Rutacées.**

* **Sophora, *Sophora japonica* L., Fabacées.**

* **Eucalyptus, *Eucalyptus macrorrhyncha* F. Muell., Myrtacées.**

Sarrasin, *Fagopyrum esculentum* Moench., *F. tataricum* (L.) Gaertn., *Polygonum fagopyrum*, Polygonacées.



rutine

Liste des médicaments contenant la substance : rutine

ESBERIVEN FORT cp enrobé : 30
ESBERIVEN FORT sol buv : 20 amp 4 ml
EX'AIL VITAMINE P cp enrobé Ad : 60
OPHTADIL sol buv en ampoule: 20x5 ml
RELVENE crème 2 % : tube 60 g
RELVENE pdre p sol buv 1 000 mg : 20 sach-dose

VELITEN cp enrobé : 30
VIDEO collyre : fl 10 ml
VINCARUTINE gé : 45
VITA 3 collyre : fl 10 ml
VITARUTINE collyre : fl 10 ml

Troxérutine

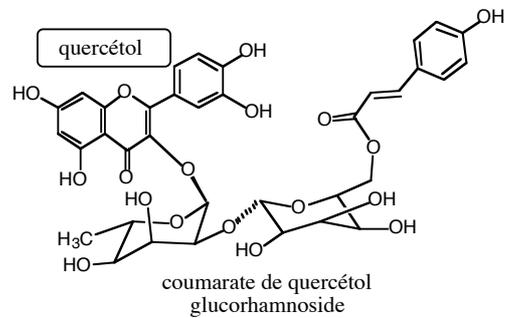
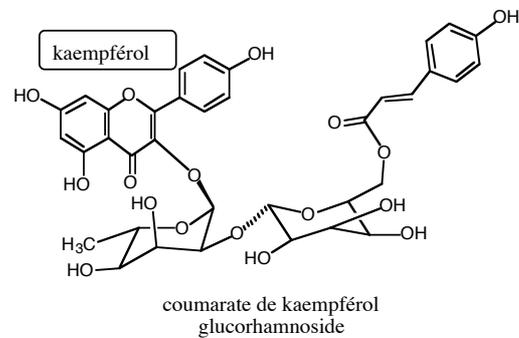
Liste des médicaments contenant la substance : Troxérutine

GINKOR FORT gé
GINKOR FORT pdre p sol buv en sach
GINKOR gel p appl locale
RHEOBRAAL gé
RHEOFLUX 3,5 g pdre p sol buv
RHEOFLUX 3,5 g/7 ml sol buv
RUTOVINCINE cp enrobé
TROXERUTINE ARROW 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE BIOGARAN 3,5 g pdre p sol buv

TROXERUTINE EG 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE G GAM 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE GNR 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE MAZAL 3,5 g pdre p sol buv
TROXERUTINE MAZAL 3,5 g/7 ml sol buv
TROXERUTINE QUALIMED 3,5 g pdre p sol buv
VEINAMITOL 3,5 g pdre p sol buv
VEINAMITOL 3,5 g/7 ml sol buv
VIVENE cp enrobé à double noyau

3-Autres Drogues à Flavonoïdes au sens strict :

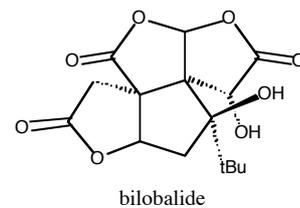
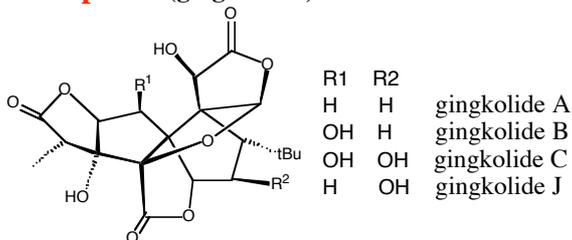
* **Ginkgo, *Ginkgo biloba*, Ginkgoacées**



Des **diterpènes** (ginkgolides)

et

sesquiterpènes (bilobalides):

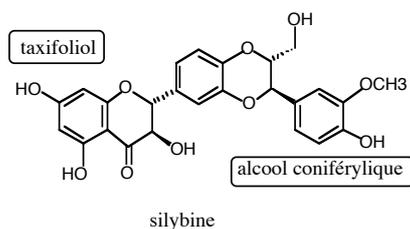


Liste des médicaments contenant la substance : Ginkgo biloba

GINKOGINK 40 mg/ml sol buv
GINKOGINK 40 mg/ml sol buv en fl pressurisé
GINKOR FORT gé
GINKOR FORT pdre p sol buv en sach

GINKOR gel p appl locale
TANAKAN 40 mg cp enrobé
TANAKAN 40 mg/ml sol buv
TRAMISAL 40 mg/ml sol buv

* Chardon-Marie, *Silybum marianum*, Composées.



Chardon-Marie (capitule)

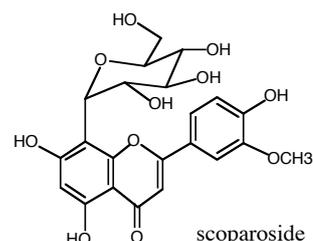
Chardon-Marie (graines)

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

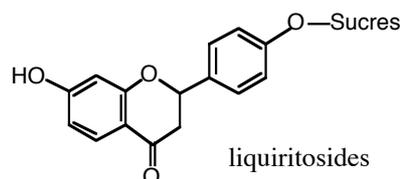
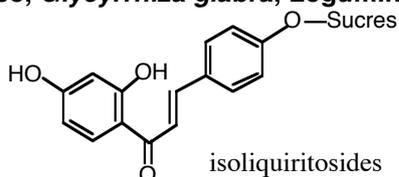
ARKOGELULES CHARDON MARIE gél
LEGALON 70 mg cp enrobé

* Genêt à balai, *Sarothamnus scoparius*, Légumineuses.

Scoparoside (voir plus loin « drogues à alcaloïdes quinolizidiniques »)



* Réglisse, *Glycyrrhiza glabra*, Légumineuses.



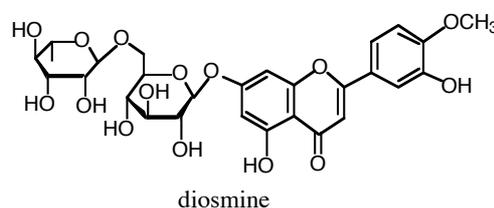
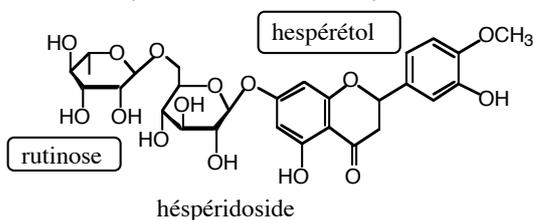
(voir aussi "Drogues à saponosides triterpéniques", page 161)

Liste des médicaments contenant la substance : Réglisse

ALMA 2 mg pâte à mâcher
BEDELIX pdre p susp buv et rectale
BLACKOIDS DU DOCTEUR MEUR pastille
BOLDOFLORINE tisane en sach-dose
BOLDOFLORINE tisane en vrac
BORIBEL TISANE N° 2 PECTORALE tisane en sach-dose
CARBOPHOS 400 mg cp à croquer
CARENCYL caps
DEBRUMYL sol buv
DRILL MIEL ROSAT pastille
GASTROPULGITE pdre p susp buv

MEDIFLOR CONTRE LA CONSTIPATION
PASSAGERE N° 7 tisane
MEDIFLOR HEPATIQUE N° 5 tisane en sach-dose
MEDIFLOR PECTORALE D'ALSACE N° 8 tisane en sach-dose
PATES PECTORALES REGLISSE BOIRON pâte à sucer
PNEUMOREL 0,2 % sirop
REGLISSE SAMBUCUS BOIRON pâte à sucer
TISANE CISBEY tisane en sachet
TISANE PROVENCALE N° 2 tisane en sach

* Buchu, *Barosma betulina*, *B. crenulata*, Rutacées.



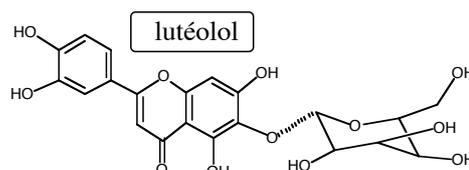
Liste des médicaments contenant la substance : Buchu (diurétique)

BORIPHARM GRANULES N° 42 granules
PHYTEMAG gél
UROPHYTUM gél

* Lespedeza, *Lespedeza capitata*, Légumineuses.

Lespécapitoside :

Liste des médicaments contenant la substance : Lespedeza capitata (diurétique)
LESPENEPHYRYL sol buv



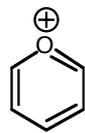
7- Drogues à Anthocyanes - Monographies

1-Généralités :

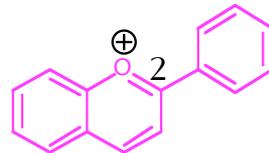
- définition, rôle
- état naturel.

2-Structure chimique des anthocyanes : "hétérosides"

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

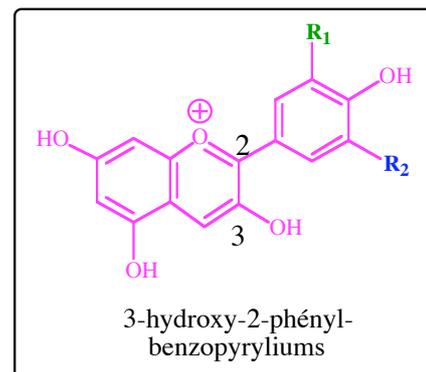


ion pyrylium



ion "flavylium"
(2-phényl-benzopyrylium)

	R ¹	R ²
pelargonidol	H	H
cyanidol	OH	H
delphinidol	OH	OH
péonidol	OCH ₃	H
pétunidol	OCH ₃	OH
malvidol	OCH ₃	OCH ₃

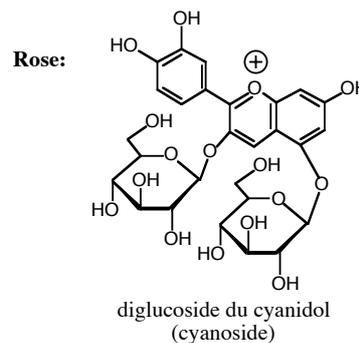
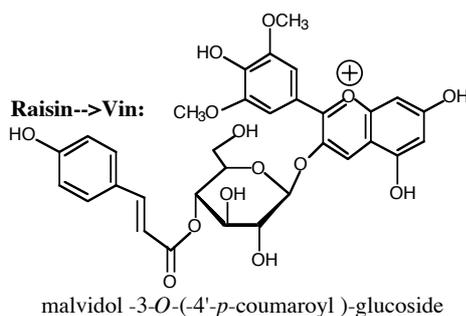


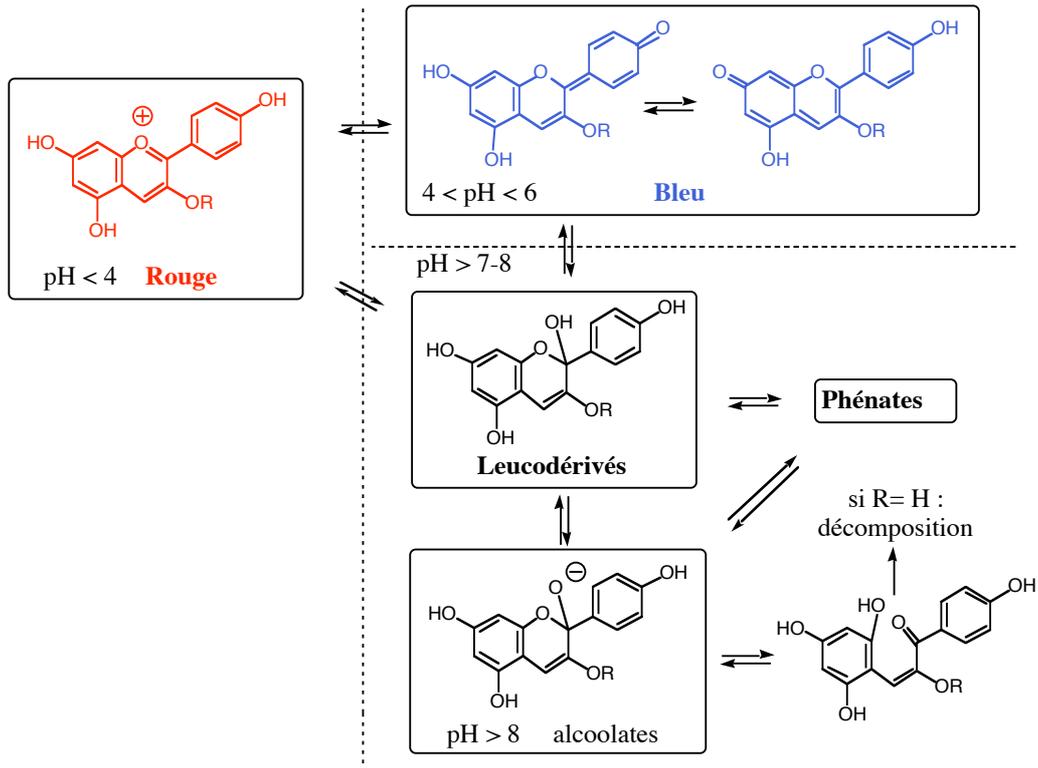
- O-hétérosides : Glc, Xyl, Rha, Gal ou biose ou triose

3-Caractères physicochimiques :

extraction, caractérisation, coloration, réactivité chimique, dosage.

ex :





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

4-Biogenèse :

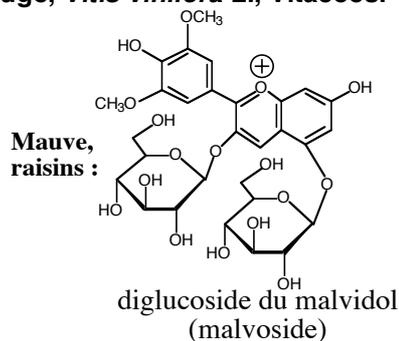
Voir p. 53 et généralités sur le noyau flavylum p. 78.

5-Propriétés physiologiques et emplois.

Drogues à Anthocyanes - Monographies



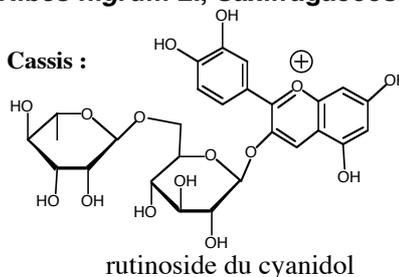
1- Vigne rouge, *Vitis vinifera* L., Vitacées.



Médicaments Antihémorroïdaire Vasculoprotecteur et veinotonique

ARKOGELULES VIGNE ROUGE GEL
ELUSANES VIGNE ROUGE GEL
VIGNE ROUGE BOIRON GEL

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

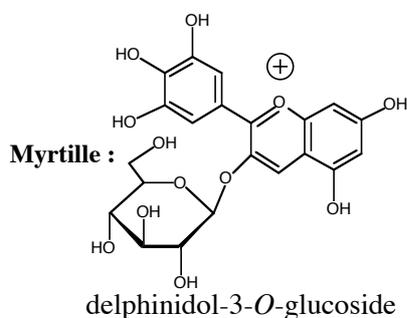


Liste des médicaments contenant la substance : Cassis

ARKOGELULES CASSIS gél
ARKOPHYTUM gél
ARTHROFLORINE tisane en sach-dose
BORIBEL TISANE N° 1 DOULEURS ARTICULAIRES tisane
CASSIS BOIRON gél
DIURESANE tisane
DRAINACTIL sol buv
ELUSANES CASSIS gél
EXTRAIT AQUEUX DE CASSIS SUPER DIET sol buv
MEDIFLOR ANTIRHUMATISMALE N° 2 tisane en sach-dose
MEDIFLOR N° 11 DRAINEUR RENAL ET DIGESTIF sol buv
MINCIFIT sol buv arôme pêche-abricot
MINCIFIT sol buv goût cassis

MINCIFIT sol buv goût mangue
MINCIFIT TISANE MINCEUR tisane
RUMAFIT sol buv
SANTANE 01 MINCEUR tisane
SANTANE A4 tisane en sach-dose
SANTANE A4 tisane en vrac
SANTANE O1 tisane en vrac
SANTANE R8 tisane en sach-dose
SANTANE R8 tisane en vrac
TISANE PROVENCEALE N° 6 tisane en sach
UROTISAN tisane en sach-dose
VEINOBIASE cp efferv
YERBATONA tisane

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



Myrtille

8- Drogues à Tanins condensés et hydrolysables

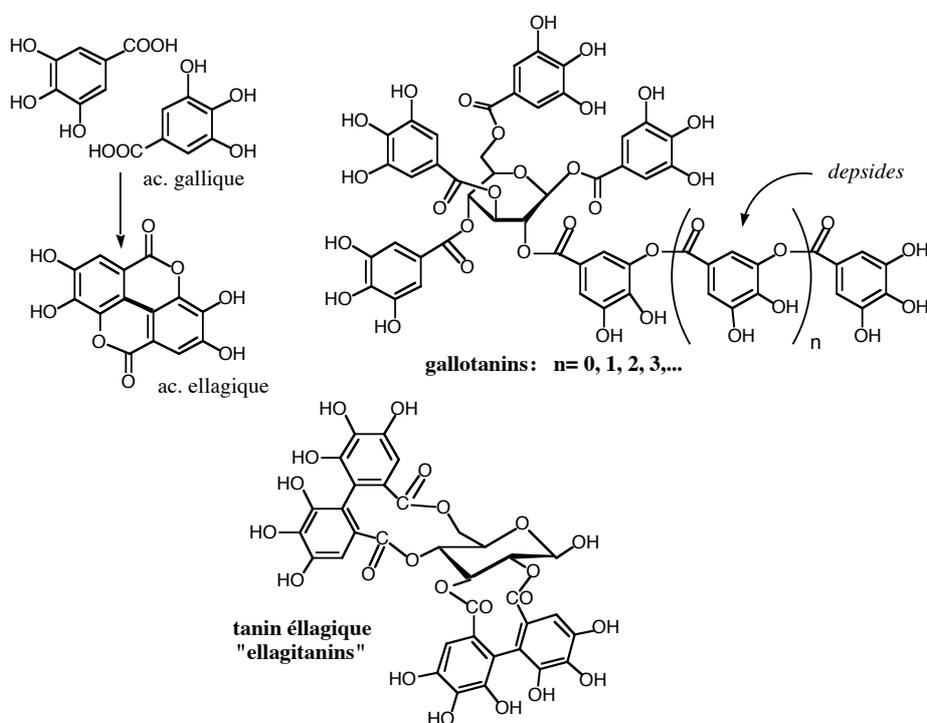
1- Généralités - définitions

2- Etat naturel :

Cupulifères, Légumineuses, Rubiacées, Hamamélidacées

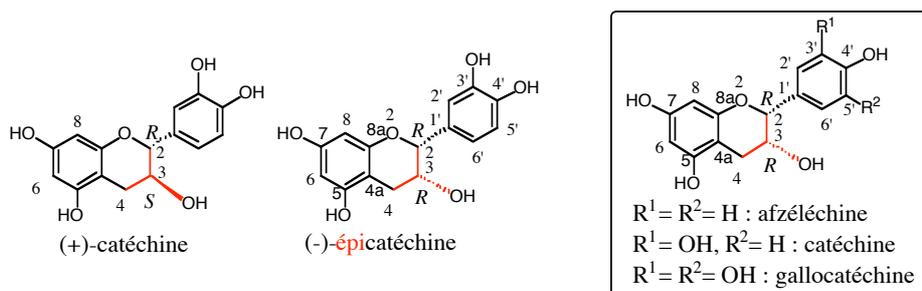
3- Structure chimique et nomenclature des tanins :

3-1 tanins hydrolysables



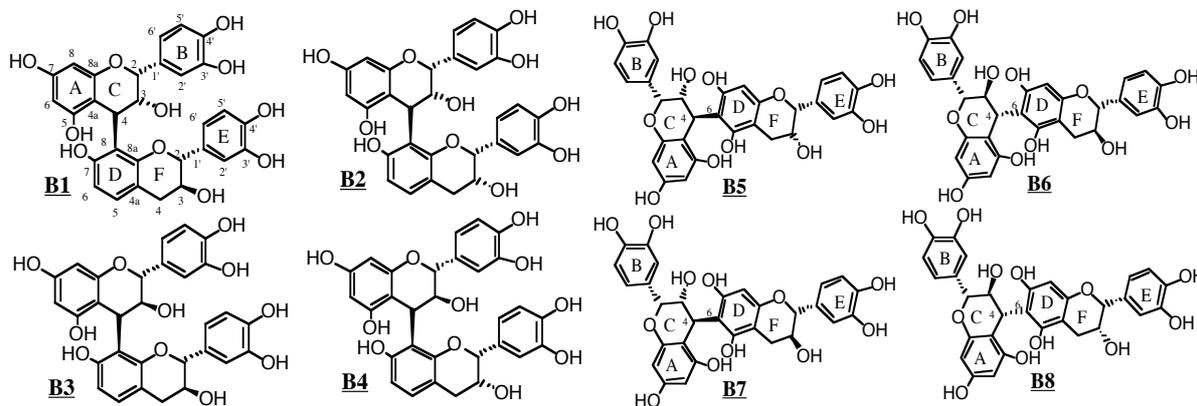
Esters des acides gallique et ellagique

3-2 tanins condensés "catéchiques" ou "procyanidoliques" :



Les monomères

Les principaux dimères :



Procyanidines à liaison C4-C8

Procyanidines à liaison C4-C6

Les 8 dimères issus de la (+)-catéchine et la (-)-épicatéchine

4- Biogenèse :

Voir origine des noyaux « flavonoïdiques » au sens large, p. 53.

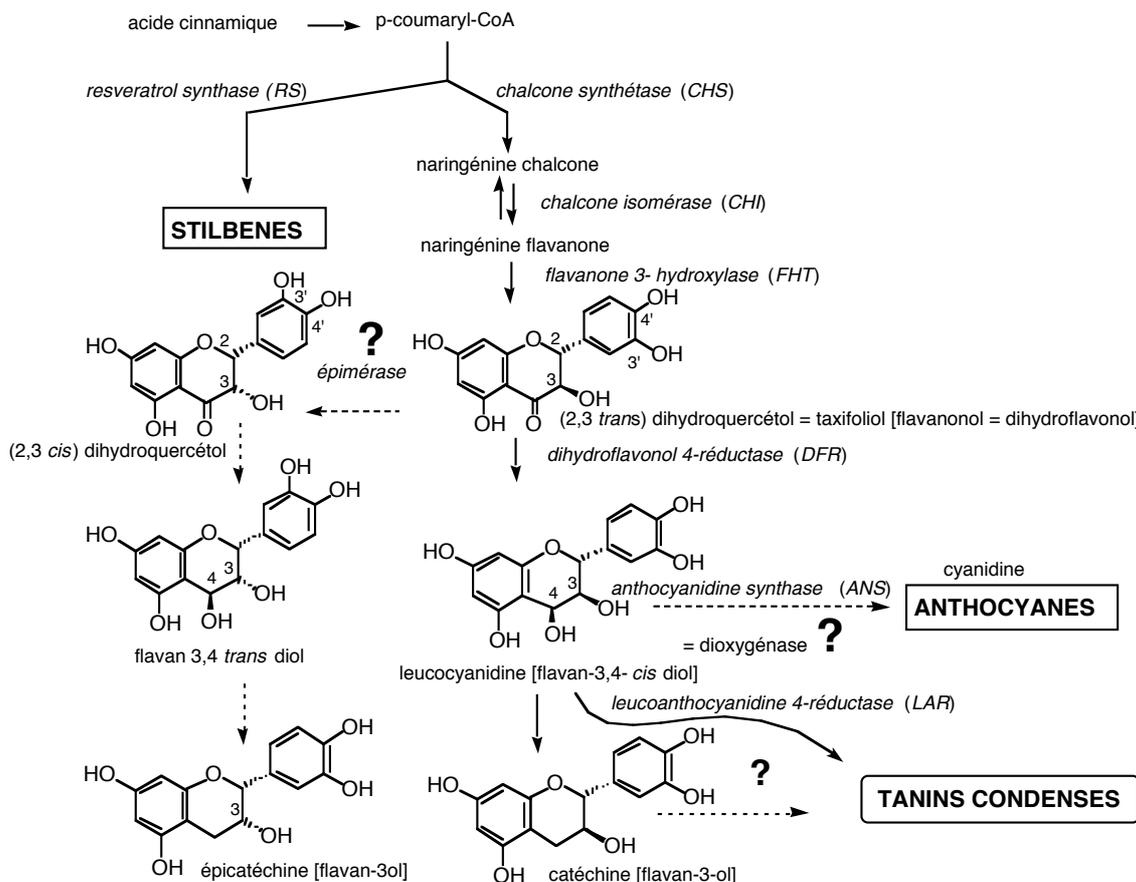


Schéma des voies de biosynthèse des anthocyanes, catéchines, stilbènes et tanins condensés

5- Caractères physicochimiques,

extraction,

caractérisation : différenciation des 2
types de tanins =
Bate-Smith :

Stiasny : HCHO / HCl

6- Dosage :

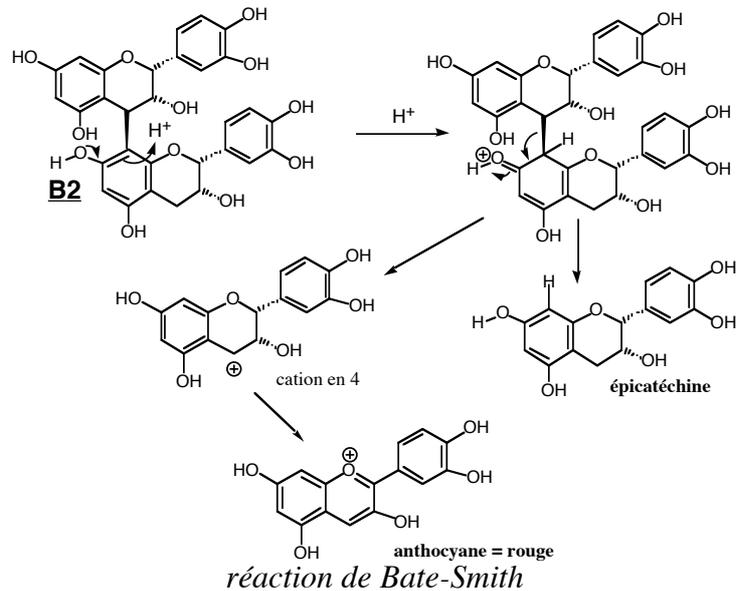
méthode à la « poudre de peau » ;

méthode de Folin Ciocalteu (complexe
d'acide phosphotungstique et d'acide
phosphomolybdique réduit par les
phénols en oxydes bleu-violet dosés
au spectrophotomètre à 760 nm.

Voir aussi p. 60

7- Propriétés physiologiques et emplois.

Voir généralités, p. 54.



Drogues à tanins condensés et hydrolysables - Monographies

1- Drogues à tanins hydrolysables

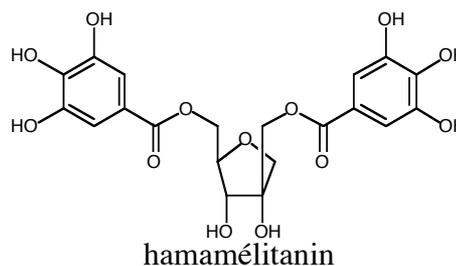
1-A- Chêne à galle, *Quercus infectoria* Olivier, Fagacées.

Fournit le « tanin officinal ». Voir structures des tanins ellagiques, p. 87.

1-B- Hamamélis, *Hamamelis virginiana* L., Hamamelidacées.



Hamamélis (rameau feuillu)



Liste des médicaments contenant la substance : Hamamelis virginiana

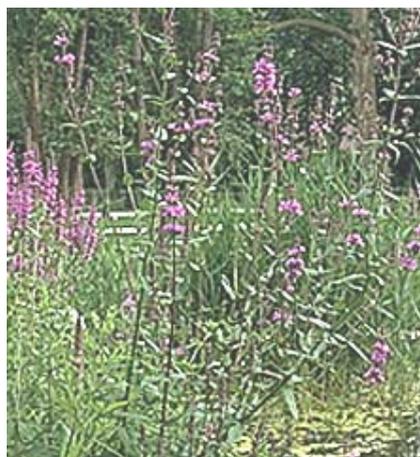
ABBE CHAUPITRE N° 15 sol buv
ABBE CHAUPITRE N° 20 sol buv
ABBE CHAUPITRE N° 64 sol buv
AESCULUS COMPOSE BOIRON cp
AESCULUS COMPOSE BOIRON granules
AESCULUS COMPOSE BOIRON pom
AESCULUS COMPOSE BOIRON sol buv
AESCULUS COMPOSE BOIRON suppos
AVENOC suppos
BORIPHARM GRANULES N° 32 granules
BORIPHARM GRANULES N° 40 granules
BORIPHARM GRANULES N° 42 granules
COMPLEXE LEHNING CALENDULA N° 89 sol buv
HAMAMELIS BOIRON pom

HAMAMELIS COMPOSE BOIRON cp
HAMAMELIS COMPOSE BOIRON granules
HAMAMELIS COMPOSE BOIRON sol buv
HOMEODOSE 20 sol sublinguale
L 28 sol buv
PHLEBOGENINE pom
POCONEOL N° 51 sol buv
PULVIPLASMINE sol nasale
RECTOBYL suppos
SEPIA COMPOSE BOIRON cp
SEPIA COMPOSE BOIRON granules
SEPIA COMPOSE BOIRON sol buv
UTERINOL sol vaginale
VEINO-DRAINOL sol buv

1-C- Salicaire, *Lythrum salicaria*, Lythracées.



Salicaire (épi)

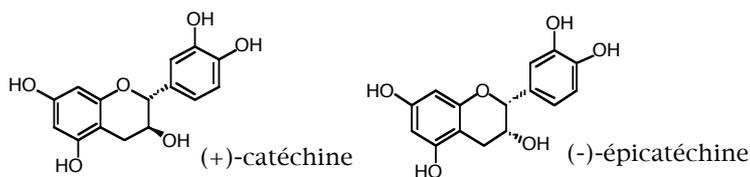


Salicaire (plante)

Liste des médicaments contenant la substance : Salicaire (Antidiarrhéique)
SALICAIRINE sol buv

2- Drogues à tanins condensés

2-A- Acacia à cachou, *Acacia catechu* (L.f.) Willd., Légumineuses - Mimosées.

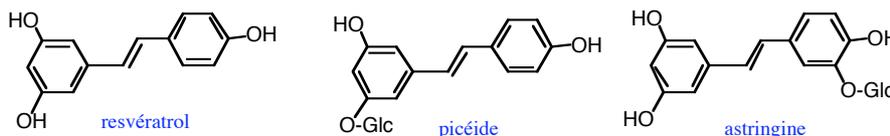


2-B- Ratanhia du Pérou, *Krameria triandra* Ruiz et Pav., Krameriacées.

2-C- Vigne, *Vitis vinifera* L., Vitacées (pépins, marcs, vin, rafles).



Des tanins catéchiques (proanthocyanidoliques) voir p. 87, mais également du resvératrol et oligomères :



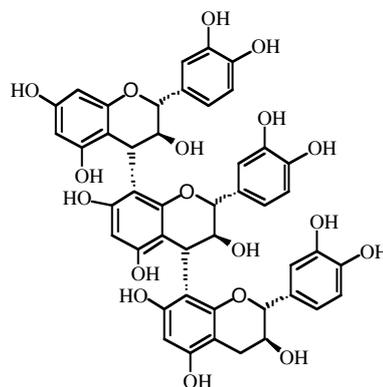
Liste des médicaments contenant la substance : Vigne

ANTHYLLINE tisane en sach
ARKOGELULES VIGNE ROUGE gél
BORIBEL TISANE N° 12 JAMBES LOURDES tisane en sach-
dose
ELUSANES VIGNE ROUGE gél
JOUVENCE DE L'ABBE SOURY tisane
MEDIFLOR CIRCULATION DU SANG N° 12 tisane en sach-
dose

OPHTALMINE collyre
OPO-VEINOGENE sol buv
PHLEBOSEDOL tisane en sach-dose
PHYTELIA JAMBES LOURDES cp enrobé
TISANE PROVENCALE N° 3 tisane en sach
TISANE SVELTA tisane en sach-dose
VEINOPHYTUM gél
VIGNE ROUGE BOIRON gél

2-D- Pin maritime, *Pinus pinaster* Soland, Abiétacées.

(Voir aussi Drogues à oléorésines, p. 125).



trimère C2

2-E- Aubépine, *Crataegus monogyna* Jacq., Rosacées.

Drogue = baies (Pharm. Eur., 3^{ème} éd.) ; fleur et somité fleurie (Pharm. Fse, 10^{ème} éd.).



Aubépine



Aubépine (rameau + fruits)

Liste des médicaments contenant la substance : Aubépine

ANXORAL cp pelliculé
AUBELINE ARKOGEULES gél
AUBEPINE BOIRON gél
BIOCARDE sol buv
CALMAFIT TISANE SOMMEIL tisane
CARDIOCALM cp enrobé
CRATAEGUS GMET cp enrobé
CRATAEGUS GMET cp enrobé
ELUSANES AUBEPINE gél
ELUSANES NATUDOR gél
EUPHYTOSE cp enrobé
GERMOSE sol buv
LENICALM cp enrobé
MEDIFLOR CALMANTE TROUBLES DU SOMMEIL N° 14 tisane en vrac
MEDIFLOR CALMANTE TROUBLES DU SOMMEIL N° 14 tisane sach-dose
MEDIFLOR CIRCULATION DU SANG N° 12 tisane en sach-dose
NEUROFLORINE cp
NEUROFLORINE sol buv
NEUROPAX cp enrobé
NICOPRIVE cp enrobé
NOCVALENE gél Ad
NOCVALENE gél Enf
PASSIFLORINE gél
PASSIFLORINE sol buv
PASSINEVRYL cp enrobé
PHYTELIA NERVOSITE cp enrobé
PHYTELIA SOMMEIL cp enrobé
PHYTOCALM sol buv
PROVENCALE N° 4 gél
QUINISEDINE cp enrobé

SANTANE H7 tisane en sach-dose
SANTANE H7 tisane en vrac
SANTANE N9 tisane en sach-dose
SANTANE N9 tisane en vrac
SEDALOZIA cp pelliculé
SEDATIF TIBER sirop
SEDOPAL gél
SPASMINE cp enrobé
SPASMINE suppos Enf
SPASMOSEDINE cp pelliculé
SYMPANEUROL cp enrobé
SYMPATHYL cp pelliculé
SYMPAVAGOL cp enrobé
SYMPAVAGOL sol buv
TISANE PROVENCALE N° 4 tisane en sach
TRANQUITAL cp enrobé
VAGOSTABYL cp enrobé

Quebracho, *Schinopsis balansae*, Anacardiaceés.

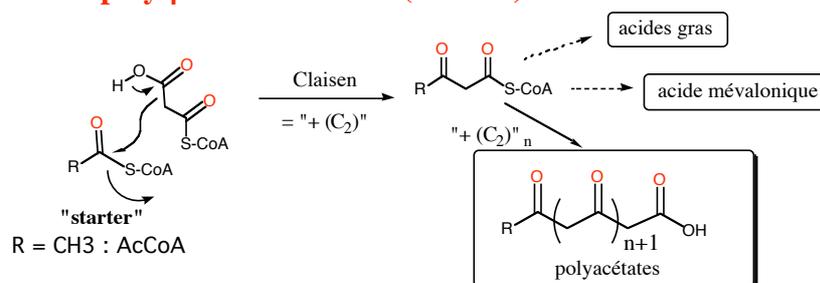
Myrobalan noir, *Terminalia chebula* (Gaertner) Retz., Combretacées.

Drogues à dérivés polyacétates

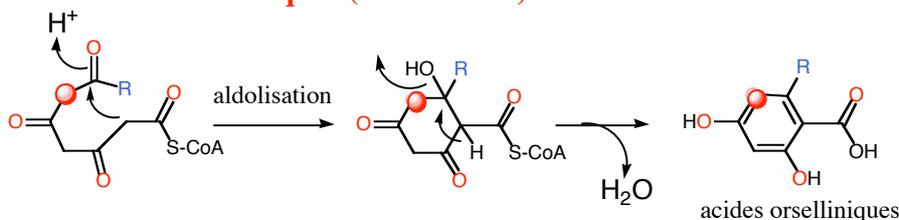
1- Généralités - Définition

2- Les principaux types de polyacétates :

2-A- Formation des poly-β-cétothioacides (Claisen)

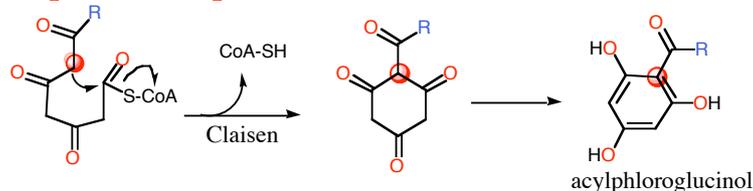


2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation)



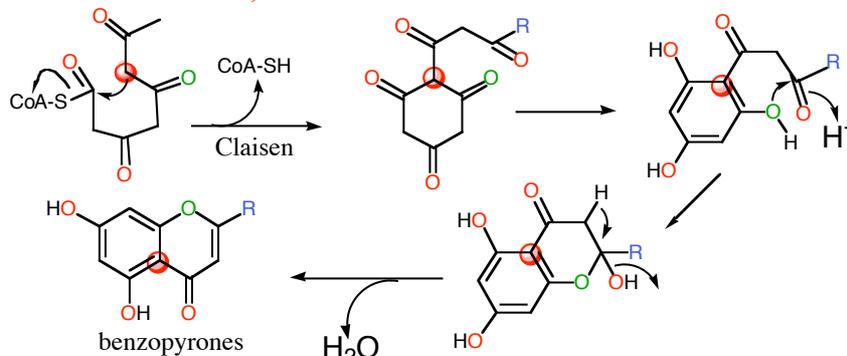
Condensation aldolique → acides 2,4-dihydroxy-6-alkyl benzoïques (ac. orselliniques).

2-C- Formation des phloroacétophénones



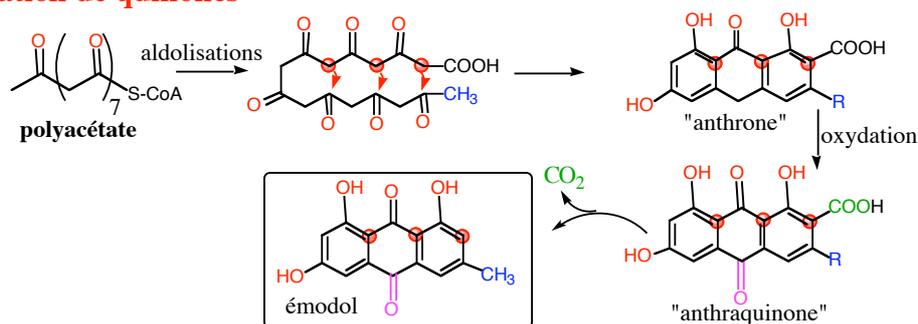
Condensation de Claisen → 1-acyl-2,4,6-trihydroxybenzènes

2-D- Formation des chromones, isocoumarines :

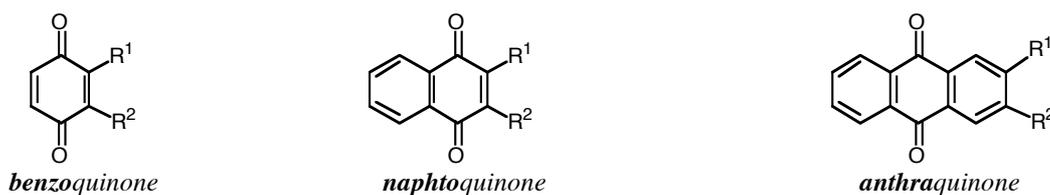


Condensation de Claisen et hétérocyclisation

2-E- Formation de quinones



Polycondensations aldoliques des polyacétates

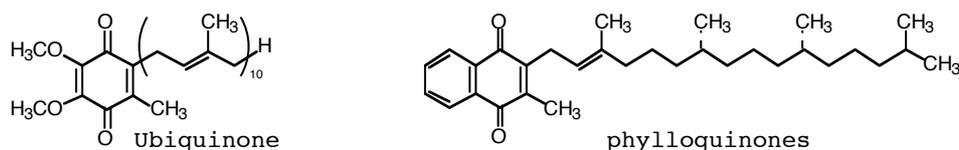


3- État naturel des quinones :

Ubiquinones et phyloquinones (transporteurs des chaînes respiratoires) : structures basées sur le 2,3-diméthoxy-5-méthylbenzoquinone.

Autres noms : Coenzymes Q ; mitoquinones.

Groupe de (benzo)quinones liposolubles, chargées du transport des électrons dans les **mitochondries**, *i.e.*, dans l'oxydation du succinate ou du nicotine adenine dinucléotide (NADH) réduit (cytochrome). Elles sont présentes dans la majorité des organismes aérobies, depuis les bactéries jusqu'aux plantes supérieures et aux animaux.



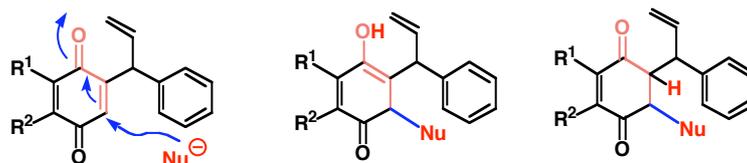
Lichens, champignons : toxines, antibiotiques

Végétaux supérieurs : naphthoquinones, anthraquinones, chromones

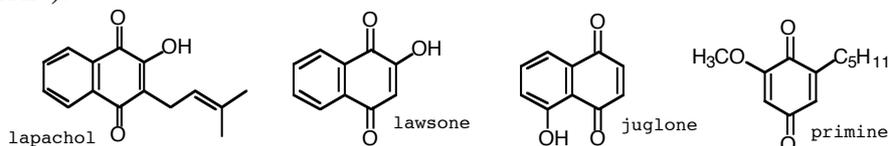
4- Propriétés particulières des quinones

4-A- Accepteurs de "Michael" :

Les quinones sont de puissants **électrophiles**, du fait de la présence d'une double liaison conjuguée à un carbonyle, sur laquelle les résidus nucléophiles des éléments cellulaires (thiols et amines des macromolécules) sont susceptibles de s'additionner pour créer des liaisons covalentes :



Cette réactivité est à la base de leurs propriétés "**hapténiques**", qui se traduisent par un fort pouvoir **allergisant**, en particulier, des benzo- et naphthoquinones (**dermites** par "sensibilisation").



Chez les jardiniers et les fleuristes, *Primula obconica* et *sinensis* sont des variétés horticoles de Primevères qui provoquent des réactions prurigineuses et des éruptions du type urticarien au niveau des paupières, du visage, des mains ... Ceci est dû à la primine.

Les scieurs de bois exotiques ont des **conjonctivites et réactions nasales** : dû au lapachol et à ses dérivés, présent dans le Teck (*Tectona grandis*, Verbénacées) et les Plaqueminiers (ébènes de Macassar ; *Diospyros sp.*, Ebénacées), ou à la dalbergiones des palissandres d'Asie (*Dalbergia latifolia*).

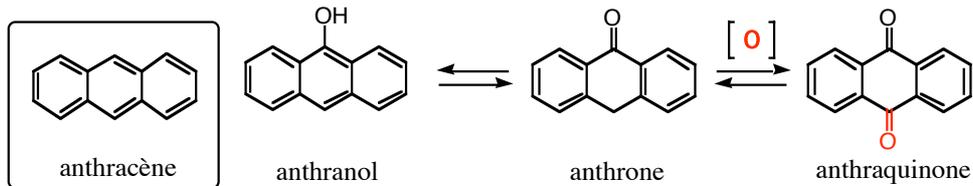
4-B- Oxydo-réduction

Voir à ce sujet, l'oxydation radicalaire des polyphénols, p. 54. Les quinones sont en équilibre avec leurs formes réduites ou "hydroquinones". Ces premières sont donc des agents d'oxydation doux (utilisés pour cette raison en synthèse organique : DDQ).

Drogues à anthracénosides (laxatifs anthracéniques)

1- Généralités - définitions :

Les anthraquinones (états d'oxydation de l'anthracène) :



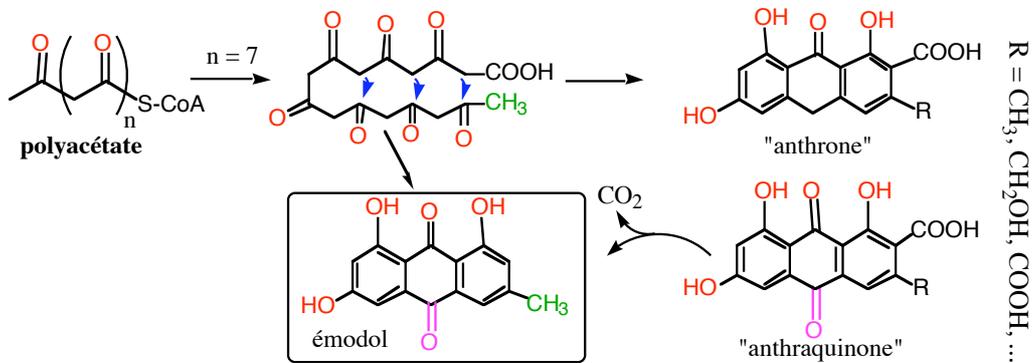
2- Répartition dans la nature :

Rhamnacées, Fabacées, Polygonacées, Liliacées

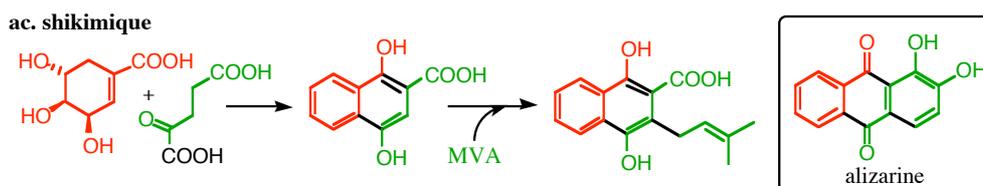
3- Biogenèse :

3-1) voie des polyacétates :

Voir aussi page 93.



3-2) voie mixte de l'ac. shikimique :

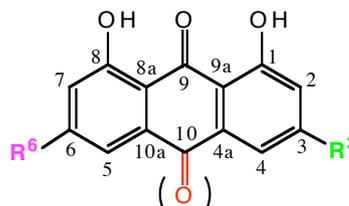


4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...)

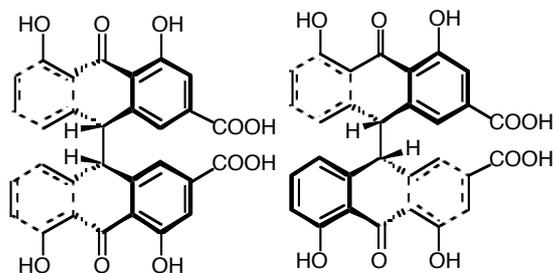
4-A- Formes libres = "génines" :

a- principales génines monomères :

	R ³	R ⁶
chrysophanol	CH ₃	H
émodol	CH ₃	OH
aloe-émodol	CH ₂ OH	H
rhéine	COOH	H
physcion	CH ₃	OCH ₃



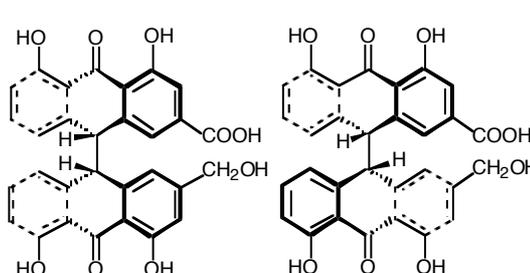
b- homodianthrones :



"cis" : **B**

"trans" : **A**

c- hétérodianthrones :



"cis" : **B**

"trans" : **A**

4-B- Formes combinées = "hétérosides"

a- O-hétérosides

b- C-hétérosides

c- O-hétérosides de C-hétérosides

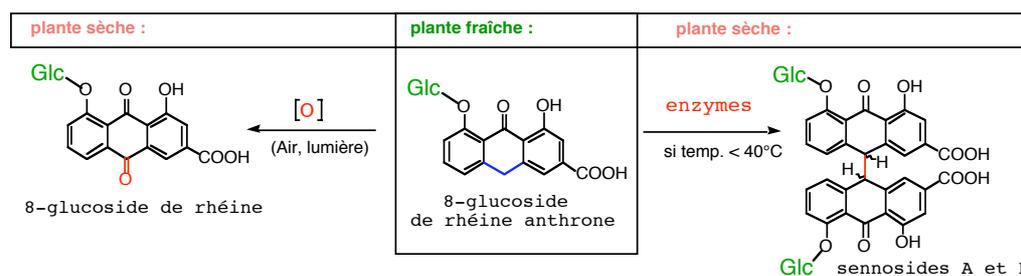
4-C- Variations "plante fraîche - plante sèche". Conséquences

Pl. fraîche :

Majoritairement
Hétér. Anthrones monomères
(formes réduites)

Plante sèche :

2 processus possibles : (formes oxydées)
oxydation C10 -> anthraquinones
oxydation enzymatique -> dianthrones



ex. : le séné :

5- Propriétés pharmacologiques

Laxatifs stimulants.

5-A- Selon la dose

- Cholagogue laxatifs (modérée)
- purgatifs (-> purgatifs drastiques = violents)

5-B- Selon la nature des Principes-actifs

- molécules d'intérêt = *O*-hétérosides de dianthrones ou d'anthraquinones + *C*-glucosides
- anthrones ou hétérosides d'anthrones = purgatifs drastiques (violents) → les drogues ne sont utilisées qu'après stockage prolongé (1 an, mini) ou traitement thermique : oxydées en anthraquinones (cas de la bourdaine).
- Les anthraquinones libres sont ± inactives.

5-C- Métabolisme - Note.

- Génines anthrones : résorbées dans le grêle → effets indésirables.
- Hétérosides (bêta-glucosides), hydrosolubles : non hydrolysables par Enz. digestives.
- Hydrolyse par flore intestinale (β -glucosidases) + réduction (anthraquinones -> anthrones ou anthranols libres formés *in situ*. Temps de latence important avant action.

5-D- Mécanisme d'action

- Augmentent péristaltisme intestinal par excitation terminaisons SNA.
- Diminuent résorption eau, Na^+ et Cl^- au niveau du colon (effet irritant cellulaire).
- Augmentent excrétion K^+ .

→ l'abus de ces dérivés provoque diarrhée, hypokaliémie et peut entraîner la « maladie des laxatifs » : recto-colite (mélanose colique = pigmentation noirâtre de la muqueuse).

6- Propriétés physico-chimiques

6-A- les génines

- Insolubles dans eau. Solubles dans solv. organiques.
- Si carboxyle libre (rhéine) : extractibles par eau bicarbonatée.

6-B- leurs hétérosides

- hydrosolubles et solubles dans hydro-alcooliques.
- hydrolyse des *O*-hétérosides : milieu H^+
- hydrolyse des *C*-hétérosides ou dianthrones : acide oxydant (FeCl_3/H^+).

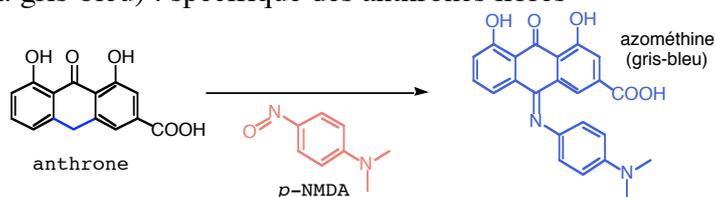
7- Caractérisation et dosage

7-A- Réactions colorées :

• R. de Bornträger (KOH -> col. rouge) : obligatoirement sur **anthraquinones libres** → hydrolyse oxydante préalable.

• $\text{Mg}(\text{OAc})_2$ (-> col. Rouge + forte) : spécifique des **1,8-dihydroxy-anthraquinones libres**.

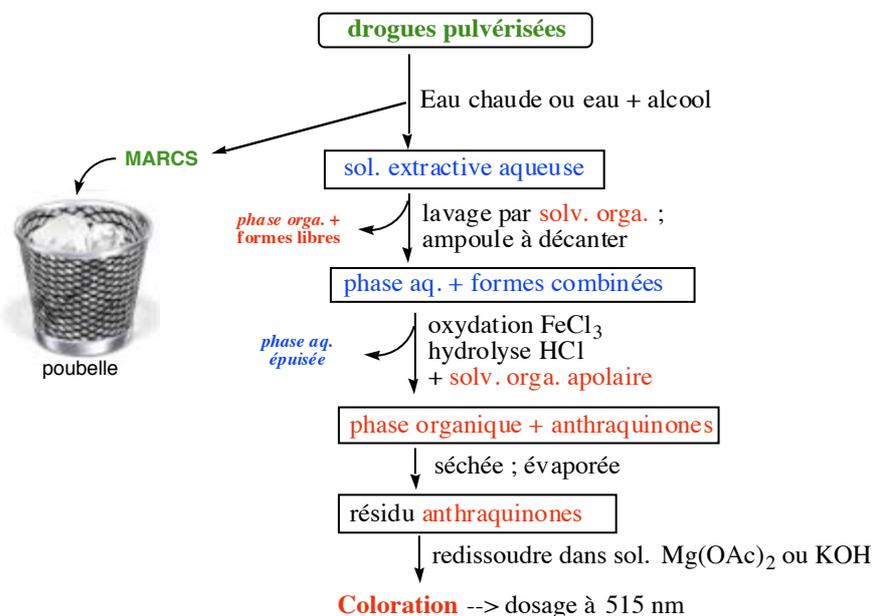
• *p*-NDMA (col. gris-bleu) : spécifique des anthrones libres



• R. de Schouteten = $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ (col. fluorescence jaune-verte en UV) : fonctionne avec les C-glucosides d'antrones sans hydrolyse ni oxydation préalable

7-B- Dosages :

- tous basés sur méthode colorimétrique (réaction colorée au spectrophotomètre).
- Anthraquinones libres étant inactives : ne doivent pas faire partie du dosage.
- Dosages des formes actives : formes combinées totales :



-physiologique (méth. de Loewe).

8- Emplois pharmaceutiques

Laxatifs - Remarque.

Ces médicaments sont des laxatifs stimulants ; ils stimulent l'évacuation intestinale. Préconisés dans le traitement de courte durée de la constipation occasionnelle.

DURÉE DU TRAITEMENT

Ce traitement ne doit être pris que pendant une courte période (maximum 8 à 10 jours).

Si l'effet du traitement est insuffisant, il ne faut pas augmenter la dose ni prolonger l'usage mais demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Parue dans la note aux fabricants, des "Cahiers de l'Agence" (avril 98) :

L'emploi de médicament laxatif répond généralement, sauf rares cas d'affection digestive organique, à une préoccupation de bien-être et non pas à une affection mettant en danger la santé des patients. Exceptionnelle, la "maladie des laxatifs" survient essentiellement chez des sujets psychonévrotiques après la prise prolongée de doses importantes de laxatifs. Les situations de "dépendance", avec besoin régulier de laxatifs nécessitant d'augmenter la posologie, et constipation sévère en cas de sevrage, sont en revanche beaucoup plus fréquentes. L'utilisation régulière des laxatifs est très souvent le fait d'une habitude donnée dès l'enfance. De ces faits cliniques découlent les deux préoccupations dont doit faire l'objet la mise sur le marché de médicaments laxatifs :

- ne pas s'opposer et au contraire participer à l'éducation sanitaire de la population;
- ne pas induire d'effet indésirable hors de proportion avec le bénéfice attendu.

Ces préoccupations ont conduit à définir, pour les médicaments laxatifs :

- une liste de principes actifs sans effet indésirable grave
- des conditions d'emploi précises pour les laxatifs à dérivés anthracéniques : doses unitaires, posologie maximale, limitation de la durée du traitement et contre-indication chez l'enfant

- une information précise des professionnels de la santé et du public.

La nature laxative de la spécialité et son indication spécifique, qui est la constipation, doivent être clairement énoncées. Les indications telles que "**dépuratif**", "**à visée amaigrissante**" etc., ne sont pas acceptées. De même, la présence d'un principe actif laxatif dans un médicament ayant une autre indication n'est pas admise.

1. LES DROGUES LAXATIVES ET ASSOCIATIONS ACCEPTABLES

Les drogues et les préparations laxatives dont le rapport bénéfice/risque est compatible avec le but thérapeutique recherché figurent dans l'annexe I.

- Laxatifs stimulants

Les drogues laxatives entrant dans cette catégorie sont regroupées dans l'annexe III.

Outre les drogues à dérivés **anthracéniques**, peuvent également être utilisés des extraits purifiés ;
extraits titrés en :

- **aloïne** ou **barbaloïne**

- **cascarosides**

- **glucofranguline**

- **sennosides**.

Ces extraits peuvent être acceptés si les techniques d'extraction et la nature du solvant d'extraction sont précisées. Dans le cas d'extraits pour lesquels il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, le solvant d'extraction est préférentiellement l'alcool ~et non pas l'eau) afin d'éviter une dégradation des hétérosides.

- Laxatifs ayant un effet de lest

Les drogues laxatives ayant un **effet de lest** sont regroupées dans l'annexe III.

Il est à noter que dans le cas des drogues contenant de l'iode (Ascophyllum, Fucus, Laminaire), l'apport journalier en iode élément, ne doit pas dépasser 120 microgrammes (chez l'adulte).

- Associations acceptables :

- Les mécanismes d'action des drogues ou préparations associées doivent être compatibles.

- Le **nombre de drogues** et/ou de préparations à base de drogues laxatives introduites dans une spécialité **est limité à cinq**, dont **au maximum deux drogues ou préparations à dérivés anthracéniques**.

- L'association entre les drogues à dérivés anthracéniques et les gommes, mucilages, pectines ou fibres, est admise. Dans ce cas, l'information des professionnels de santé et du public est centrée sur les dérivés anthracéniques.

- Dans les tisanes, deux à cinq drogues correctrices du goût, ou plus généralement utilisées pour leurs caractères organoleptiques peuvent être associées aux drogues laxatives. Elles peuvent être choisies parmi celles indiquées dans le chapitre III.

2. POSOLOGIE ET CONDITIONS D'EMPLOI DES DROGUES ET PRÉPARATIONS LAXATIVES A DÉRIVÉS ANTHRACÉNIQUES

- Les quantités de drogues à introduire dans une unité de prise sont calculées en fonction de leurs dérivés anthracéniques tels qu'ils sont exprimés à la Pharmacopée :

- pour chacun de ces principes actifs une dose journalière maximale est donnée;

- pour permettre la modulation individuelle de la posologie journalière, chaque unité de prise contient au plus la moitié de la dose maximale journalière;

- en cas d'association de ces drogues entre elles, les quantités de chacune doivent être moindres pour tenir compte de l'action laxative cumulative des différents constituants dont les doses efficaces sont variables.

- La **présentation sous forme de tisane en vrac est à proscrire**.

- L'**utilisation chez l'enfant est contre-indiquée**.

- L'**utilisation durant la grossesse et l'allaitement est déconseillée**.

- L'**utilisation des drogues à dérivés anthracéniques devant être limitée dans le temps**, le conditionnement des spécialités doit être adapté à un **traitement de courte durée** (huit à dix jours au maximum).

Droge laxative de référence	Dérivés anthracéniques exprimés en	Teneur minimale en dérivés anthracéniques (%) dans la drogue	Dose maximale journalière chez l'adulte exprimée en dérivés anthracéniques (mg)
Aloès des Barbades	Barbaloïne	28	25
Aloès du Cap	Barbaloïne	18	25
Aloès (extrait sec titré)	Barbaloïne	19 à 21	25

Bourdaine	Gluco-franguline A	7	25
Cascara	Cascaroside A	8	25
Rhubarbe	Rhéine	2,2	50
Séné (feuille)	Sennoside B	2,5	25
Séné de Khartoum (fruit)	Sennoside B	3,4	25
Séné de l'Inde (fruit)	Sennoside B	2,2	25

Pour la Casse et le Rhapontic, les posologies proposées devront s'apparenter respectivement à celles du Séné de l'Inde (fruit) et de la Rhubarbe.

Les doses sont données à titre indicatif. Toute proposition différente pourra faire l'objet d'une justification de la part du demandeur.

3. INFORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET DU PUBLIC

L'annexe IV (page 70) présente les schémas communs actuellement utilisés pour la rédaction des annexes I, II et III des A.M.M. des médicaments laxatifs à base de plantes.

Ces informations mentionnées respectivement dans le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage de la spécialité, tiennent compte des monographies adoptées par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques en mai 1994, concernant la Bourdaine (écorce) et le Séné (feuille et fruit des deux espèces).

A: LAXATIFS STIMULANTS

EXTRAITS DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Traitement de courte durée de la constipation occasionnelle.

4.2 Posologie et mode d'administration

RÉSERVÉ A L'ADULTE

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn ...)
- syndrome occlusif ou subocclusif
- syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée
- états de déshydratation sévère avec déplétion électrolytique
- enfants de moins de 10 ans.

Ce médicament est généralement déconseillé

- en association avec les médicaments donnant des torsades de pointes (cf. chapitre interactions)
- chez les enfants de 10 à 15 ans.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique :

- enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en eau
- conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération.

Chez l'enfant, la prescription de laxatifs stimulants doit être exceptionnelle : elle doit prendre en compte le risque d'entraver le fonctionnement normal du réflexe d'exonération.

Une utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée (**Ne pas dépasser 8 à 10 jours de traitement**).

La prise prolongée de dérivés anthracéniques peut entraîner deux séries de troubles :

- a) la "**maladie des laxatifs**" avec colopathie fonctionnelle sévère, mélanose rectocolique, anomalies hydro-électrolytiques avec hypokaliémie ; elle est très rare ;
- b) une situation de "dépendance" avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage ; cette dépendance, de survenue variable selon les patients, peut se créer à l'insu du médecin.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée :

- Médicaments donnant des **torsades de pointes** : amiodarone, astémizole, bépridil, brétylium, disopyramide, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, quinidiniques, sparfloxacine, sotalol, sultopride, terfénadine, vincamine. Risque majoré de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointes. Utiliser un laxatif non stimulant.

Association nécessitant des précautions d'emploi :

- Digitaliques : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG. Utiliser un laxatif non stimulant.

- Autres **hypokaliémisants** : diurétiques hypokaliémisants (seuls ou associés), amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco-, minéralo- : voie générale), tétracosactide. Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction. Utiliser un laxatif non stimulant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

LAXATIF STIMULANT

(A: appareil digestif et métabolisme)

Ce médicament modifie les échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique.

EXTRAITS DE LA NOTICE :

2. DANS QUEL CAS UTILISER CE MÉDICAMENT

Ce médicament est un laxatif stimulant ; il stimule l'évacuation intestinale.

Il est préconisé dans le traitement de courte durée de la constipation occasionnelle.

3. ATTENTION !

a) DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MÉDICAMENT

Ce médicament **NE DOIT PAS ETRE UTILISÉ** dans les cas suivants:

- certaines maladies de l'intestin et du côlon
- douleurs abdominales (douleurs au ventre)
- constipation chronique (constipation de longue durée)
- états de déshydratation sévère
- enfant de moins de 10 ans.

Ce médicament est **GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ**, sauf avis contraire de votre médecin :

- en association avec certains diurétiques ou certains médicaments pour le cœur (cf. chapitre interactions)
- chez les enfants de 10 à 15 ans.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

b) MISES EN GARDE SPÉCIALES

Ne pas dépasser 8 à 10 jours de traitement.

Constipation occasionnelle :

Elle peut être liée à une modification récente du mode de vie (voyage). Le médicament peut être une aide en traitement court. Toute constipation récente inexpiquée par le changement du mode de vie, toute constipation accompagnée de douleurs, de fièvre, de gonflement du ventre doit vous faire demander l'avis de votre médecin.

Constipation chronique (constipation de longue durée) :

Elle **ne doit pas être traitée par un laxatif stimulant.**

Elle peut être liée à deux causes :

- soit une maladie de l'intestin qui nécessite une prise en charge par le médecin,
- soit à un déséquilibre de la fonction intestinale dû aux habitudes alimentaires et au mode de vie.

Le traitement comporte entre autres :

- une augmentation des apports alimentaires en produits d'origine végétale (légumes verts, crudités, pain complet, fruits...)
- une augmentation de la consommation d'eau et de jus de fruits - une augmentation des activités physiques (sport, marche...)
- une rééducation du réflexe de défécation - parfois, l'adjonction de son à l'alimentation. Il est utile de prendre conseil auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Cas particulier de l'enfant :

Chez l'enfant le traitement de la constipation est basé sur des mesures d'hygiène de vie et de diététique. Notamment, l'utilisation des bonnes quantités d'eau avec les poudres de lait infantiles, une alimentation riche en produits d'origine végétale, une adjonction de jus de fruits.

c) PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

d) INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

AFIN D'ÉVITER D'ÉVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTÉMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MÉDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN, notamment amiodarone, astémizole, bépridil, brétylium, disopyramide, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, quinidiniques, sparfloxacine, sotalol, sultopride, terfénadine, vincamine.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Cas général (sauf séné) : Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre. L'utilisation de ce médicament est déconseillée durant l'allaitement.

Cas particulier du séné :

Ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse que sur les conseils de votre médecin. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre. L'utilisation de ce médicament est déconseillée durant l'allaitement.

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, IL CONVIENT, AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MÉDICAMENT.

4. COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT

d) DURÉE DU TRAITEMENT

Ce traitement ne doit être pris que pendant une courte période (maximum 8 à 10 jours).

Si l'effet du traitement est insuffisant, il ne faut pas augmenter la dose ni prolonger l'usage mais demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

5. EFFETS NON SOUHAITÉS ET GÉNANTS

CE MÉDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GÉNANTS :

- il est possible que surviennent des douleurs au ventre ou une diarrhée; il faut arrêter le traitement et prévenir votre médecin;

- il existe un risque de diminution du potassium dans le sang.

- une coloration anormale des urines est possible.

SIGNALEZ A VOTRE MÉDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN, TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÉNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.

B: LAXATIFS AYANT UN EFFET DE LEST

EXTRAITS DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES

Traitement symptomatique de la constipation : Laxatif ayant un effet de lest ; il augmente la masse fécale et modifie sa consistance.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- syndrome occlusif ou subocclusif

- syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée

- fécalome.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Une utilisation prolongée d'un laxatif est déconseillée.

En cas de mégacolon par altération de la motricité colique et chez les sujets confinés au lit, la prescription doit être prudente (risque de fécalome)

Chez les personnes âgées, s'assurer que la ration hydrique est suffisante.

4.8 Effets indésirables

Possibilité de météorisme abdominal

Drogues à Anthracénosides - Monographies

1- Les Rhamnacées

a) Bourdaine, *Rhamnus frangula* L. (= *Frangula alnus*, Miller)



bourdaine (feuille + fruit)

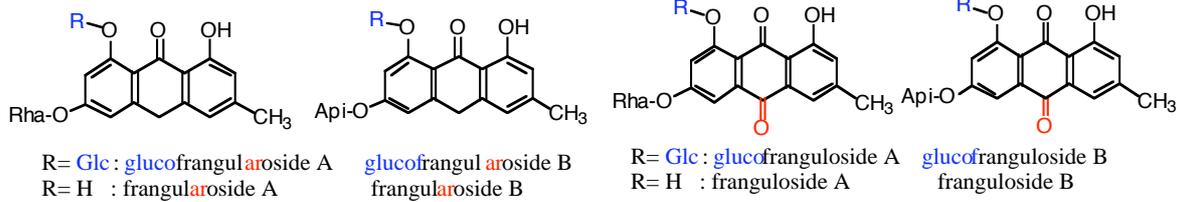


bourdaine (tige, lenticelles)

plante fraîche :

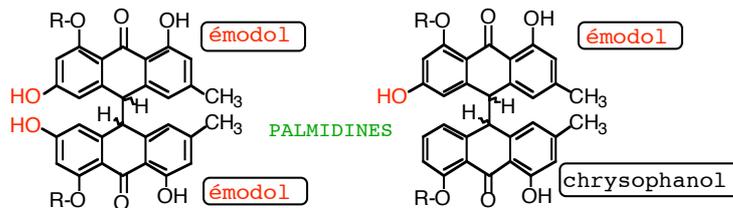
plante sèche :

Monomères : **glucofrangulosides anthrones**

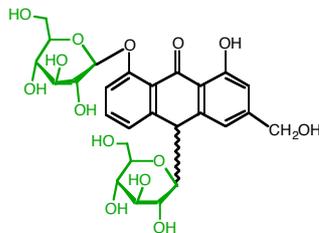


Dimères : **homodianthrones**

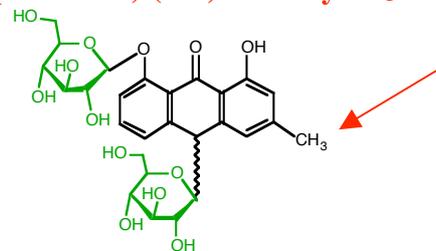
hétérodianthrones



b) Cascara, *Rhamnus purshianus* D.C. (*Frangula purshiana*) (DC) A. Gray ex JC Cooper



cascarosides A (*R*) et B (*S*)
(8-*O*-Glc-**barbaloines** A et B)



cascarosides C (*R*) et D (*S*)
(8-*O*-Glc-**chrysaloines** A et B)

2- Les Légumineuses

a) **Séné de l'Inde (Séné de Tinnevely), *Cassia angustifolia* Vahl.**

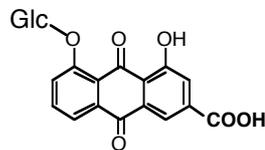


séné de l'Inde (*Cassia angustifolia*)

b) **Séné de Khartoum (Séné d'Alexandrie), *Cassia acutifolia* (= *C. senna*) Del. :**

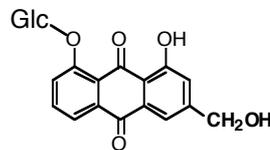
2 à 5% de PA =

- 10% de 8-*O*-Glc de rhéine



8-*O*-glucoside de rhéine

- et d'aloé-émodol

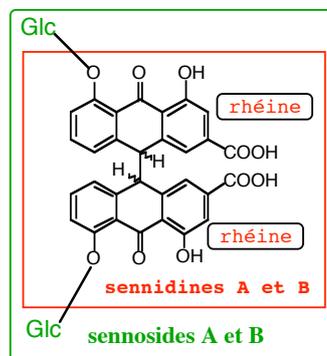


8-*O*-glucoside d'aloë-émodol

Ces glucosides d'antraquinones sont formés lors du séchage à une temp. > 40°C (oxyd. chimique)

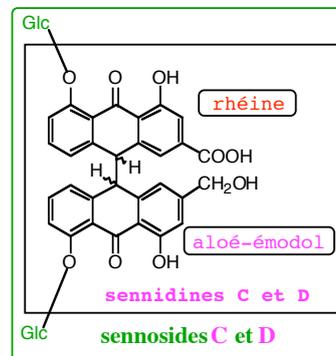
- 80 à 90% d'hétérosides de dianthrones :

symétriques



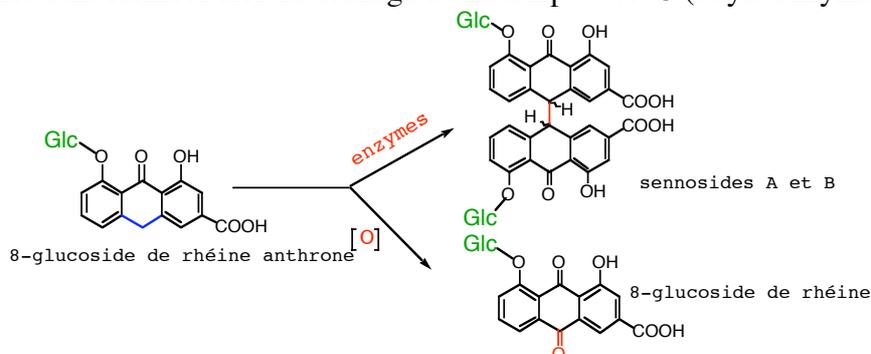
majoritaires

dissymétriques



40% ds folioles

Ces dianthrones sont formés lors du séchage à une temp. < 40°C (oxyd. enzymat.)



Mécanismes de transformation des PA, au séchage thermique ou à la conservation.

Liste des médicaments contenant la substance : Séné

AFRA tisane en sachet
AGIOLAX granulé
ARKOGELULES SENE gélatineux
ARKOLAX tisane
BOLDOFLORENE cp pelliculé
BOLDOFLORENE tisane en sachet-dose
BOLDOFLORENE tisane en vrac
BORIBEL TISANE N° 13 PURGATIVE tisane
GRAINS DE VALS cp pelliculé
HERBESAN INSTANTANE tisane en sachet-dose
HERBESAN tisane en sachet-dose
IDEOLAXYL cp enrobé
LAXILO gélatineux
MEDIFLOR CONTRE LA CONSTIPATION PASSAGERE N° 7 tisane
MODANE cp enrobé

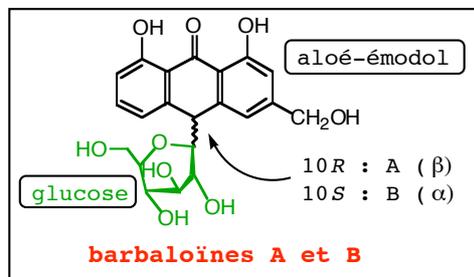
MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA cp enrobé
OLIVALAX caps
SANTANE C6 tisane en sachet-dose
SENOKOT cp pelliculé
SENOKOT granulé
TAMARINE gélatineux
TAMARINE gelée orale
TISANE CISBEY tisane en sachet
TISANE DE TOURAINE tisane
TISANE DES FAMILLES tisane en sachet-dose
TISANE FRANKLIN tisane
TISANE GARFIELD tisane en sachet-dose
TISANE PROVENCALE N° 1 tisane en sachet
TISANE SVELTA tisane en sachet-dose
VEGELAX cp enrobé
X-PREP pdre p sol buv

3- Les Liliacées

a) Aloès du Cap, *Aloe ferox* Miller

b) Aloès des Barbades, *Aloe vera* (L.) Burm.

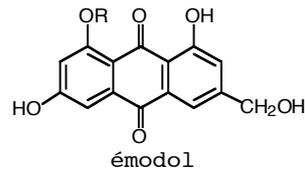
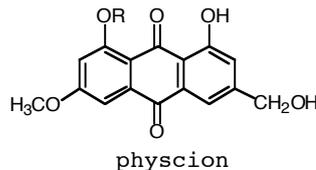
Suc (drogue) : 20 à 30% de C-glucosides (barbaloinés)



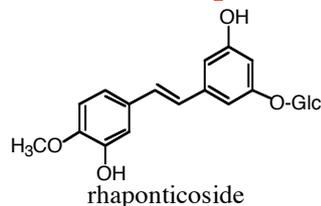
4- Les Polygonacées

a) Rhubarbe de Chine, *Rheum officinale* H.Bn., *Rheum palmatum* L.

Rhizomes = 8 à 10% de PA : glucosides d'antraquinones (3/4) + hétérodiantrones (1/4)



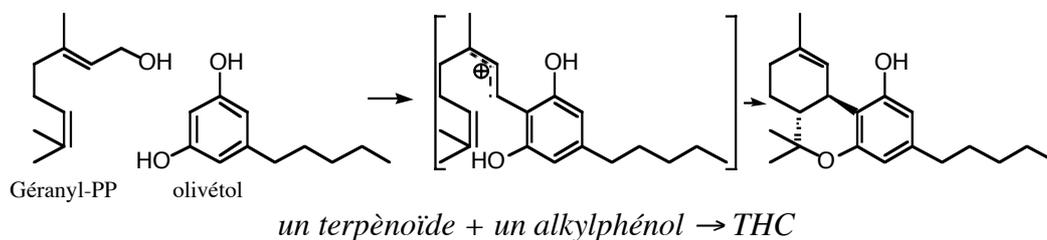
b) Rhapontics, *Rheum compactum* L. et *Rheum rhaponticum* L.



Drogues à orcinols et phloroglucinols

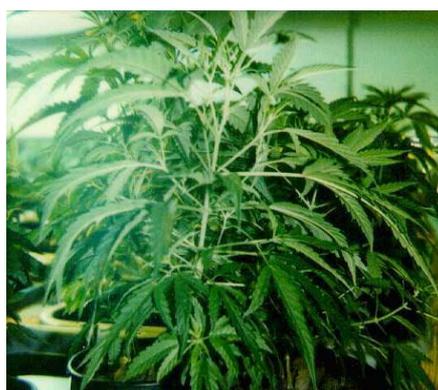
1- Généralités, biogenèse

Mixte : terpénoïdes + polyphénol (Voir p. 115 et p. 93).



Monographies des Drogues à Orcinols et phloroglucinols

1- Chanvre indien, *Cannabis sativa* L. Cannabacées



plant de chanvre indien en pot

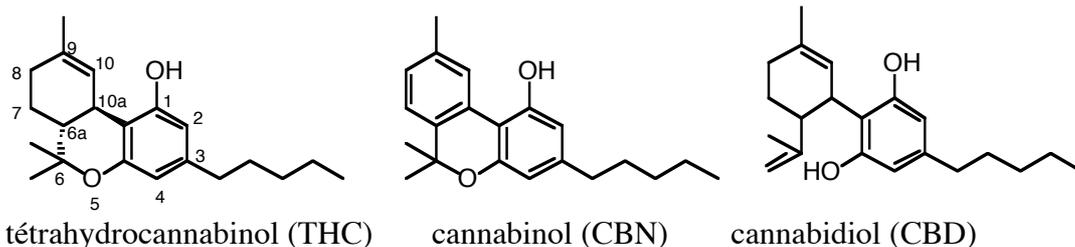
« dawamesk » = confiture épaisse

interdit en F en 1958 ... emploi illicite ... dépénalisation (MILDT) ??

Chanvre à fibres et chanvre à résine : Types :

- à drogue : THC > 1% , pas CBD
- à fibres : <0,1% THC et >> CBD
- intermédiaire : forte teneurs en CBD et THC (méditerranéen)

Principes actifs :



Chanvres à "drogue" et terminologies :

• marijuana (2-6% en THC) = kif, herbe, shitt, teuch, berch, diazoïque, bernaouy, ...

+ tabac = pétard, tarpet, « berch du pauvre » (avec miel)

Haschich (5-20% THC) = joint, (variétés « nederwiet) « super shunk »,

Huile de cannabis (>50 % THC)

Analyse en ccm :

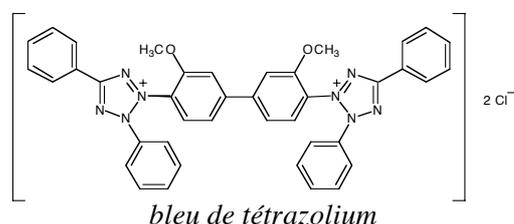
Extraire les cannabinoïdes par l'éther de pétrole.

Employer un témoin de THC et/ou CBD.

Développer dans un mélange hexane-dioxane (17 :3).

Pulvériser une solution de bleu solide B (di-*o*-anisidine tétrazolium).

Si THC (pourpre) n'est pas disponible, utiliser le thymol (ocre) situé juste entre CBD (rouge-orangé) et CBN (violet).



Retenir que les principes « actifs » (le THC) du chanvre indien ne sont pas des alcaloïdes (!) mais des « orcinols ».

Qu'il existe différents « types » de chanvre selon la proportion de THC

Chanvre à fibres et chanvre à résine : Types :

- à drogue : THC > 1% , pas CBD
- à fibres : <0,1% THC et >> CBD
- intermédiaire : forte teneurs en CBD et THC (méditerranéen)

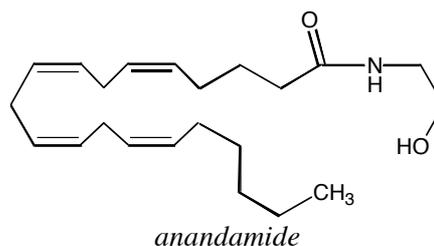
Souvenez-vous qu'il est possible de réaliser « à l'officine » un test simple (analyse en ccm) pour trancher entre 2 variétés de chanvre !

et sachez enfin que les travaux récents sur cette drogue végétale ont permis de découvrir 2 **récepteurs du THC** (à l'anandamide = **CB1** et au (2-arachidonyl-glycérol) = **CB2**).

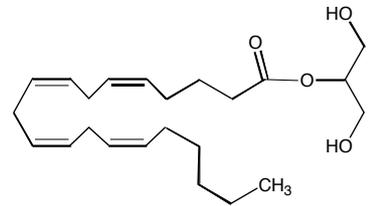
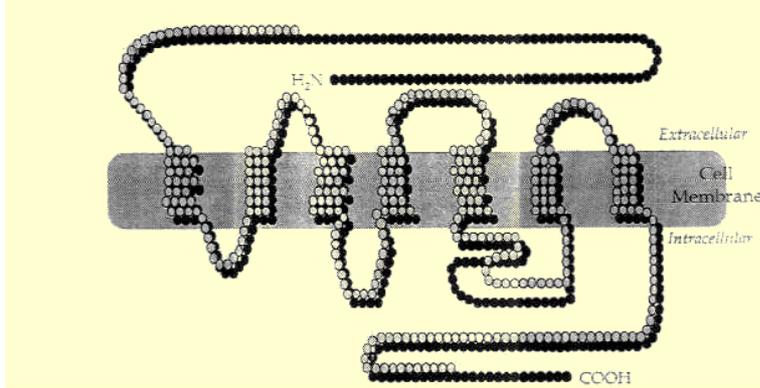
Récepteurs du THC :

De l'anandamide = **CB1**

et du (2-arachidonyl-glycérol) = **CB2**.



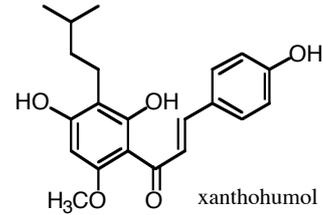
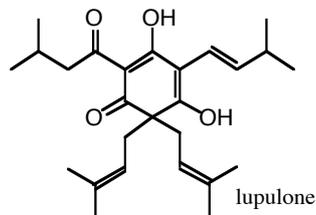
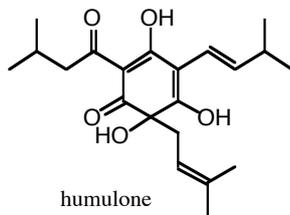
CB1 (○) and CB2 (●)



2-arachidonylglycérol (2-AG)

2- Le Houblon

Houblon, *Humulus lupulus*, Cannabacées

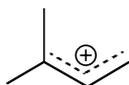


houblon (tige fleurie)

Drogues à Terpénoïdes

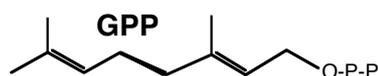
1- Généralités :

L'unité biogénétique (l'isoprène) se retrouve dans de très nombreuses molécules naturelles. Elle est due à cette entité électrophile, le « cation isoprénique » très réactif pour subir des attaques nucléophiles de noyau aromatiques polyphénoliques (coumarines et isoflavones prénylées, alc. Indoloisopréniques, ...).



2- Les principaux types de terpénoïdes :

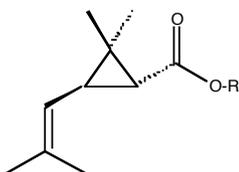
Monoterpènes réguliers et sesquiterpènes (GPP+FPP):



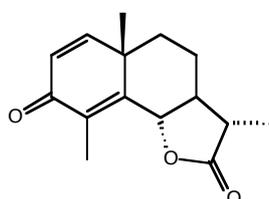
- Les Drogues à huiles essentielles.
- Les Drogues à oléorésines.
- Les Drogues à iridoïdes.

Monoterpènes irréguliers (GPP):

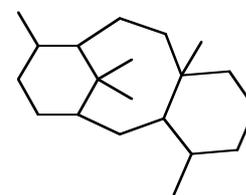
- Les Drogues à pyréthrinoïdes.



pyréthrinoïdes



sesquiterpènes lactones



diterpènes (taxanes)

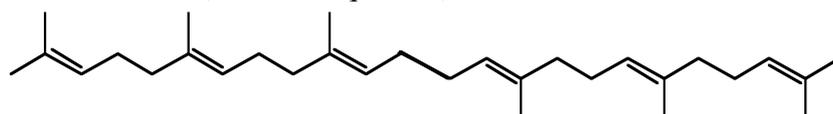
Sesquiterpènes (FPP):

- Les Drogues à sesquiterpènes lactones.

Diterpènes (GGPP):

- Les Drogues à diterpènes (taxanes).

Triterpènes et stéroïdes (2xFPP = squalène) :



Squalène

- Les Drogues à hétérosides cardiotoniques.
- Les Drogues à saponosides.

Drogues à huiles essentielles (monoterpènes et sesquiterpènes)

1- Définitions :

1-A- entraînement à la vapeur d'eau

1-B- expression des zestes.

2- Etat Naturel :

2-A- répartition

H. E. exclusives des Spermaphytes, dans les familles des Conifères, Labiées, Myrtacées, Ombellifères, Lauracées, Rutacées et Composées.

2-B- localisation :

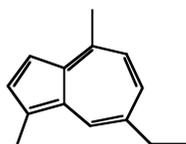
tous les organes.

Variations selon ceux-ci :

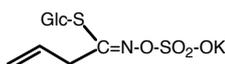
- fleurs : E. de Néoli bigarade
- feuilles : E. de petit grain bigarade
- zeste : E. de Curaçao bigarade

Structures histologiques :

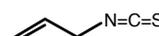
- Cellules à E. : Lauracées
- poils sécréteurs : Pelargonium (stipité) ; Labiées (sessile)
- pôle sécrétrice : schizogène (Myrtacées), schizolysigène (Rutacées)
- canaux sécréteurs : Térébenthacées, Ombellifères, Composées



chamazulène



sinigraside



isothiocyanate d'allyle

3- Fonction (rôle) des huiles essentielles dans la plante.

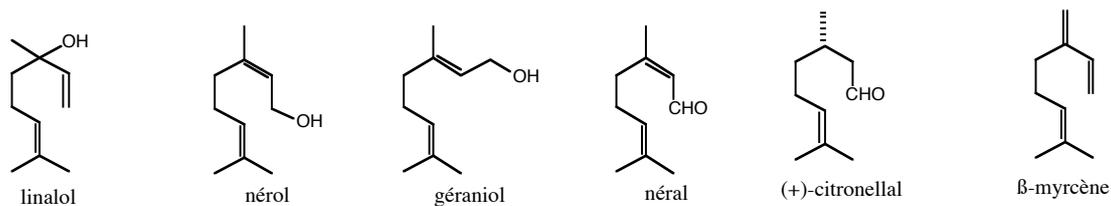
4- Propriétés physiques des huiles essentielles

5- Composition chimique des huiles essentielles :

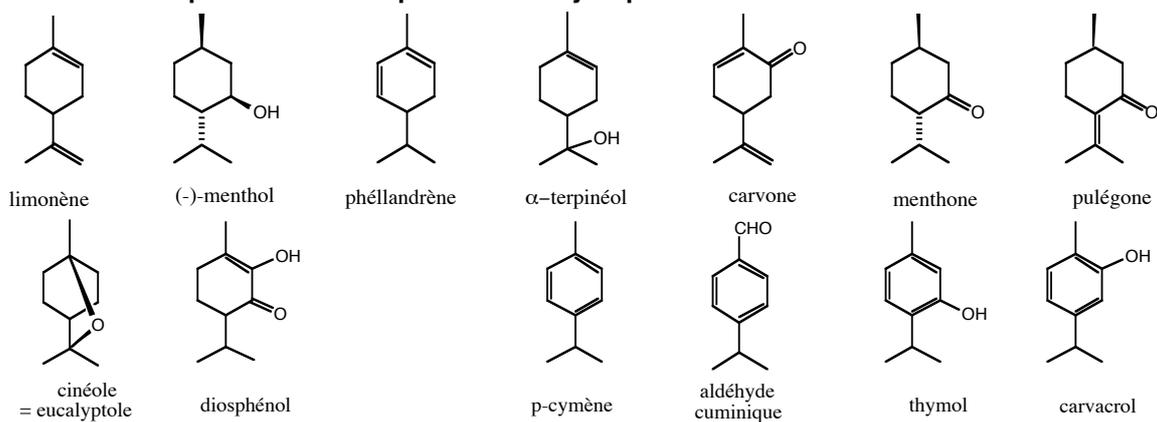
deux séries biogénétiques : mévalonates et shikimates

5-A- Série terpénique issue du mévalonate :

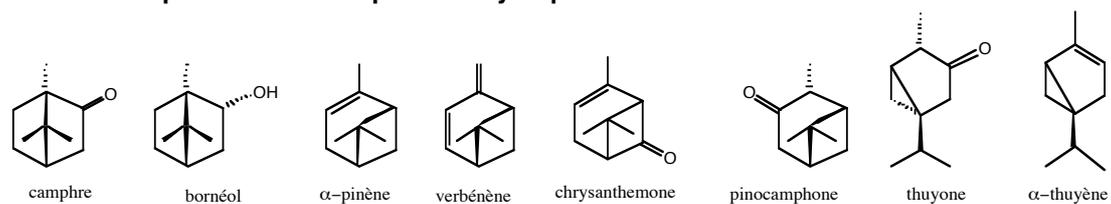
5-A-1- Exemples de terpènes acycliques :



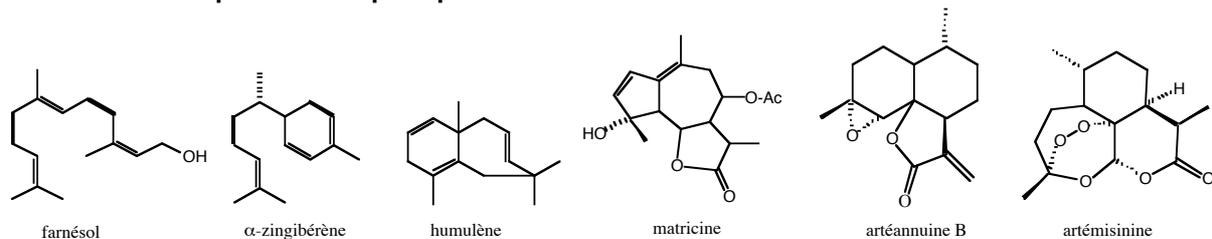
5-A-2- Exemples de monoterpènes monocycliques :



5-A-3- Exemples de monoterpènes bicycliques :

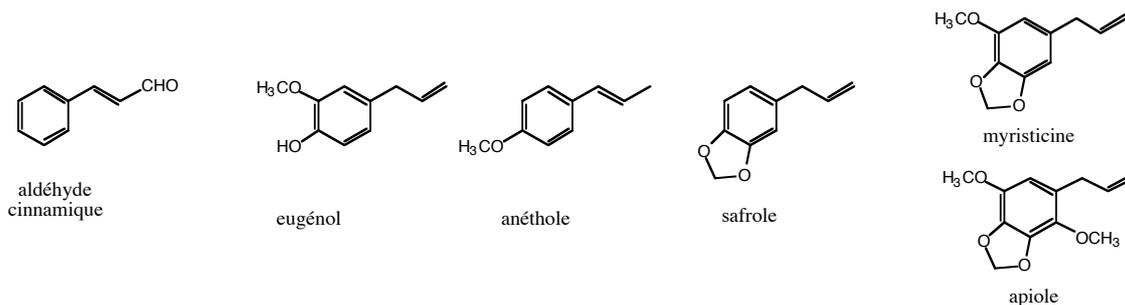


5-A-4- Exemples de sesquiterpènes :

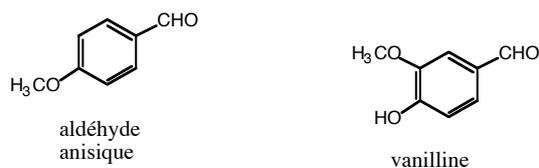


5-B. Série aromatique issue du shikimate :

5-B-1- Exemples de composés en C6-C3 :



5-B-2- Exemples de composés en C6-C1 :



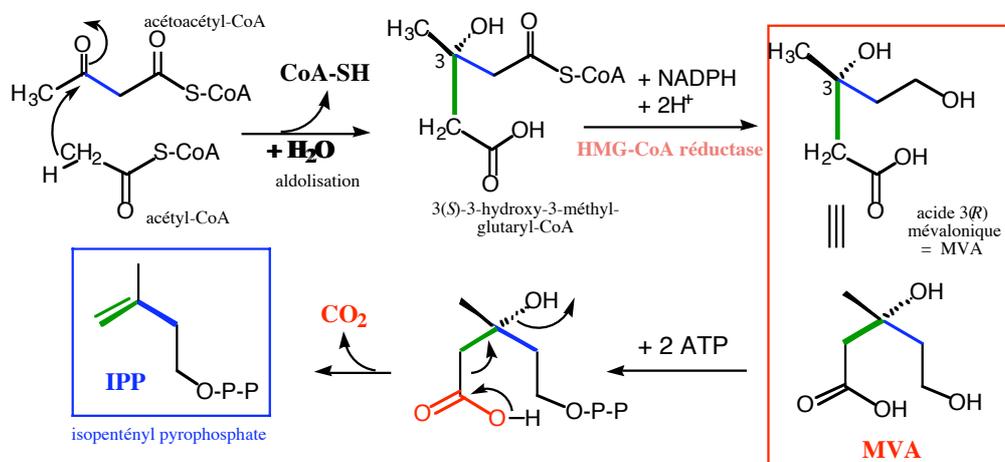
5-C- Biogenèse de la série terpénique :

Deux étapes essentielles :

- Formation de « l'isoprène activé »
- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 = prénylation

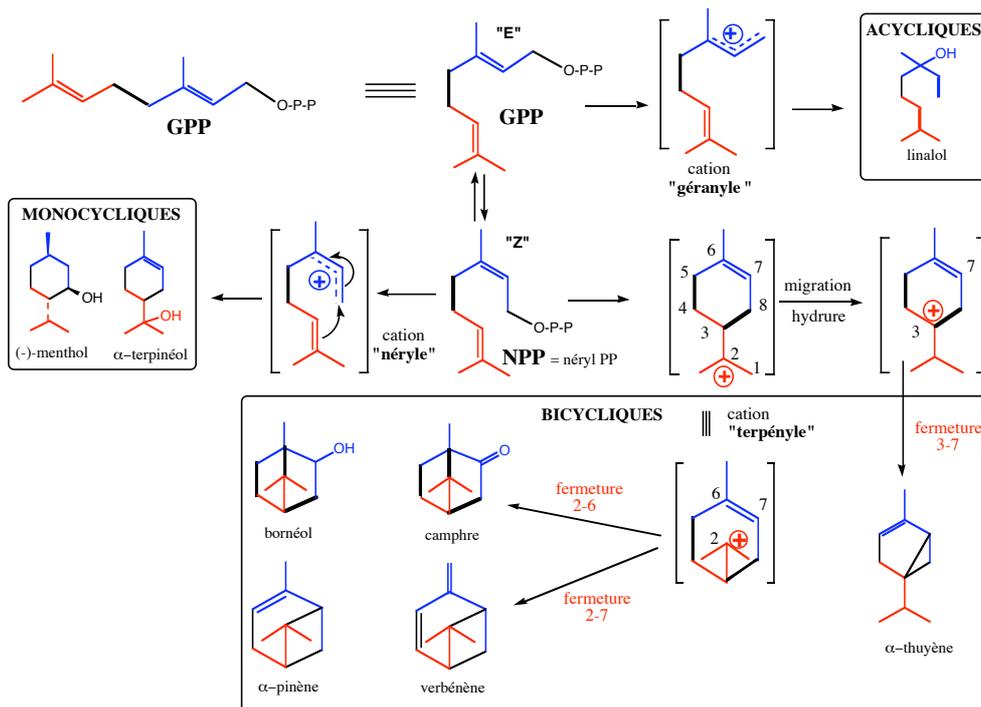
5-C-1. Formation de l'isoprène "activé" :

5-C-1-a- Voie du mévalonate :

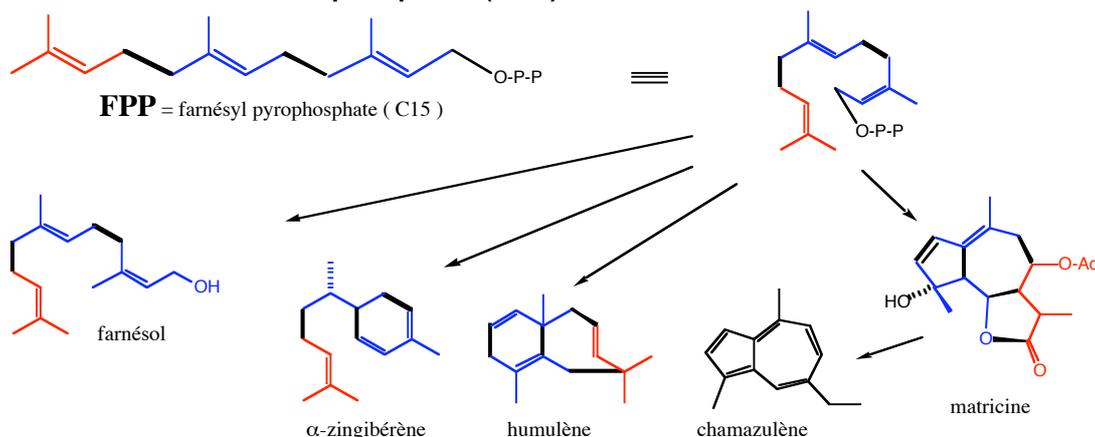


(bactéries ; algues ; plantes supérieures ; animaux)

Cette biogenèse est l'occasion pour tout pharmacien de bien comprendre à quelle étape stratégique, principalement, les hypocholestérolémiants (statines, ...) bloquent l'élaboration du cholestérol endogène par la cellule hépatique chez l'homme (puisque c'est par cette même voie que la cellule animale le synthétise !).

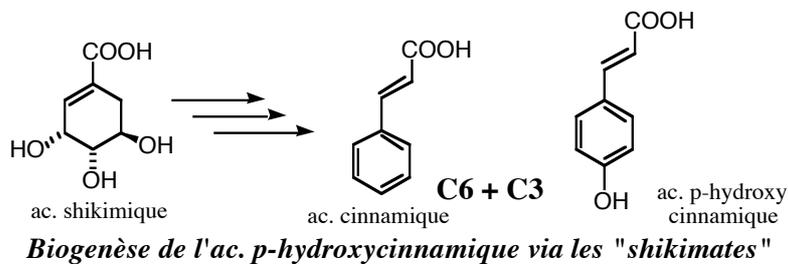


5-C-4- Formation des sesquiterpènes (C-15) :



5-D- Biogénèse de la série aromatique :

Série du Phénylpropane (shikimates) : Formation de l'acide *parahydroxycinnamique* (via l'ac. shikimique) : voie d'aromagenèse (voir p. 51).



5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles.

6-Extraction :

6-A- Distillation et entraînement par la vapeur d'eau.

Voir ci-contre l'appareil pour la détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales.

6-B- Expression à froid.

6-C- Autres méthodes industrielles :

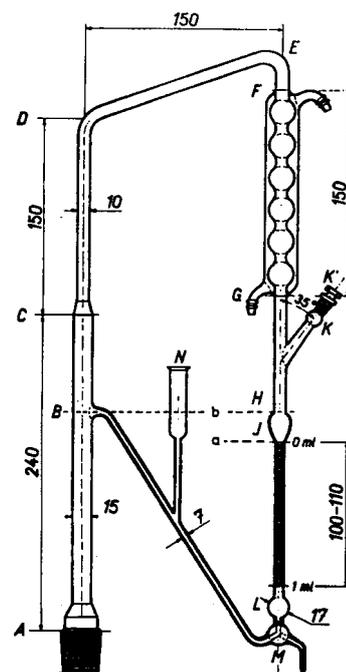
- 6-C-a. "Essences concrètes" ou "concrètes".
- 6-C-b. Les "Absolues".
- 6-C-c. Huiles essentielles "déterpénées".
- 6-C-d. Huiles essentielles "reconstituées".
- 6-C-e. L'enfleurage.
- 6-C-f. Fluides supercritiques (CO_2 : P= 73,8 bars ; T= 31,1°C).

7- Caractérisation-Essais :

7-A- Essais sur les drogues.

7-B- Essais sur les huiles essentielles :

- Propriétés physiques
- Caractères chimiques.



Appareil Pharmacopée européenne

8- Propriétés physiologiques des Huiles Essentielles :

8-A- Pouvoir antiseptique

8-B- Pouvoir irritant

propriétés expectorantes, diurétiques.

8-C- Propriétés spasmolytiques, sédatives.

8-D- Autres propriétés.

8-E- Toxicité :

- a) lipophilie b) "banalisation".

9- Emplois :

9-A- En pharmacie :

9-A-1- Pour leurs propriétés physiologiques.

9-A-2- Source de Matières Premières.

9-A-3- Excipient.

9-B- Dans l'industrie :

9-B-1- Parfumerie et cosmétologie.

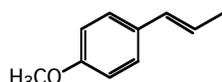
9-B-2- Alimentation.

Les drogues à huiles essentielles - Monographies

Illiciacées :

•Badianier de Chine, *Illicium verum* Hook. f.

Drogue : Fruit = “Anis étoilé”, H.E. (5-10%) : trans-anéthole (80-90%). Ordonnance médicale, mention au registre des ordonnances.

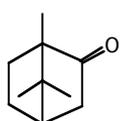


anéthole

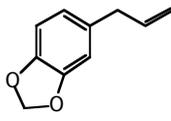
Lauracées :

•Camphrier du Japon, *Cinnamomum camphora* = *Camphora officinarum*,

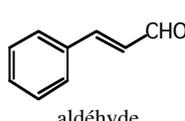
Bois, camphre + safrole.



camphre



safrole



aldéhyde
cinnamique

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

ACTIVOX pom
ALCOOL MODIFIE COOPER sol p appl cutanée
ALCOOL MODIFIE GIFRER sol p appl locale
ALGESAL SURACTIVE crème
BAUME SAINT-BERNARD crème
BI-QUI-NOL suppos Ad
BI-QUI-NOL suppos Enf
CAMPHRICE DU CANADA bâton p appl locale
CAUSTINERF ARSENICAL pâte p us dentaire
CREME DE DALIBOUR COOPER crème
CRESOPHENE sol p us dentaire
DEVITASOL ARSENICAL pâte p us dentaire
DISALGYL crème
ELIXIR PAREGORIQUE GIFRER 50 % sol buv
ELIXIR PAREGORIQUE LIPHA 50 % sol buv
EPHYDROL crème
EPHYDROL sol p appl locale
EPHYDROL sol p appl locale en fl pressurisé
EUCALYPTINE suppos Ad
EUCARYL sol p us dentaire
EUVANOL sol nasale
FLUBILAR 200 mg/5 ml sol buv
HUMEX FOURNIER tampon imprégné p inhalation par fumigation
IBIS crème
INONGAN crème
KAMOL crème

LUMBALGINE crème
MEPACYL sol p us dentaire
NEO-CODION cp enrobé
NEO-CODION sirop Ad
NEO-CODION sirop Enf
NEO-CODION suppos Ad
NEO-CODION suppos Enf
NEURIPLEGE crème
PAPS pdre p appl locale
PARADENTOSE FLUID sol p us dentaire
PARADENTOSE-PASTE pâte p us dentaire
PARASIDOSE shampooing
PAREGORIQUE LAFRAN cp
PHARMADOSE ALCOOL 0,5 ml compresse imprégnée
PHARMADOSE ALCOOL 2,5 ml compresse imprégnée
PULPISPAD pâte p us dentaire
RAMET ACIDE savon
RAMET DALIBOUR ACIDE sol p appl locale
RHINEDRINE sol p pulv nasale
VASELINE CAMPHREE MONOT 10 % pom
VEGEBOM DU DR MIOT pom
VICKS INHALER tampon imprégné p inhalation par fumigation
VICKS MENTHOL EUCALYPTUS CITRON pastille
VICKS MENTHOL EUCALYPTUS pastille
VICKS VAPORUB pom
YRANICID ARSENICAL pâte p. us. dentaire YSOL 206 shampooing

•Cannelier de Ceylan, *Cinnamomum zeylanicum* Nees,

Drogue : Ecorces, (H.E. (2%) plus dense que eau), cinnamaldéhyde (70-80%).

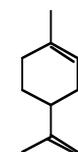


Cannelier

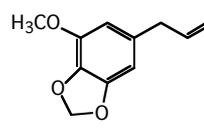
Myristicacées :

•Muscadier, *Myristica fragrans* Houtt.,

Drogue : Graine sans son tégument = “noix de muscade” = macis. 10-15% H.E. : limonène + myristicine.



limonène



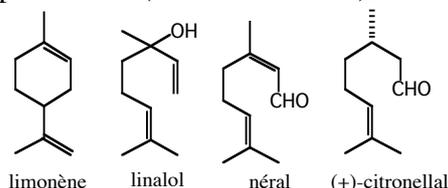
myristicine

Rutacées = Aurantiées :

• Oranger amer = Bigaradier, *Citrus aurantium* L.,

var. *amara* Link (Ph. X),

Drogues : Feuilles, Fleur, Ecorces du fruit :→ H.E. >2%, (+)-linalol et son acétate, (+)-limonène. Albedo : hespéridoside (citro-flavonoïde),



• Oranger doux, *Citrus aurantium*,

var. *dulcis*, Zeste du fruit frais, limonène (95%).

• Citronnier, *Citrus limonum* L. = *Citrus medica*,

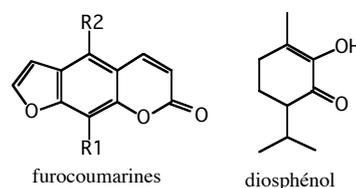
Zeste du fruit frais. (+)-limonène + citral + citronellal.

• Bergamotier, *Citrus limetta*,

var. *bergamia*,

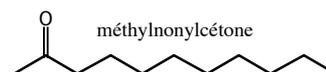
Drogue : Fruit = “bergamotte”

Eau de Cologne (bergaptène = furocoumarine)



• Rue fétide, *Ruta graveolens*,

Plante fleurie (Liste I) : méthylnonylcétone.



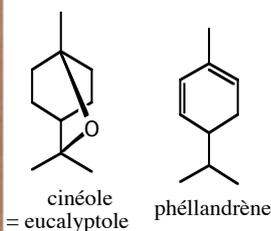
Myrtacées :

• Eucalyptus (“gommier bleu”), *Eucalyptus globulus* Labill.,

Drogue : Feuilles séchées (Ph. X), eucalyptole + phéllandrène



Eucalyptus globulus

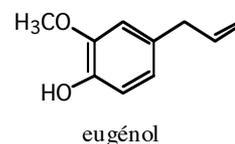


• Niaouli, *Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake,

Feuilles, Essence de Niaouli, essence rectifiée = “goménoïl”, eucalyptole.

• Giroflier, *Eugenia caryophyllata* = *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perry,

Drogue : Bouton floral = “Clou de girofle”, H.E. (→ 20%; plus dense que l’eau), eugénol (70-80%) + ses acétates.

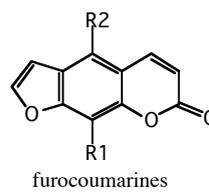
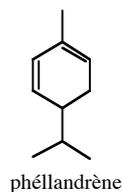
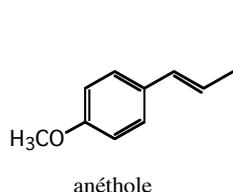


Ombellifères :

• Anis vert, *Pimpinella anisum* L.,

Drogue : Fruit (Ph. X), Proche de l’H.E. de Badiane (trans-anéthole)
: → élixir parégorique.





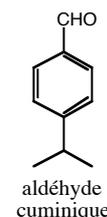
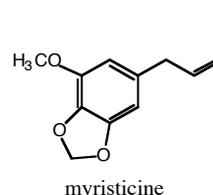
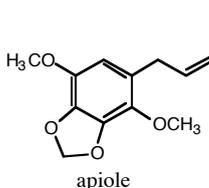
• **Fenouil, *Foeniculum vulgare* Miller,**
Droque : Fruit, trans-anéthole.

• **Persil, *Petroselinum sativum*,**
Feuille, Racine, Fruit. Allemand : apiole ;
Français : myristicine.

• **Carvi, *Carum carvi*,**
Fruit, carvone.

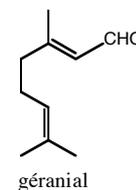
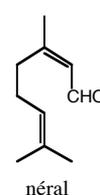
• **Cumin, *Cuminum cyminum*,**
Fruit, aldéhyde cuminique.

• **Coriandre, *Coriandrum sativum*,**
linalol.



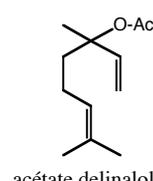
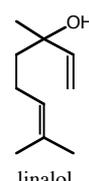
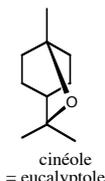
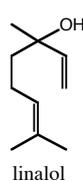
Verbénacées :

• **Verveine odorante, *Lippia citriodora* H.B. et K.,**
Droque : Feuille, H.E. (> 0,4%) : citral.



Labiées :

• **Lavande vraie, *Lavandula vera* DC. ou *angustifolia* Miller,**
Droque : Somité fleurie séchée; H.E. : (Ph. X), linalol (25 à 38%) + son acétate (25 à 45%)
par CPG.



• **Lavande aspic, *L. latifolia* (L.f.) Medikus ou *spica* auct., non L.);**
H.E. : (Ph. X), cinéole (20-35%) + camphre (8-20%) + linalol (25-50%) + acétate de linalyle
(< 3%).

• **Basilic, *Ocimum basilicum* L.,**
Droque : feuille séchée (Ph. X), estragole (→ 80%) pour chimiotype principal (Réunion, Comores); linalol ou méthyl-eugénol autres chimiotypes (Europe du sud).

• **Sauge, *Salvia* sp. :**

- **Sauge officinale, *S. officinalis* L.,**
Droque : feuilles séchées

- **Sauge d'Espagne, *S. lavandulifolia* Vahl,**
Droque : feuilles séchées + H.E. (Ph. X) (1-2,5%) : camphre, cinéole



S. officinalis

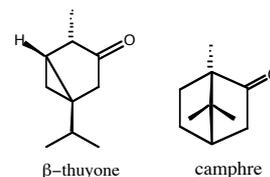
abondants mais < 0,5% de thuyones (norme Ph. X).

-Sauge sclarée, *S. sclarea* L.

Drogue : flavonoïdes (1-3%), ac. phénols (ac. rosmarinique) et triterpènes (ac. ursolique),

H.E. (1-2,5%) : camphre, cinéole et cétones monoterpéniques

bicycliques : α - et β -thuyone = (-) et (+)-thuyone (60%) !!!

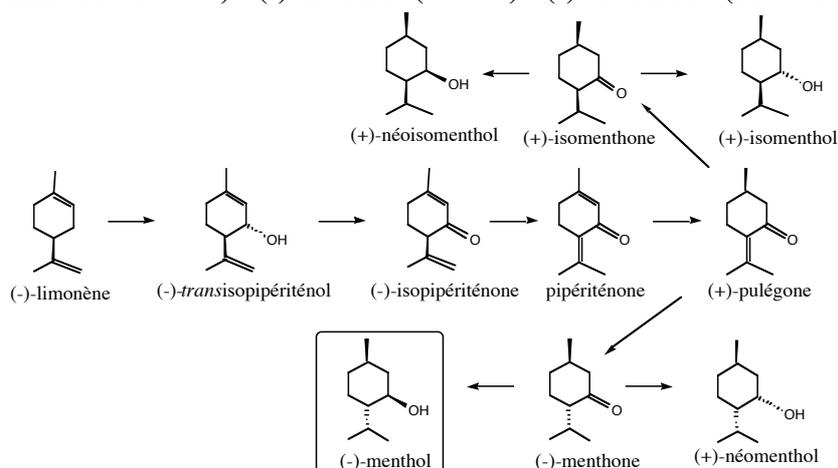


•Menthes :

-M. poivrée, *Mentha x piperata* (Ph. X = hybride *M. aquatica* L. et *M. spicata* L.),

Drogue : Tige fleurie et feuilles : bcp de flavones, triterpènes + caroténoïdes, H.E.

(“peppermint oil” 1 à 3%) : (-)-menthol (> 44%)+ (-)-menthone (15 à 32%).



Filiations biogénétiques des composés aromatiques chez les menthes.

-M. verte = M. crépue = M. douce, *M. viridis* = *M. spicata* L.,

H.E. : ("spearmint oil") : carvone (55-67%)

-M. des champs, *M. arvensis* L.,

H.E. ("cornmint oil") : (-)-menthol (30-45%).

-M. pouliot, *M. pulegium* L.,

H.E. ("pennyroyal oil") : pulégone (> 80% dérivés carbonylés).

•Mélisse (citronelle), *Melissa officinalis* L.,

Drogue : Feuilles séchées (Ph. X) : acides phénols (rosmarinique), flavonoïdes, hétérosides de terpènes; H.E. (0,05%) : aldéhydes (citral, citronellal)

•Marjolaine, *O. majorana* L.,

Drogue : Feuille + Somité fleurie, H.E. (1-3%) : α -terpinéol, terpin-1-én-4ol.

•Origans : O. ou Marjolaine sauvage, *Origanum vulgare* L.,

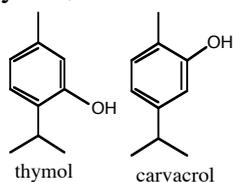
Drogue : Somité fleurie, thymol + carvacrol.

•Thyms : commun, *Thymus vulgaris* L.,

Drogue : Tiges fleuries (Ph. X; H.E. > 1,5%), chimiotypes; thymol, carvacrol.

•Serpolet, *T. serpyllum* L.,

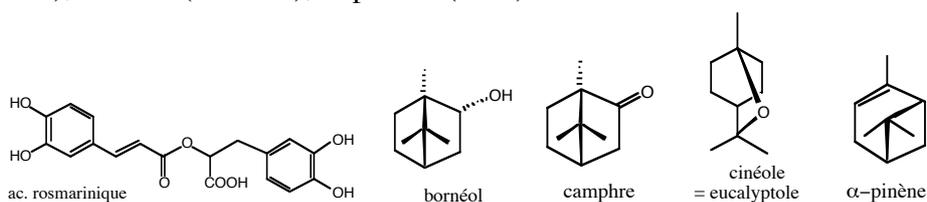
Drogue : Tiges fleuries, thymol, carvacrol.



Thymus vulgaris

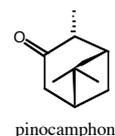
•**Romarin, *Rosmarinus officinalis* L.,**

Droque : Somité fleurie (Ph. X) : ac. phénols (acide rosmarinique), H.E. : bornéol + camphre (15-25%), cinéole (15-30%), α -pinène (30%).



•**Hysope, *Hyssopus officinalis* L.,**

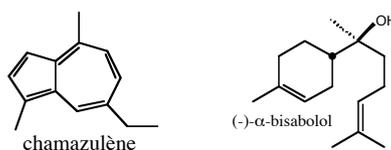
Droque : Feuille + Somité fleurie, (drogue = polyphénols (ac. rosmarinique) : antiseptique, stimulante; H.E. = pinocamphone, isopinocamphone : **neurotoxique**).



Composées = Astéracées :

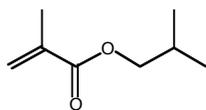
•**Matricaire = Camomille allemande, *Matricaria recucita*,**

Chamomilla recucita (L.) Rauschert (Ph. Eur., 4^{ème} Ed.), Droque : Capitule, riche chamazulène, bisabolol (sesquiterpène)



•**Camomille romaine, *Chamaemelum nobile* (L.) All.,**

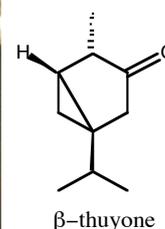
Droque : Capitule floral, (Ph. Eur., 4^{ème} Ed.), peu de chamazulène, riche en angélates + méthacrylates de *i*-BuOH et isoamylique + polyphénols (ac. caféique, flavones = glucosides de apigénol et lutéolol ; voir p. 77).



camomille romaine

•**Armoise, *Artemisia vulgaris* L.**

Droque : Feuille + Somités fleuries, (Ph. F., X^{ème} Ed.), cinéole + thuyone.



armoïse (feuille et inflorescence)

•**Absinthe, *Artemisia absinthium* L.,**

Droque : Feuilles + Somités fleuries, (Ph. Eur., 4^{ème} Ed.), azulène + thuyone.

Drogues à oléorésines

1-Définitions :

- Oléo-résines : mélanges d'H.E. et de résines (térébenthines, « baumes » du Canada)
- gommes-résines et gomme-oléorésines : exsudats résineux + gommes (Encens = oliban, opopanax, myrrhe, galbanum)
- baumes
- résines : résidus de distillation d'oléorésines naturelles.

2-Etat naturel :

- oléo-résines : Conifères et dicotylédones : Anacardiacees, Burséracées, Diptérocarpacées.
- gommes-résines : Burséracées, Apiacées (Ombellifères).
- Térébenthines : Pinacées.

3-Emplois :

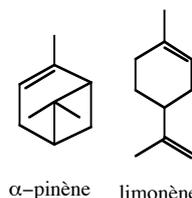
- En pharmacie (voir monographies).
- Industriels (voir monographies).

Drogues à oléo-résines - Monographies

Conifères à oléo-résines :

- Pins, *Pinus* sp. Pinacées.

Pin maritime = P. des Landes, *P. pinaster* Aiton = *P. maritima* Lam.),
→ essence de térébenthine (gommage). Voir aussi « drogues à tanins », p. 91.



Autres “huiles” issues des Conifères :

- Pin Sylvestre, *Pinus sylvestris* L., Pinacées,
Droque : Bourgeons des feuilles ou “aiguilles” (Ph. X). pinènes + limonène.
- Cyprès (cônes), *Cupressus sempervirens* L., Cupressacées.
- Genévrier, *Juniperus communis* L., Cupressacées.
Droque : “Baie” (Ph. X) : H.E. (2%) à pinènes (80%). → le gin.
- *Juniperus oxycedrus* L., Cupressacées
Droque : → huile (ou “goudron”) de cade.
- Sabine, *Juniperus sabina* L., Cupressacées
Droque : → huile toxique.



Cyprès (fruits = galbules)

Drogues à Iridoïdes

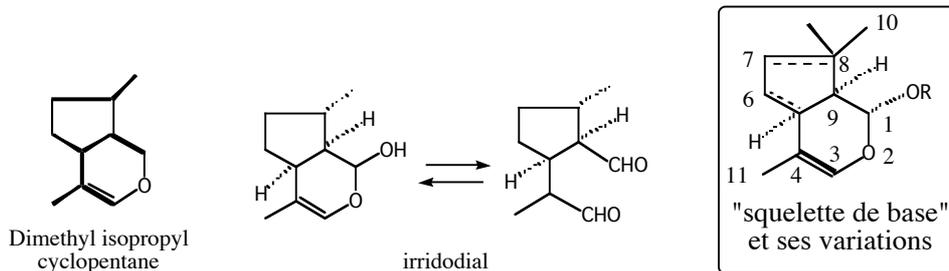
1- Définition.

2- Etat naturel – Répartition

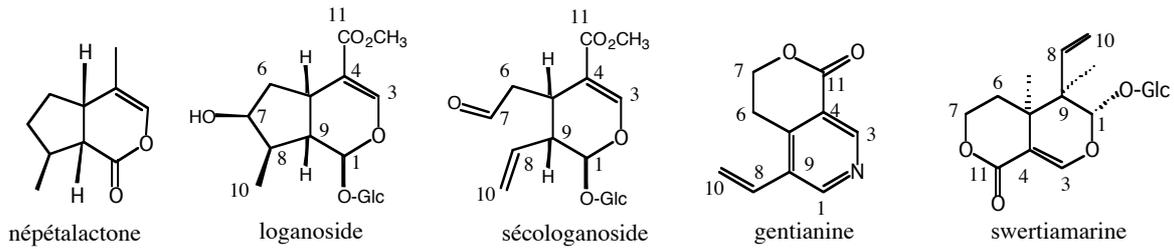
Insectes, Dicotylédones : Gentianales, Lamiales, Scrophulariales.

3- Structures de base :

- squelette de base - variations –

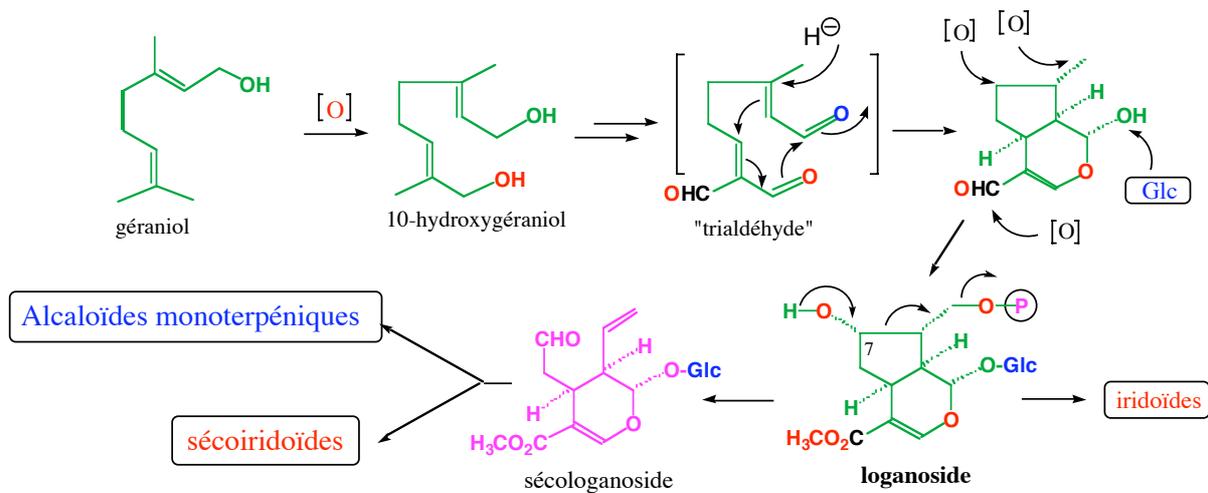


- iridoïdes – sécoiridoïdes - artéfacts

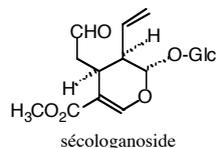


4- Biogenèse :

loganoside → iridoïdes vrais ; sécologanoside → sécoiridoïdes



Importance du sécologanoside → précurseur biogénétique de plusieurs catégories d'alcaloïdes.



5- Caractérisation - Essais :

- Spectre U.V., I.R., RMN ^1H et ^{13}C
- Réactions colorées :
 - * Noircissement naturel
 - * TRIM et HILL = sol. de CuSO_4 dans HCl dilué.
 - * Vanilline sulfurique.
- Dosage : HPLC
- Extraction.

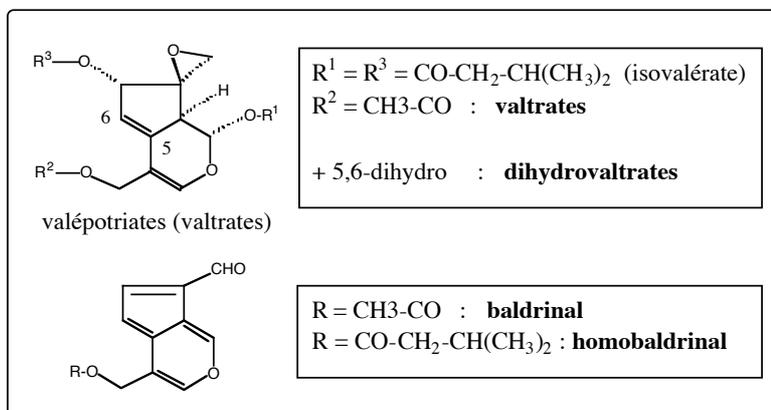
6- Propriétés physiologiques - Emplois :

- Sédatif du S.N.C. (valériane → allopathie)
- Hypotensive (olivier → phytothérapie)
- Antirhumatismale (harpagophyton → phytothérapie)
- Tonique amer (gentiane jaune → alimentaires).

Drogues à Iridoïdes – Monographies

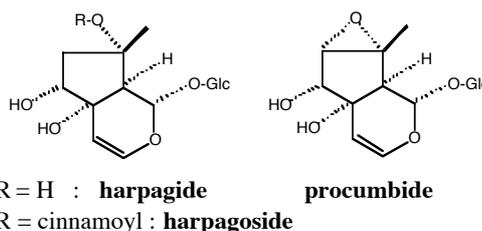
A) Valériane, *Valeriana officinalis* L., Valérianacées,

Organes souterrains séchés à < 40°C (Ph. X) :



B) Harpagophyton, *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC ex Meissn., Pédaliacées

Drogue : racines latérales



C - L'Olivier, *Olea europaea* L., Oléacées.

Les Feuilles (Ph. Fr., 10^{ème} Ed.)

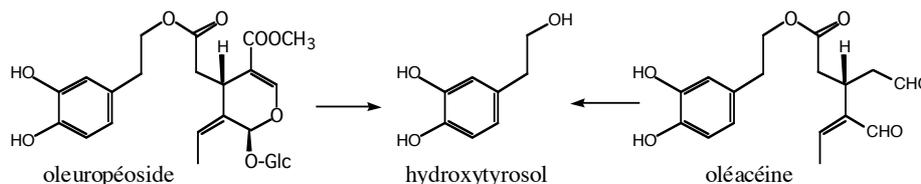
a)botanique b)caractères c)composition d)emplois (phytothérapie) : normotenseur.



Olea europaea (rameau fleuri)



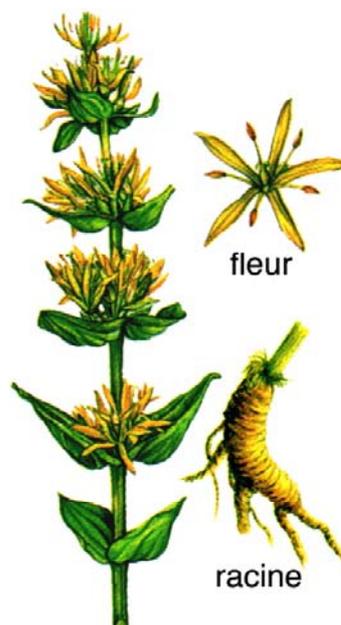
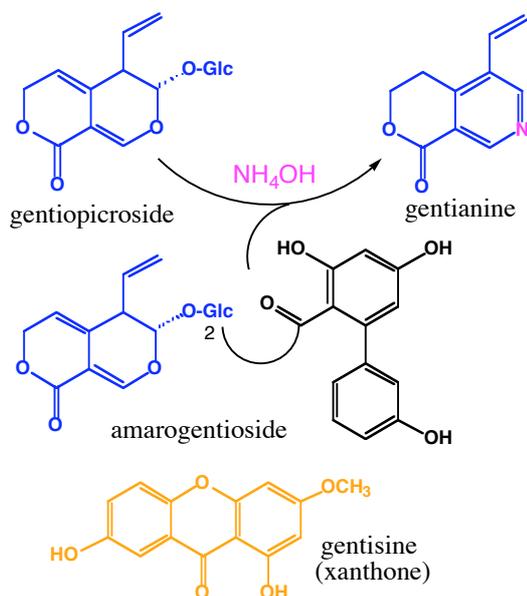
Olea europaea (rameau fructifère)



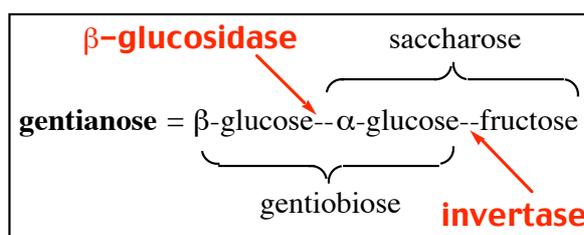
Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; corrélacionnelle et anti-arythmie

D) Gentiane jaune, *Gentiana lutea* L., Gentianées

Droque : organes souterrains séchés



Gentiana lutea



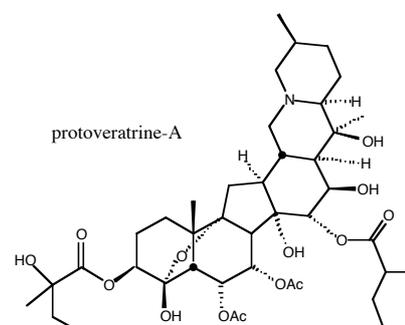
Plantes toxiques avec laquelle une confusion est possible : Ellébore blanc ou vétrate, *Veratrum album*, Liliacées

Contient des alcaloïdes très oxydés (cé-veratrum) : protoveratrine.
Toxiques sur les animaux à sang froid (utilisé autrefois comme parasiticide externe).

Cardiotoxiques puissants chez l'homme, provoquent bradycardie et hypotension intenses (utilisé autrefois comme antihypertenseur) dues à une augmentation du tonus vagal réflexe par augmentation de la perméabilité du canal sodique rapide (dépoliarisation des terminaisons pneumogastriques au niveau du sinus coronaire et du ventricule gauche) et stimulation des barorécepteurs du sinus carotidien.

Intoxication = engourdissement des extrémités, malaise + nausées, vomissements, douleurs abdominales, puis signes cardiologiques.

Antidote = atropine.



Drogues à pyrèthrinoïdes - Généralités

1- Définition :

- Monoterpènes irréguliers : Acides chrysanthémiques et pyréthriques.

2- Etat naturel.

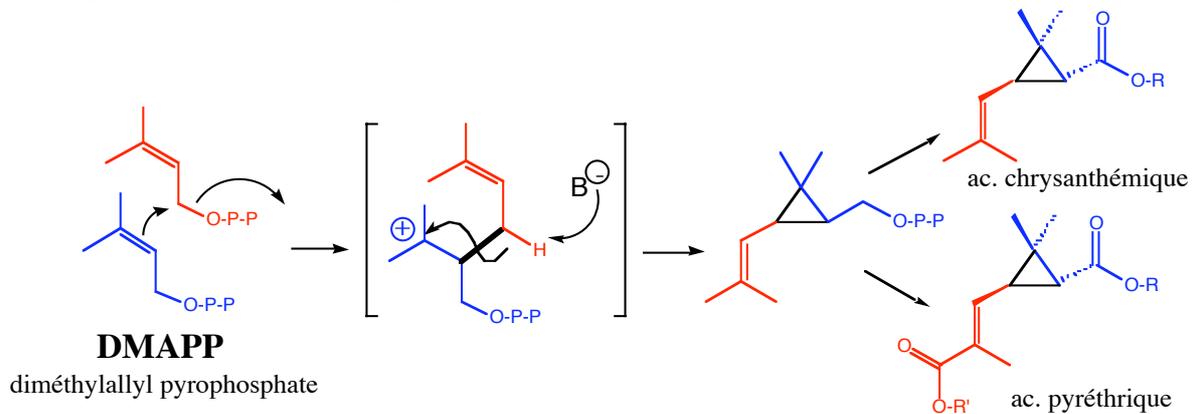
- Pyrèthrines (Composées : *Santolina chamaecyparis* L.).

3- Biogenèse :

3-1. Rappels biogenèse de l'isoprène

(voir page 115).

3-2. Aspects particuliers aux pyrèthrinoïdes.



4- Préparation - Extraction :

- pentanes, fluides supercritiques

5- Propriétés physiologiques - Emplois :

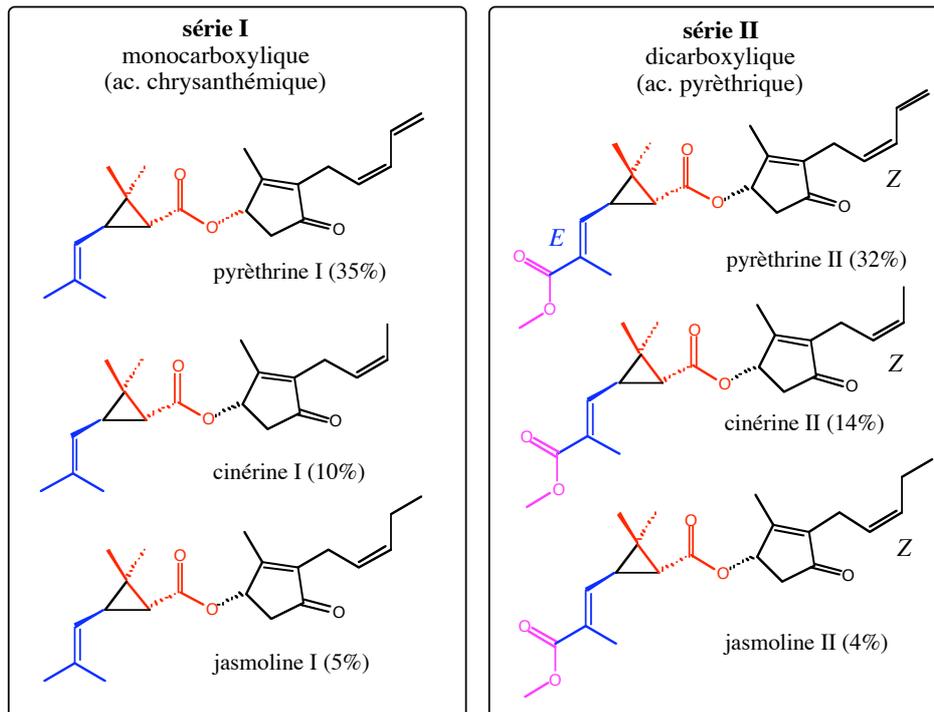
- En pharmacie (voir monographie).
- Industriels (voir monographie).

Drogues à pyréthrinoïdes - Monographie

Droque à "pyrèthres" :

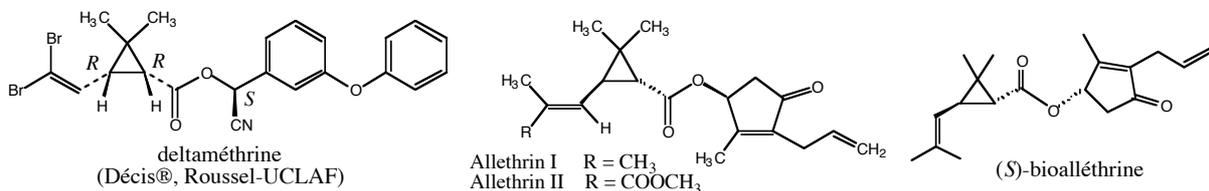
- **Pyrèthre de Dalmatie (Chrysanthème insecticide) *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev.) Vis. = *Tanacetum cinerariifolium* (Trev.) Schultz Bip., Composées,**

Culture au Kenya et 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.

2- Etat Naturel.

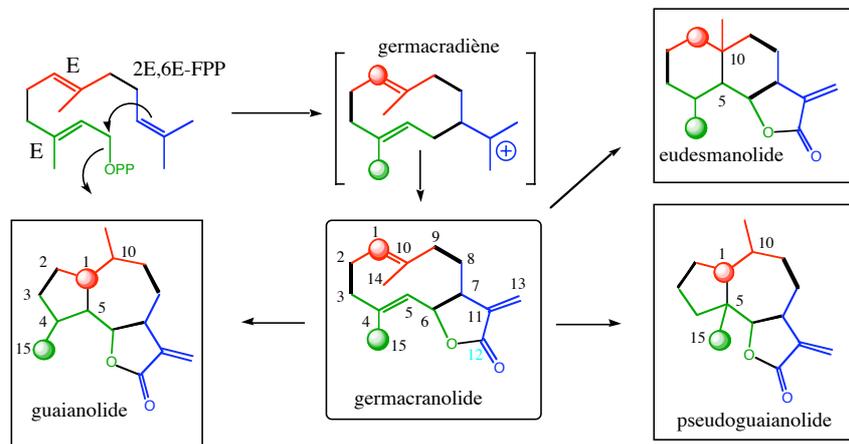
3- Structures :

3-1. Biogenèse des sesquiterpènes

Voir page 117. Le cation “cyclodécadiényle”.

3-2. Les principaux squelettes

Variations.



4- Extraction

5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes-lactones.

5-1. Principes “amers”.

5-2. Pouvoir antiparasitaire et anthelminthique.

5-3. Cytotoxicité et propriétés antinéoplasiques.

5-4. Autres propriétés

5- Plantes toxiques à sesquiterpènes-lactones

5-1. Sesquiterpènes-lactones de pollens d'Ambrosies et allergies.

6- Emplois :

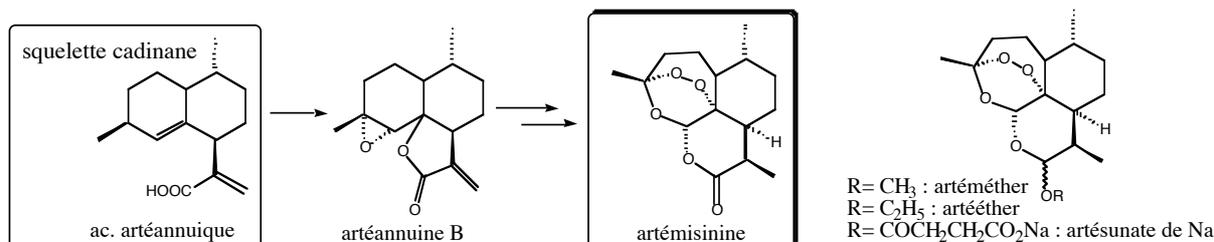
En pharmacie : Voir Monographies.

Les Drogues à Lactones sesquiterpéniques Monographies

1- Armoise annuelle, Quinghao, *Artemisia annua* L., Astéracées.

Parties aériennes : H.E. (3%) : cinéole, pinènes.

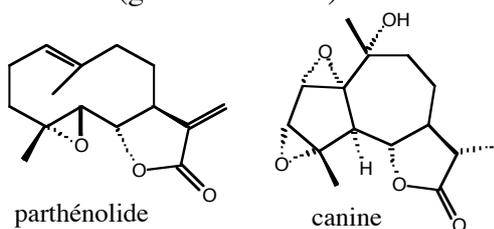
P.A. : quinghao (“extrait de quinghao”) ou artémisinine.



2- Grande camomille, *Tanacetum parthenium* L., Schultz-Bip., Astéracées.

Parties aériennes (Ph. F., 10^{ème} Ed.). (migraines, règles douloureuses)

P.A. : H.E. à camphre + lactones sesquiterpéniques dont le parthénolide (germacranolide).



grande camomille

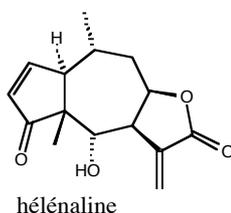
3- Arnica, *Arnica montana* L., Astéracées.

Capitule séché (Ph. F., 10^{ème} Ed.). (vulnéraire)

P.A. : hélénaline. Vérifier absence de rutoside (souci).



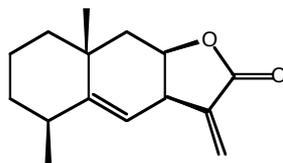
arnica (capitule)



arnica (capitule)

4- Aunée, *Inula helenium* (L.), Astéracées.

Racines et rhizome (Ph. F., 10^{ème} Ed.). (diurétique, béchique, antihelminthique, antifongique) ; P.A. : alantolactone.

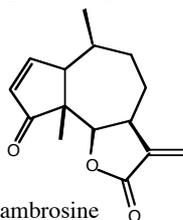


alantolactone

Plantes toxiques à lactones sesquiterpéniques :

Ambrosie, *Ambrosia maritima* L., Astéracées.

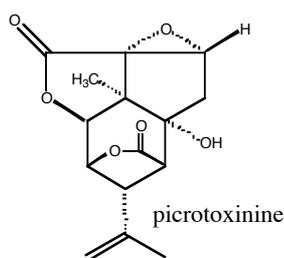
Somités fleuriers. P.A. : ambrosine (pseudoguaianolide) et dansine.



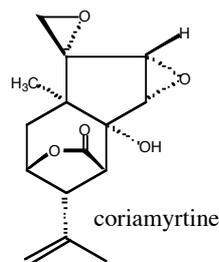
ambrosine

Corroyère = Redoul, *Coriaria myrtifolia* (Bauhin) L., Coriariacées :

Toxicité : coriamyrtine.



picrotoxinine



coriamyrtine

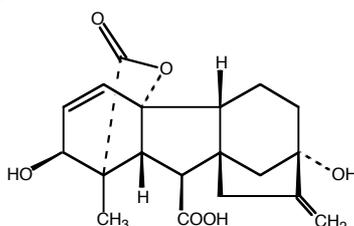
Proche de la picrotoxinine (ou cocculine) présente dans la Coque du Levant, *Anamirta cocculus*, Menispermacées (poison de pêche en Inde). Ce sont des antagonistes de l'acide γ -aminobutyrique, stimulant du SNC et respiratoire (antidotes des barbituriques en pharmacie vétérinaire)

Drogues à diterpènes - Généralités

1-Généralités - nomenclature.

2-Etat Naturel :

- Universels : gibberellines



Ac. gibberellique (facteur de croissance chez les plantes)

- + chez Lamiales, Astérales, Gentianales, Fabales.

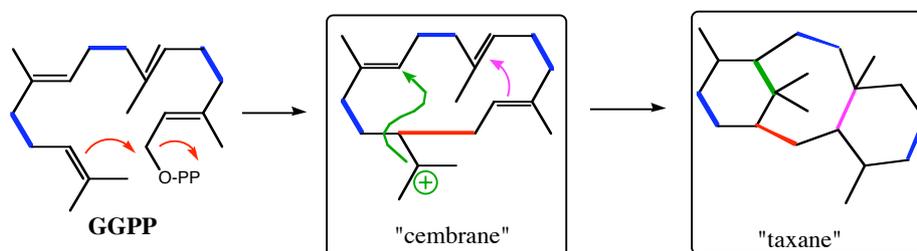
3-Structures - Biogenèse :

3-1. Biogenèse des diterpènes

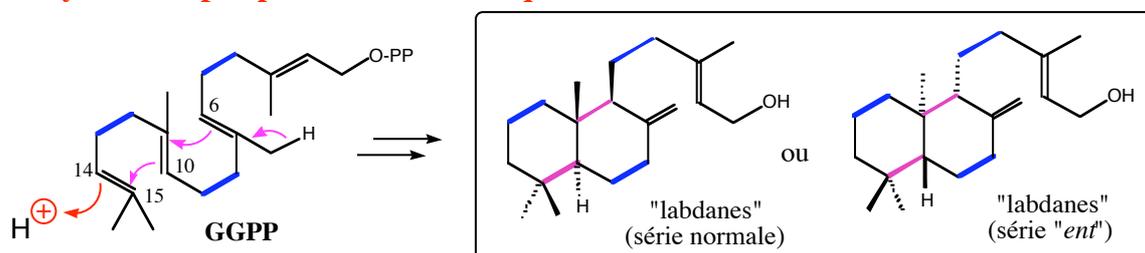
(voir début, page 116).

3-2. Cyclisation par hétérolyse du résidu pyrophosphate :

Les squelettes "cembreane" et "taxane".

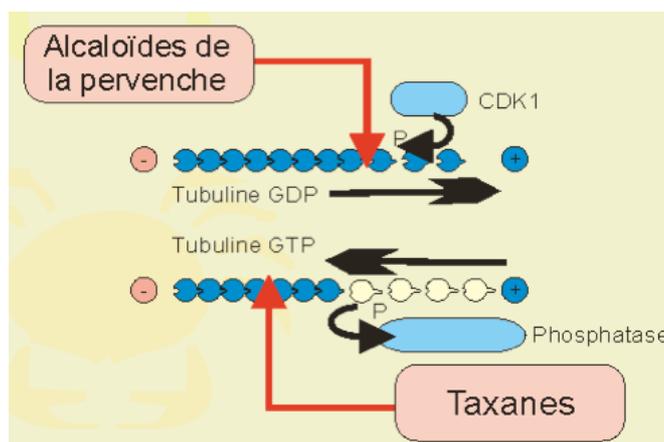


3-3. Cyclisation par protonation : Les squelettes "labdane" et "ent-labdane".



Drogues à diterpènes - Monographies.

Les "taxanes" : anticancéreux. Leur mécanisme d'action est différent de celui des alcaloïdes de la pervenche : ils entraînent un rassemblement et une stabilisation des microtubules cellulaires, en équilibre normalement avec la tubuline soluble. Un certain nombre de fonctions cellulaires vitales sont ainsi perturbées : mitose, maintenance de la morphologie cellulaire, changement de formes, formation des neurones. Les cellules sont arrêtées dans leur division en G2 + M.



modes d'action différents entre alc. de la Pervenche et les taxanes.

(Source : http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct13.html)

Ifs, *Taxus sp.*, Taxacées.

If du Canada, *Taxus brevifolia* Nutt.,

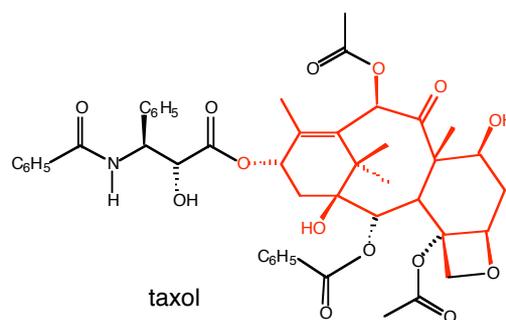
Drogue : écorces de tronc (0,01g/kg)

P.A. : Taxol® (Paclitaxel®, Bristol M.S.)

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 :

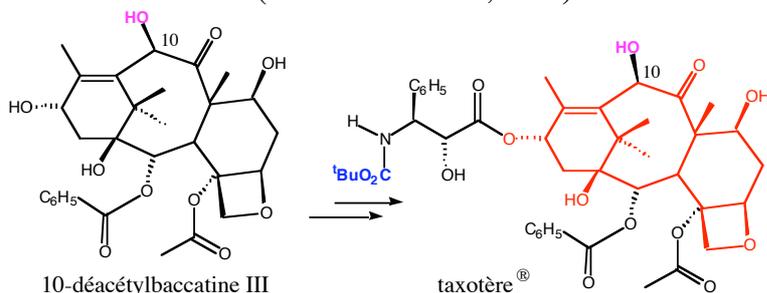
Taxol est aussi indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

Bien que d'autres schémas posologiques soient en cours d'évaluation, un schéma d'association comportant Taxol à une posologie de 135 mg/m², administré sur une période de 24 heures, suivi par cisplatine à une posologie de 75 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure, est recommandé

If à baies, *Taxus baccata* L.,

Droque : feuilles (0,2 à 1g/kg)

P.A. : Taxotère® (Docétaxel® DCI, RPR)



Taxotère en monothérapie est indiqué dans le traitement du **cancer du sein** localement avancé ou **métastatique** :

- résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique,
- en rechute en cours de traitement adjuvant.

La chimiothérapie cytotoxique a dû comporter une anthracycline.

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration des cytostatiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un spécialiste qualifié en oncologie.

Docétaxel® en monothérapie s'emploie à 100 mg/m² administrés en perfusion d'une heure toutes les trois semaines.

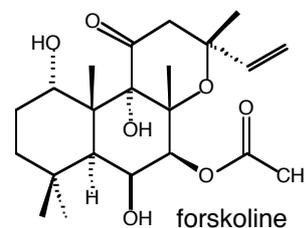
Autres plantes à composés diterpéniques :

- **Grindelia robusta** Nutt., Asteracées, Somité fleurie séchée (Ph. X).

- **Coléus, Coleus forskohlii** (Willd.) Briq., Lamiacées, somité fleurie.

Inotrope positif par activation de l'adénylate cyclase et augmentation de l'AMPc.

- **Ballote fétide, Ballota nigra** L., Lamiacées, somité fleurie.



Plantes à diterpènes toxiques :

Lamiacées :

- **Germandrée petit-chêne, Teucrium chamaedrys** L.,

tige fleurie. (Cas d'hépatites aiguës → liste I depuis arrêté du 23/05/92 et interdiction de délivrer ou exécuter ses préparations).

Thymélacées :

Daphne divers (graines et écorces) :

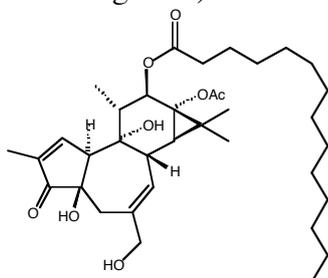
- **D. laureola** L., Laurier des bois.

D. mezereum L., “bois gentil”.

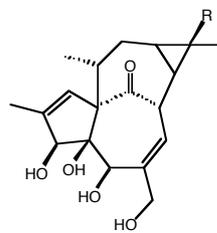
D. gnidium L., “garou”
rougeurs des vagabonds !.

Euphorbiacées :

(esters du phorbol, de l'ingénol):



TPA = tétradécanoate d'acétate de phorbol



ingénol

Croton flavens L.,
cancérisation (activation du virus d'Epstein-Barr).

Euphorbia lathyris L., “épurge”

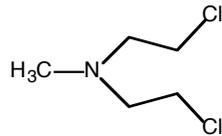
Euphorbia verrucosa L., “herbe aux verrues”.

Catégories d'agents chimiques « cancérigènes »

1- Cancérigènes primaires :

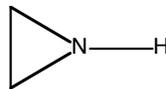
Directement actifs (par leur structure chimique) :

-Moutardes azotées :



chloroéthaneamine

-éthylènimines :

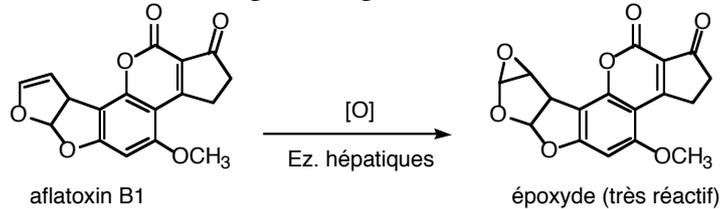


aziridine

2- Secondaires ou « procancérigènes » :

Pas directement actifs :

leur structure chimique est transformée en composés cancérigènes « primaires » par des enzymes (ceci est variable selon les espèces et parfois les individus)



3- « Cocancérigènes » :

Ni primaires, ni secondaires mais ils favorisent leur action :

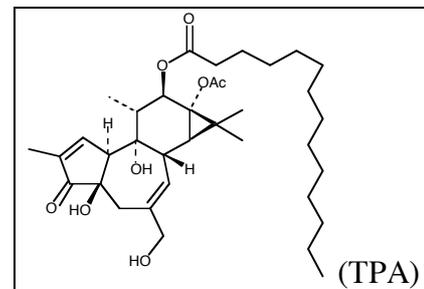
Les structures chimiques sont transformées en « primaire » par des enzymes (ceci est variable d'une espèce à l'autre).

-Huile de croton

-Esters de phorbol :

- Hormones sexuelles :

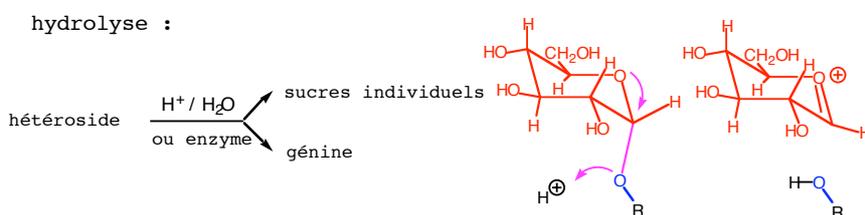
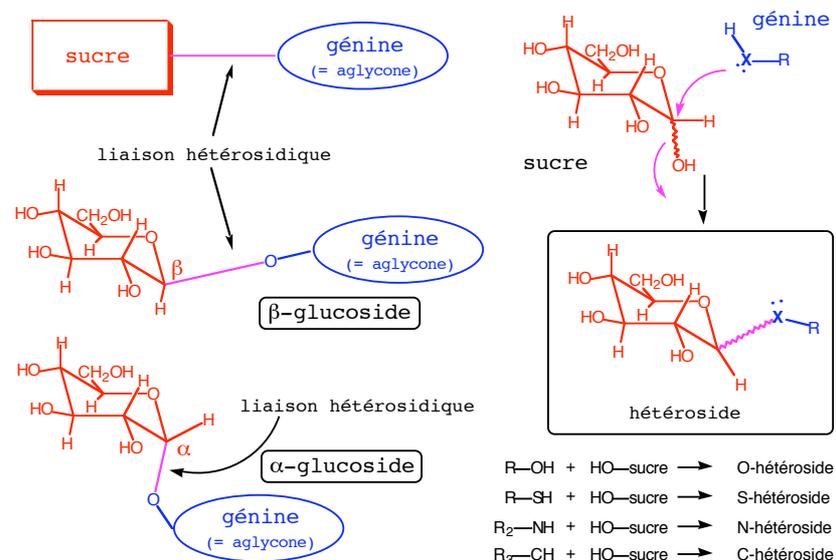
- Testostérone
- Estrogènes



Les Hétérosides (Rappels)

A- Définition

B- Nomenclature

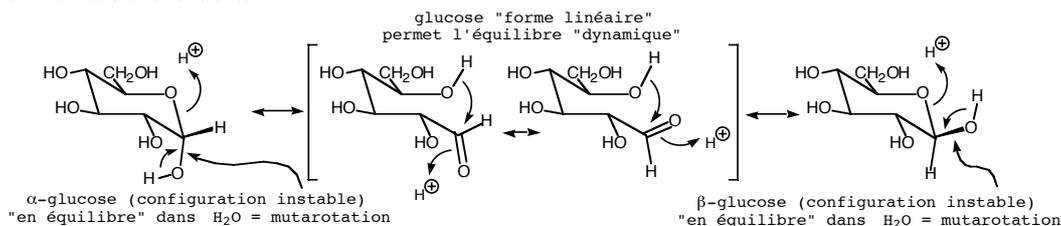


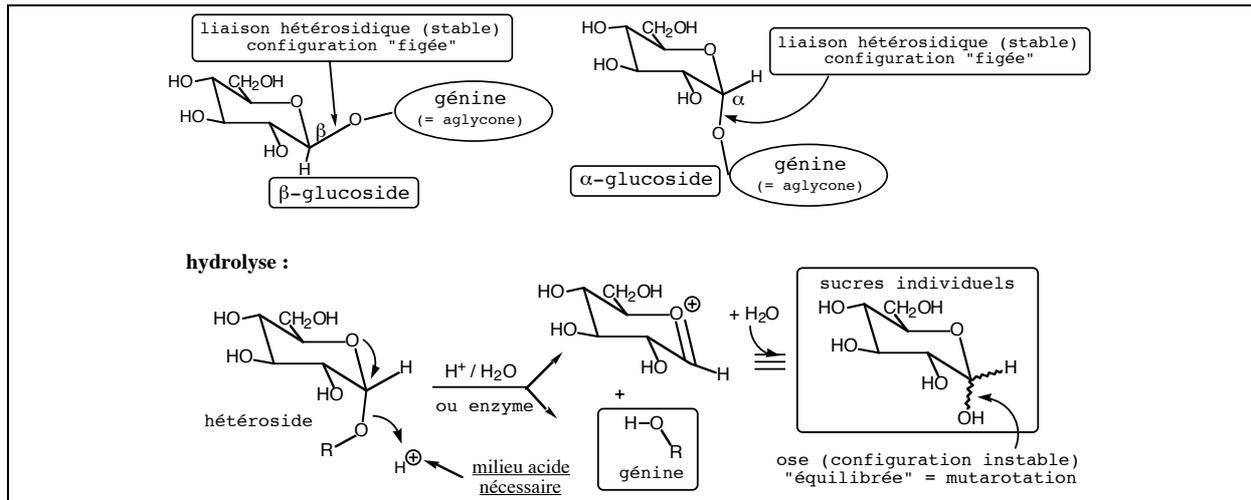
Sucres et hétérosides :

Fonction hémiacétalique **anomérique** (mutarotation) vs liaison osidique ou hétérosidique = stabilité, nature (« acétal pas ester \rightarrow \neq des glycuconjugués ! 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 :





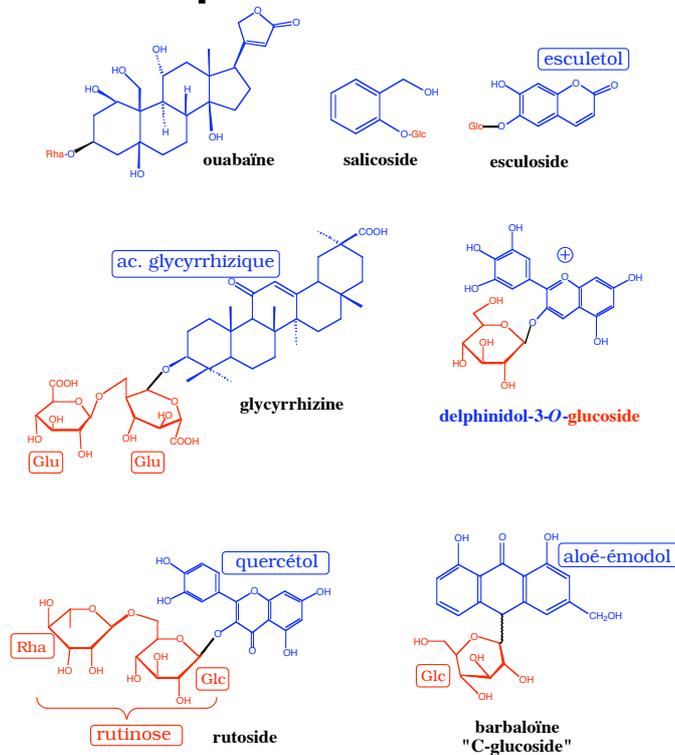
C- Propriétés physicochimiques

D- Détermination de leur structure

- par hydrolyse acide
- par hydrolyse enzymatique
- autres techniques

E- Importance des hétérosides en thérapeutique.

Exemples d'hétérosides



Drogues à Hétérosides Cardiotoniques

1- Généralités

Historique - Définition

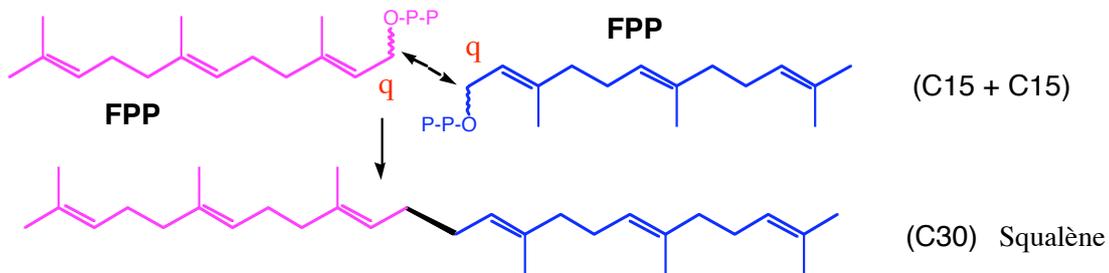
2- Localisation - Répartition dans le règne végétal.

3- Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.)

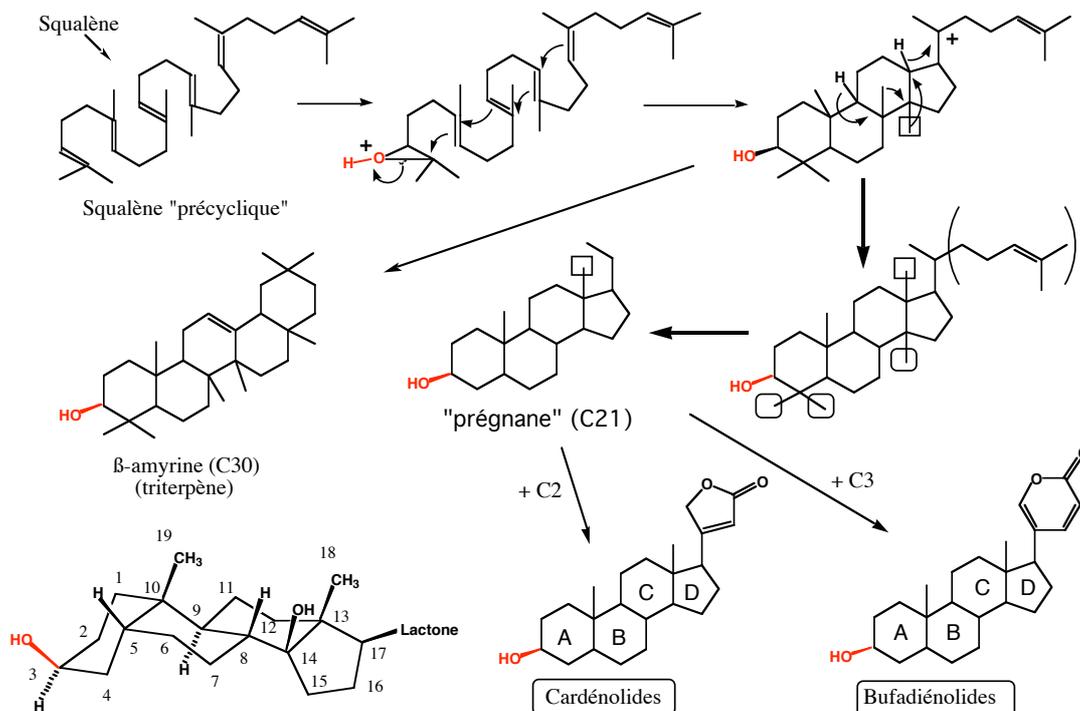
3-A- Les génines :

3-A-1- Biogenèse du squelette :

- 1) Formation de l'isoprène "actif" : voir détails page 115
- 2) Couplage "tête-queue" : formation du FPP, voir détails page 116
- 3) Couplage "queue-queue" : formation du squalène en C30



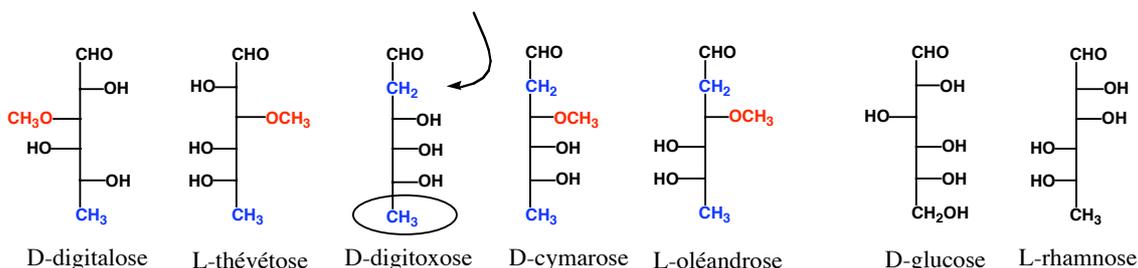
4) Cyclisation en cyclopentanoperhydrophénanthrène et réarrangements :



3-A-2- Caractéristiques structurales

3-A-3 Variations structurales

3-B- Les oses :

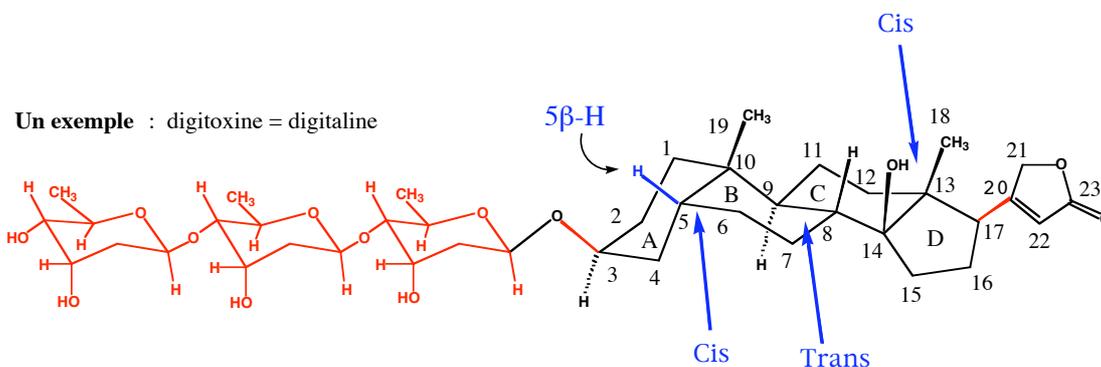


3-B-1- Communs

3-B-2- Spécifiques

3-B-3- Hydrolyse

4- Relations Structure-Activité.



5- Propriétés physico-chimiques - Extraction.

6- Propriétés pharmaco-physiologiques.

6-A- Sur la contractilité.

6-B- Sur la conductibilité

6-C- Sur l'automatisme

6-D- Actions secondaires

6-E- Conséquences

6-F- Pharmacocinétique. Métabolisme

6-G- Effets indésirables :

6-G-1- digestifs.

6-G-2- neurologiques. NOTE.

7- Caractérisation

7-A- - Réactions colorées :

7-A-1- des sucres

• R. de Keller-Killiani : 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. (CHCl_3 , Et_2O).

Spécifiques du squelette stéroïdique

- R. de Liebermann : Anh. acétique + H_2SO_4 conc. → phase CHCl_3 bleu-vert (peu spécifique)

Spécifiques du noyau lactonique (cardénolides) : ttes basées sur dérivés arom. Nitrés / OH^- :

- R. de Baljet : Ac. picrique + NaOH → col. **orange** (stable, peu sensible)
- R. de Kedde : Ac. 3,5-dinitrobenzoïque + NaOH → col. **rouge** (sensible)
- R. de Raymond-Marthoud : *mé*ta-dinitrobenzène + NaOH → col. **violet** (fugace, très sensible)

7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B) :

- R. de Pesez : H_3PO_4
- R. de Swendsen-Jensen : $\text{CCl}_3\text{-COOH}$.

7-C- C.C.M.

R. de Kedde ou en UV après pulvérisation de $\text{CCl}_3\text{-COOH}$.

8- Dosages

8-A- Méthodes Physicochimiques :

8-A-1- Colorimétrie

8-A-2- Densitométrie

8-A-3- Pondérale.

8-B- Méthodes biologiques

9- Emplois

9-A- Formes d'utilisation

9-B- Indications thérapeutiques

9-C- Principe de la prescription

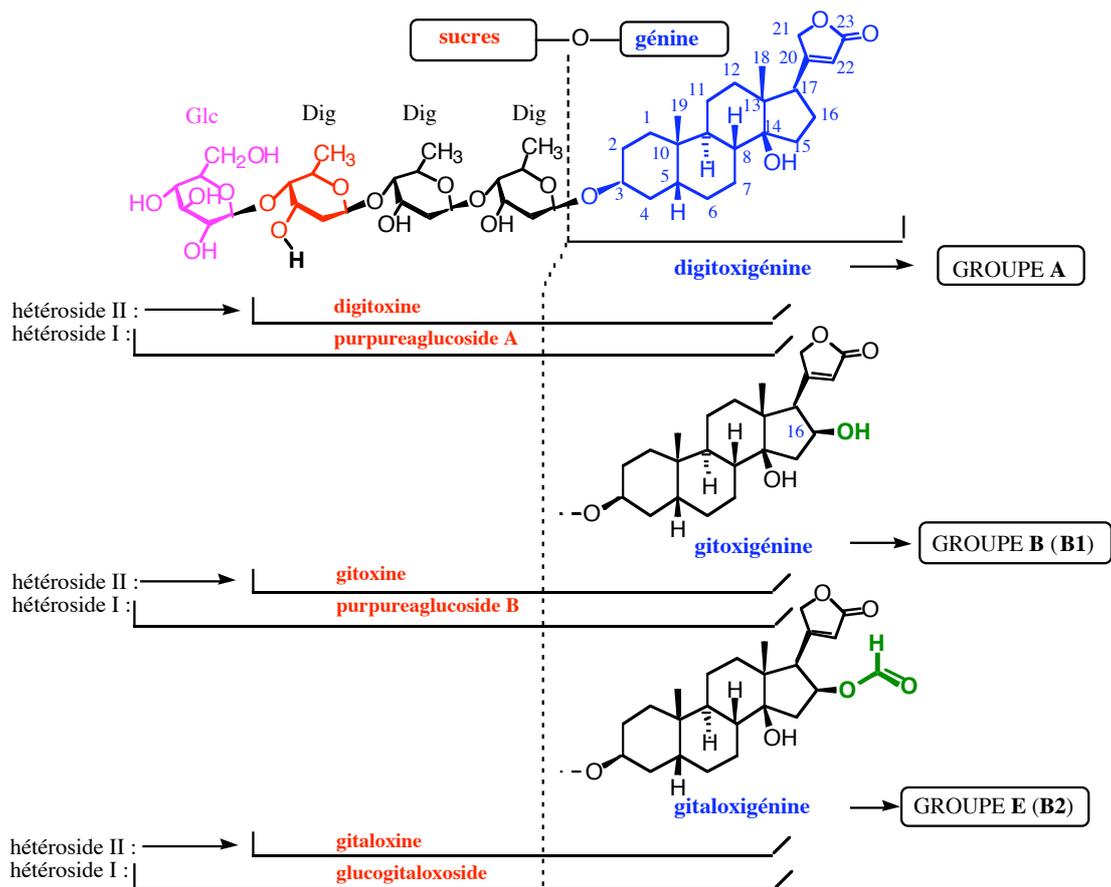
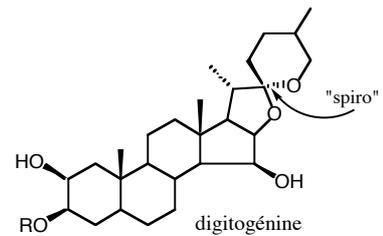
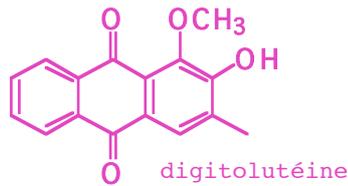
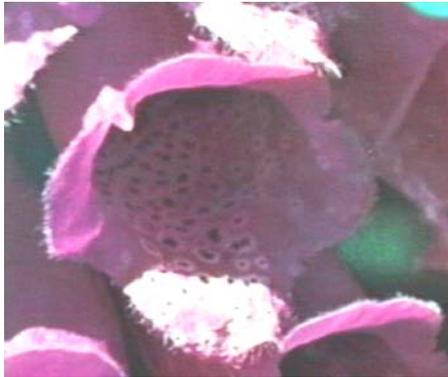
9-D- Précautions d'emploi.

Retenir ce qui distingue les deux digitales du point de vue botanique, les similitudes et différences structurales de leurs P.A..

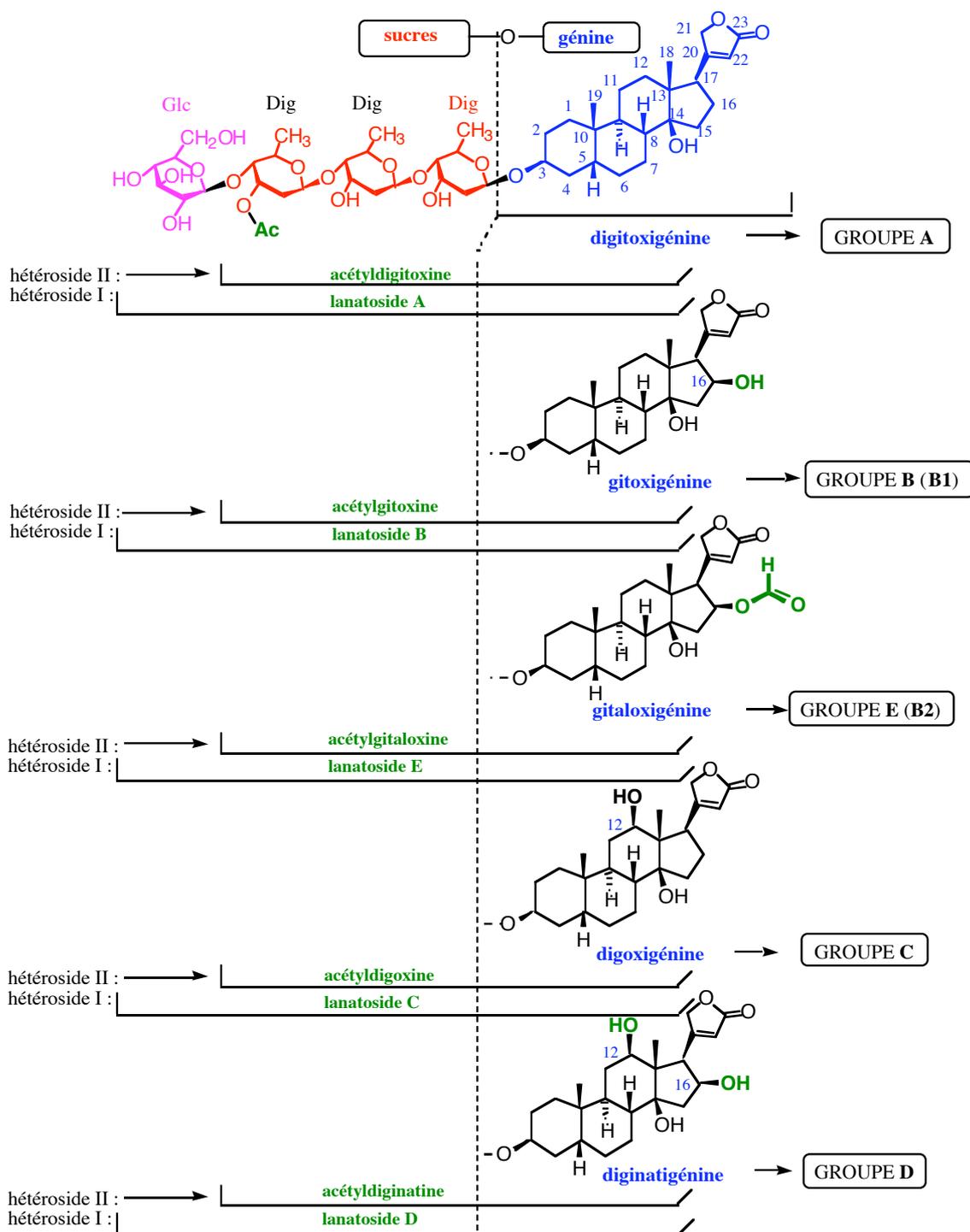
Les doses thérapeutiques !!!

Drogues à Hétérosides Cardiotoniques - Monographies

• Digitale pourpre : *Digitalis purpurea* L., Scrophulariacées



• **Digitale laineuse : *Digitalis lanata* Ehrh., Scrophulariacées**



Principaux digitaliques (présentation – posologies)

***DIGITALINE NATIVELLE® (digitoxine, digitoxoside) liste I.** (abandonné)

***DIGOXINE NATIVELLE**

FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 0,25 mg (blanc) : Boîte de 30.

Solution buvable en gouttes à 5 µg/0,1 ml : Flacon de 60 ml, avec pipette doseuse graduée.

Solution injectable IV adulte à 0,5 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 6.

Solution injectable IV pédiatrique à 0,05 mg/1 ml : Ampoules de 1 ml, boîte de 6.

INDICATIONS de la digoxine

Insuffisance cardiaque à bas débit (généralement en association 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.

C'est le digitalique de choix chez l'enfant : administrable par toutes les voies, possède une bonne marge de sécurité et une brève demie-vie.

Remarque : l'insuffisance cardiaque à débit élevé et celle liée à un obstacle mécanique ou à l'insuffisance cardiaque du coeur pulmonaire chronique ne constituent pas des indications pour les digitaliques.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

Voie orale (comprimé) :

- dose d'attaque : 2 à 4 comprimés par jour en plusieurs prises ;
- dose d'entretien moyenne : 1 comprimé par jour en une ou deux prises.

En cas d'insuffisance rénale : réduire la dose quotidienne en divisant la dose normale de digoxine par le taux de créatininémie (exprimé en mg pour 100 ml).

Coût du traitement journalier : 0,57 F.

Voie veineuse :

- dose d'attaque : 1 à 2 ampoules par jour ;
- dose d'entretien : 1/2 à 1 ampoule soit chaque jour, soit 3 jours par semaine.

Le contenu des ampoules doit être injecté très lentement.

Le dosage de la digoxine plasmatique est utile pour adapter la posologie dans les formes sévères ou de traitement difficile. La digoxinémie doit être mesurée lorsqu'un surdosage est à redouter (en cas d'insuffisance rénale en particulier) ou lorsqu'une majoration des doses paraît nécessaire (action insuffisante des doses usuelles).

Enfant :

- Voie orale (solution buvable à usage pédiatrique) :

Le flacon de solution est accompagné d'une pipette doseuse graduée en vingtièmes de millilitre (0,05 ml) : 1 ml contient 0,05 mg, soit 50 µg, de digoxine.

dose initiale en une prise,

traitement d'entretien : il est commencé huit heures plus tard ; le tiers de la dose initiale est administré, puis une dose identique est répétée toutes les huit heures. Les doses varient, non pas en fonction de la gravité apparente de l'affection à traiter, mais avec le poids de l'enfant.

Posologie de la digoxine (voie orale) chez l'enfant à fonction rénale normale :

Poids de l'enfant(en kg)	Dose initiale (en µg/kg et en ml/kg)	Dose d'entretien en 3 prises par jour (en µg/kg/jour)
< 3	15 µg (0,3 ml)	15
3 à 6	20 µg (0,4 ml)	20
6 à 12	15 µg (0,3 ml)	15
12 à 24	10 µg (0,2 ml)	10
> 24	7 µg (egal environ 0,1 ml)	7

En cas d'insuffisance rénale, ce qui s'observe souvent dans les cardiopathies gauches par réduction du débit artériel rénal et qu'on peut grossièrement apprécier par la détermination du taux de créatininémie ou d'azotémie, on doit réduire la dose d'entretien en lui appliquant un coefficient d'autant plus sévère que l'insuffisance rénale est plus grave.

Créatininémie (en µmol/l)	Azotémie (en mmol/l)	Multiplier la dose d'entretien par
70 à 100	8 à 17	0,6
101 à 200	17,1 à 25	0,3
201 à 400	25,1 à 33	0,15

Le dosage de la digoxine plasmatique est utile pour adapter la posologie dans les formes sévères ou de traitement difficile. La digoxinémie doit être mesurée lorsqu'un surdosage est à redouter (en cas d'insuffisance rénale en particulier) ou lorsqu'une majoration des doses paraît nécessaire (action insuffisante des doses usuelles).

La zone d'efficacité se situe autour de 3 ± 1 ng/ml au-dessous de 2 ans, de 1,5 ± 0,5 ng/ml au-dessus de 2 ans.

En traitement d'entretien, il est prudent de ne pas dépasser 3 ng/ml (3,8 nmol par litre) chez le nourrisson, 1,5 ng/ml au-dessus de 2 ans.

Nourrisson et enfant :

Voie veineuse (ampoules injectables pédiatriques) :

Le traitement est commencé par une dose de charge administrée en une injection. Il est suivi, 8 heures après le début de l'administration, par des doses d'entretien réparties en 3 injections par 24 heures.

Poids du nourrisson ou de l'enfant (en kg)	Dose de charge par kg (en µg/kg)	Dose d'entretien (en µg/kg et par 24 h)
< 3	10	10

3 à 6	15	15
6 à 12	10	10
12 à 24	7	7
> 24	5	5

En cas d'insuffisance rénale, ce qui s'observe souvent dans les cardiopathies gauches par réduction du débit artériel rénal et qu'on peut grossièrement apprécier par la détermination du taux de créatininémie ou d'azotémie, on doit réduire la dose d'entretien en lui appliquant un coefficient d'autant plus sévère que l'insuffisance rénale est plus grave.

Créatininémie (en $\mu\text{mol/l}$)	Azotémie (en mmol/l)	Multiplier la dose d'entretien par
70 à 100	8 à 17	0,6
101 à 200	17,1 à 25	0,3
201 à 400	25,1 à 33	0,15

Le contenu des ampoules doit être injecté très lentement.

Le dosage de la digoxine plasmatique est utile pour adapter la posologie dans les formes sévères ou de traitement difficile. La digoxinémie doit être mesurée lorsqu'un surdosage est à redouter (en cas d'insuffisance rénale en particulier) ou lorsqu'une majoration des doses paraît nécessaire (action insuffisante des doses usuelles).

Le prélèvement (par microméthode) doit être fait 8 heures après la dernière prise. La zone d'efficacité se situe autour de 3 ± 1 ng/ml au-dessous de 2 ans, de $1,5 \pm 0,5$ ng/ml au-dessus de 2 ans.

Coût du traitement journalier : 0,38 à 0,77 F/kg.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

Blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés, non appareillés.

Hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digitalique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Tachycardies atriales (flutter, tachysystolie) et fibrillation auriculaire associée à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie restrictive, sauf en cas de fibrillation auriculaire associée.

Tachycardie et fibrillation ventriculaire.

Sultopride, calcium (sels de) par voie IV : cf Interactions.

Relative :

Midodrine : cf Interactions.

NB : les extrasystoles ventriculaires chez un insuffisant cardiaque non digitalisé ne sont pas une contre-indication.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

L'arrêt des digitaliques est impératif en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) liée à une hypersensibilité ou à un surdosage.

L'arrêt est conseillé avant un choc électrique ; celui-ci ne sera effectué qu'après un délai, par exemple, de 1 à 2 demi-vies (un jour et demi à 3 jours).

Comprimé : en raison de la présence de lactose, le comprimé ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi :

L'hypokaliémie pouvant augmenter la toxicité des digitaliques, on recherchera l'existence de facteurs favorisants : diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B (voie IV) ; au besoin, avant traitement, une kaliémie sera effectuée et l'hypokaliémie corrigée, et, en cours de traitement, la kaliémie sera périodiquement contrôlée.

Réduire la posologie :

dans les cas où la sensibilité aux digitaliques est accrue : sujets âgés, hypoxie par insuffisance respiratoire, hypothyroïdie, insuffisance cardiaque évoluée, hypercalcémie,

dans l'insuffisance rénale et dans l'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie et Mode d'administration),

en début de traitement si un autre digitalique a été prescrit les jours précédents.

Surveillance stricte (ECG) en début de traitement dans les insuffisances cardiaques avec BAV du 1er degré.

La forme comprimé contient du lactose monohydraté.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Associations contre-indiquées :

Calcium (sels de) par voie IV : troubles du rythme graves, voire mortels.

Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées :

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.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Amiodarone : dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG et, éventuellement, adapter la posologie des digitaliques.

Calcium (sels, voie orale), en particulier en cas d'association avec la vitamine D : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.

Charbon, kaolin : diminution de l'absorption digestive des digitaliques. Prendre le charbon ou le kaolin à distance des digitaliques (plus de 2 heures, si possible).

Clarithromycine, érythromycine : augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine ou l'érythromycine et après son arrêt.

Colestyramine : diminution de l'absorption digestive des digitaliques. Prendre ces médicaments à distance des digitaliques (plus de 2 heures, si possible).

Hydroquinidine, quinidine et, par extrapolation, deslanoside : troubles 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.

Hypokaliémisants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéralo) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison (voie générale), diurétiques hypokaliémisants (seuls ou associés), tétracosactide, laxatifs stimulants : hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance clinique, contrôle de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG.

Itraconazole : augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles de rythme : diminution de l'élimination. Surveillance clinique, et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.

Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive de la digoxine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la digoxine (plus de deux heures si possible).

Sucralfate : diminution de l'absorption digestive de la digoxine. Prendre le sucralfate à distance de la digoxine (plus de 2 heures, si possible).

Sulfasalazine : diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50 %. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt.

Vérapamil : bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction, et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG, et éventuellement contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.

Associations à prendre en compte :

Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et diminution de la digoxinémie. A prendre en compte en particulier pour l'interprétation des concentrations plasmatiques.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique de la digoxine.

En clinique, l'utilisation de la digoxine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Les concentrations mesurées en fin de grossesse sont en général nettement plus faibles que celles retrouvées plusieurs semaines après l'accouchement.

En conséquence, l'utilisation de la digoxine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Un contrôle fréquent des concentrations plasmatiques est nécessaire, surtout lorsque l'on se rapproche du terme, afin d'assurer une digitalisation adéquate.

Allaitement :

Ce produit passe en très faible quantité dans le lait maternel et donne lieu à des concentrations très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. Il est possible d'allaiter pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Hyperexcitabilité ventriculaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

L'arrêt des digitaliques est indispensable en cas d'hypersensibilité ou de surdosage.

Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) sont les premiers symptômes fréquents et précoces de la toxicité digitalique. Ils cessent rapidement à l'arrêt du traitement.

Troubles de la vision, en particulier chez le sujet âgé, devant faire suspecter un surdosage.

Troubles psychiatriques (convulsions, délire, hallucinations, psychose), en particulier chez le sujet très âgé, devant faire suspecter un surdosage.

Gynécomastie exceptionnelle.

Manifestations allergiques exceptionnelles (réactions cutanées).

Thrombopénie, exceptionnelle en dehors d'un surdosage.

A l'ECG, l'aspect en cupule du segment ST est habituel et traduit une imprégnation digitalique et nullement un surdosage.

SURDOSAGE

Symptômes :

Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision ;

surtout, troubles cardiaques : tous les troubles de conduction et d'excitabilité peuvent être observés.

Troubles cardiaques avec perturbation de l'ECG potentiellement graves, voire mortels : tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité peuvent être observés.

Conduite d'urgence :

Dans le cas d'un surdosage thérapeutique : suppression complète du digitalique (ce qui suffit le plus souvent à faire disparaître les troubles) et repos au lit. S'abstenir d'antiarythmique ou d'isoprénaline à fortes doses ; en cas de bradycardie : atropine ; en cas d'hyperexcitabilité myocardique : phénytoïne, lidocaïne.

Dans le cas d'une intoxication massive :

Hospitalisation dans un service spécialisé pour lavage gastrique précoce (moins de 3 heures après l'ingestion), pour surveillance par moniteur cardiaque et montée éventuelle d'une sonde endocavitaire en cas de bradycardie ou de troubles sévères de la conduction.

Utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques Fab.

PHARMACODYNAMIE

Glucoside cardiotonique (C01AA05 : système cardiovasculaire).

Effet inotrope positif.

Effet chronotrope négatif peu marqué sur le sinus et lié de façon plus importante à l'augmentation du tonus vagal et à la réduction du tonus sympathique.

Effet dromotrope négatif au niveau du noeud auriculoventriculaire, à l'origine du ralentissement des tachycardies supraventriculaires par réduction du nombre d'influx qui traversent le noeud auriculoventriculaire ; pas d'action sur la conduction intraventriculaire.

Effet bathmotrope positif : augmente l'excitabilité de la fibre myocardique aux doses supratherapeutiques.

Dans l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du débit cardiaque est liée à l'effet inotrope et à des effets extracardiaques conduisant à la réduction de la pré- et de la postcharge.

Du fait de son comportement pharmacocinétique, la digoxine est actuellement considérée comme le tonicardiaque de pratique courante. Elle est spécialement appréciée pour sa grande maniabilité et sa souplesse posologique.

La biodisponibilité des comprimés de Digoxine Nativelle est constante, ce qui se traduit, en pratique, par l'obtention de taux sanguins efficaces, stables, sans « pics » inutiles.

L'équivalence thérapeutique de lot à lot est garantie par la fiabilité du procédé de fabrication et par la sévérité des normes analytiques.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption digestive de l'ordre de 70-80 %.

Fort pourcentage de digoxine sous forme libre dans le sang, non liée aux protéines plasmatiques (80 %), ce qui explique sa rapidité d'action : début d'activité, 10 à 30 minutes par voie veineuse, une à deux heures per os.

Transformation biochimique au niveau hépatique d'une faible proportion (de l'ordre de 10 %) en métabolites dont certains sont actifs.

Élimination essentiellement rénale sous forme non transformée ; il existe une étroite corrélation entre la clairance rénale de la digoxine et la clairance de la créatinine.

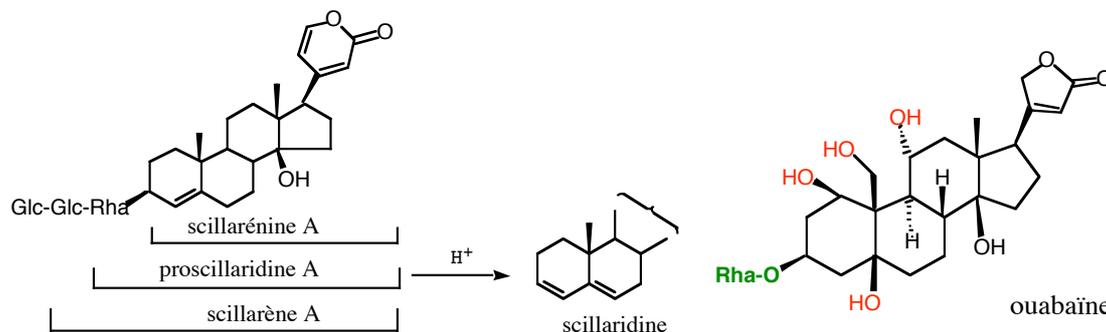
Facteurs limitant l'activité : rein (90 %), foie (10 %).

Demi-vie plasmatique : 1 jour 1/2. En l'absence de doses de charge, l'équilibre n'est obtenu qu'après 6 jours.

Des dosages sanguins sont possibles pour le suivi du traitement. Les concentrations thérapeutiques sont dans une zone comprise entre 0,65 et 2,6 nmol/l. Cependant, il existe un chevauchement entre les zones thérapeutiques et toxiques, ce qui rend parfois délicate l'interprétation des résultats. LISTE I

• La scille : *Urginea scilla* Steinh. = *U. maritima* (L.) Baker, Liliacees

bufadiénolides : voir ci-dessous.



• Les strophanthus : *S. gratus* (Wall. et Hook.) Franchet (*S. kombe*), Apocynacées

• Les plantes toxiques à H.C.

• ***Convallaria majalis* L., Liliacées (Muguet)**

hétér. cardénolides.

• ***Helleborus niger* L., Renonculacées (Hellébore)**

hétér. bufadiénolides + protoanémone (méthylène-lactone) responsable des dermatites de contact allergiques des renoncules (boutons d'or) mais qui disparaît dans la plante sèche (dimérisation en anémone).



protoanémone



anémone

• ***Nerium oleander* L., Apocynacées (Laurier-rose)**

feuilles = 1,5 % hétér. cardénolides.

Retenir que ces plantes sont toxiques par des composés ayant des propriétés « cardiotoxiques ».

Drogues à Saponosides

1- Généralités - Définition.

Hétérosides à génine stéroïdique ou triterpénique

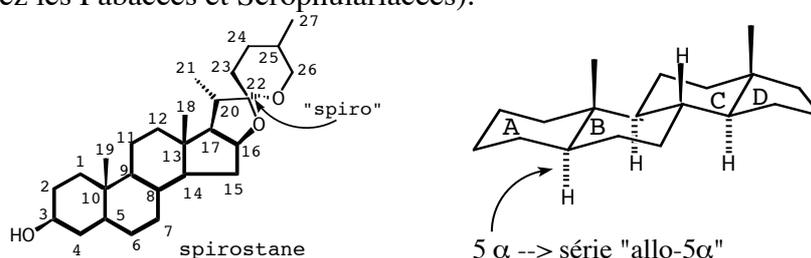
2- Structure des saponosides (ou saponines)

2-A- Structure des génines :

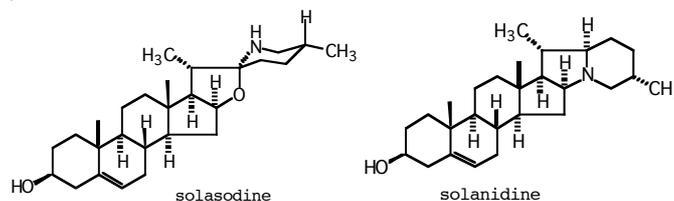
2-A-1- Saponosides stéroïdiques :

2-A-1-a- hexacycliques à 27 carbones : « spirostaniques »

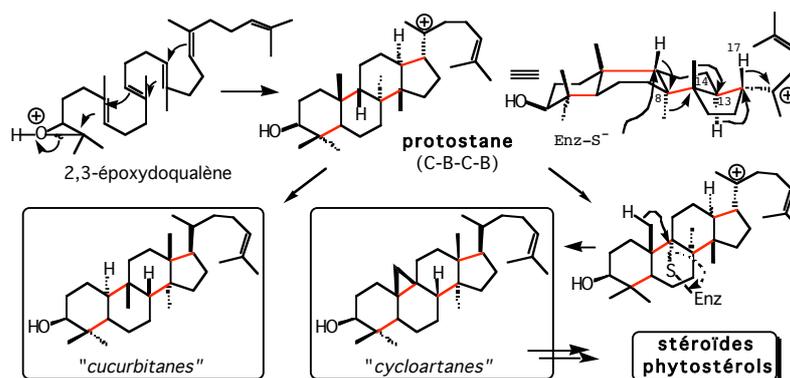
Chez les monocotylédones : Liliacées, Amaryllidacées, Dioscoracées
(+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).



Chez les Solanacées :



2-A-1-a-1- Biogenèse des Saponosides stéroïdiques :



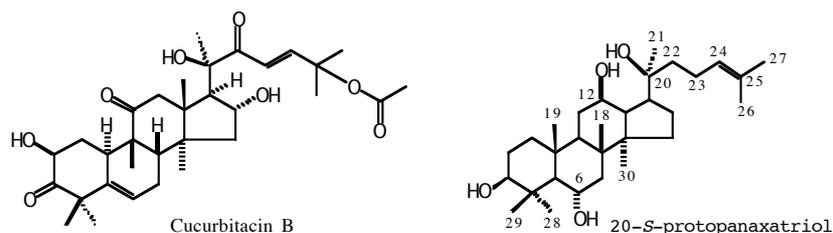
2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones) :

Chez les dicotylédones : Caryophyllacées, Polygalacées, Hippocastanacées, Rosacées, Primulacées.

(+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).

2-A-2-a- Saponosides triterpéniques tétracycliques :

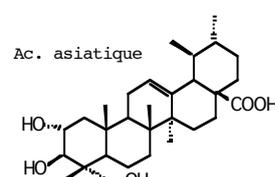
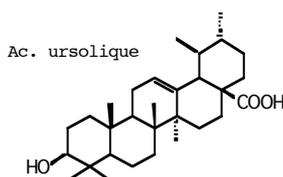
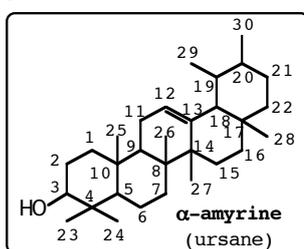
Cucurbitacines, ginsénosides (panaxosides).



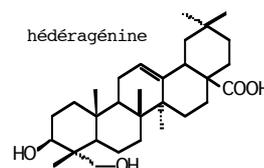
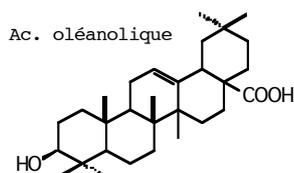
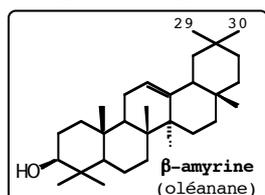
Cucurbitacin B, $C_{32}H_{46}O_8$, (2 β ,9 β ,10 α ,16 α ,23*E*)-25-(acetyloxy)-2,16,20-trihydroxy-9-methyl-19-norlanosta-5,23-diene-3,11,22-trione = 1,2-dihydro- α -elaterin.

2-A-2-b- Saponosides triterpéniques pentacycliques :

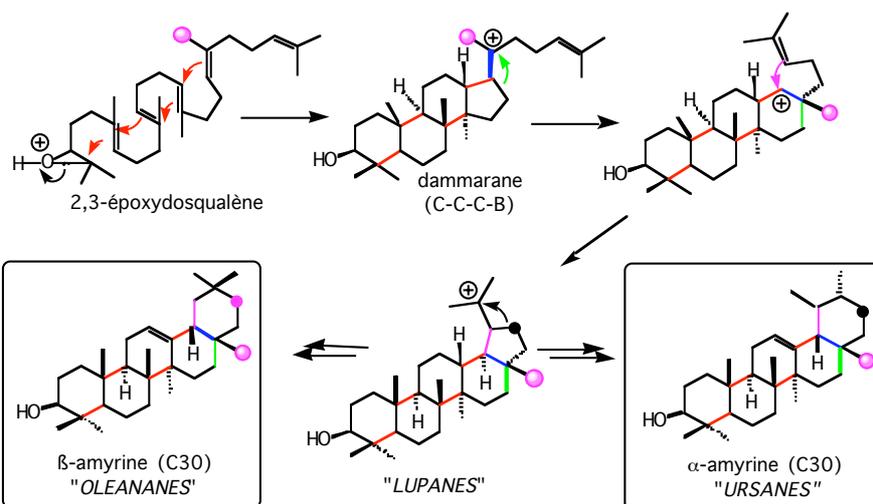
α -amyrine (ursanes) :



β -amyrine (oléanane) :



2-A-2-c- Biogenèse des saponosides triterpéniques :



2-B- Structure des sucres.

D-Glc, D-Gal, L-Ara, L-Rha, Ac. D-Glu.

2-C- Variations :

substituants : OH, COOH, OR, oxirane, lactone

hétérosides (*O*- hétérosides en 3 : monodesmosides), + esters (en C-28 : bidesmosides).

3- Propriétés physico-chimiques des saponosides

4- Extraction, purification

- HPLC, DCCC, RLCC, CPC, ...

- Caractérisation

- Liebermann : $\text{Ac}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4 =$
triterpéniques : rose -> pourpre
spirostaniques : bleu-vert
- Carr et Price (SbCl_3)

- Dosage

- Indice de mousse

5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques

6- Emplois des saponosides

6-A- en pharmacie

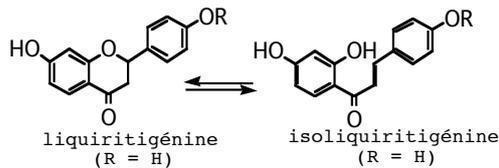
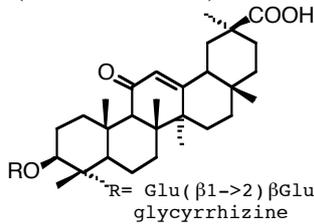
6-B- Extrapharmaceutiques

Drogues à saponosides - Monographies

1- Drogues à saponosides triterpéniques à 5 cycles

La Réglisse, *Glycyrrhiza glabra* L., Légumineuses.

(Rac. + stolons)



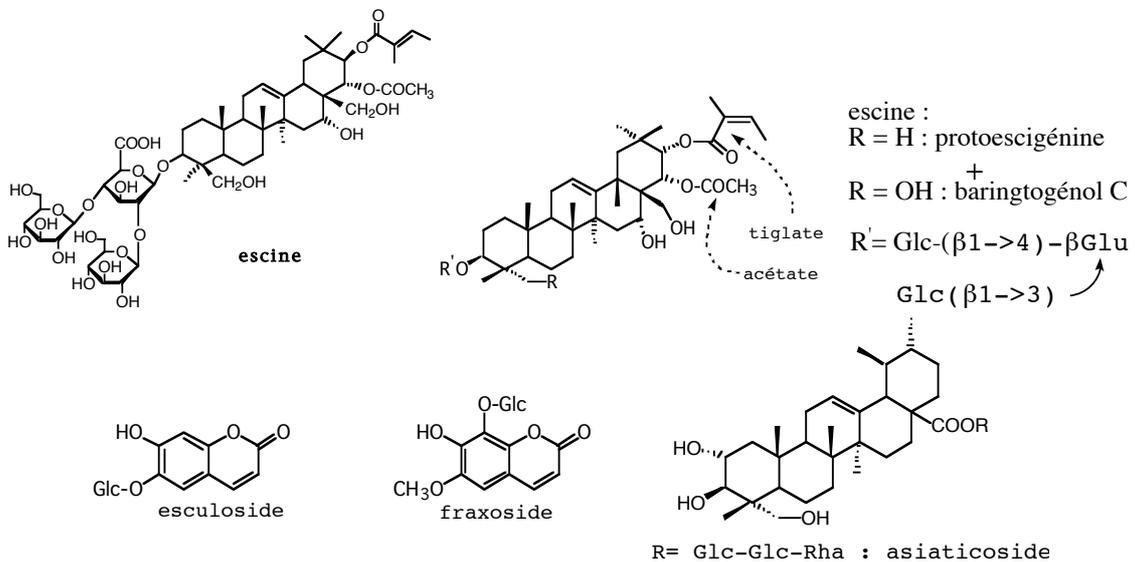
Le Marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum* L., Hippocastanacées (Graines)



Graine



Inflorescences



Hydrocotyle, *Centella asiatica* (L.) Urban, Umbellifères (plante)

*Polygala de Virginie, *Polygala senega* L., Polygalacées

(racine + souche deséchée)

*Lierre, *Hedera helix*, Araliacées

(bois et feuilles)

*Saponaire, *Saponaria officinalis* L., Caryophyllacées

(racine + tige feuillée)

*Ficaire, *Ficaria ranunculoides* Roth., Renonculacées

(tubercules charnus, antihémorroïdaire)

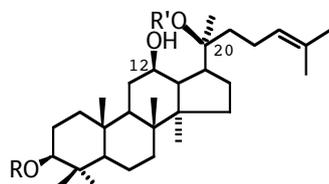
2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles :

Le Ginseng, *Panax ginseng* C.A. Meyer, (sp.), Araliacées.

Drogue = racines séchées.



Ginseng (racines)



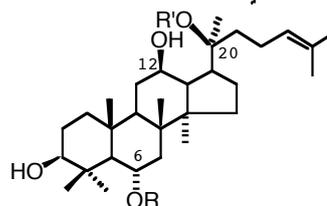
R = R' = H : 20-*S*-protopanaxatriol
R = L-Rha(α1->2)-β-D-Glc
R' = β-D-Glc } : Ginsénoside R_e

R=R' = H : 20-*S*-protopanaxadiol

Ginsénoside R_{b-1} :

R = D-Glc(β1->2)-β-D-Glc

R' = D-Glc(β1->6)-β-D-Glc



Ginseng
(feuilles et fruits)

Eleuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus* Maxim., Araliacées

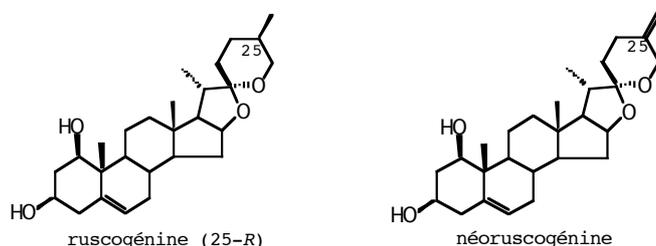


Eleuthérocoque (feuille)

Drogue = racines

3- Drogues à saponosides stéroïdiques :

- **Le petit houx, *Ruscus aculeatus* L., Liliacées (rhizome)**
ruscogénines (antihémorroïdaires)



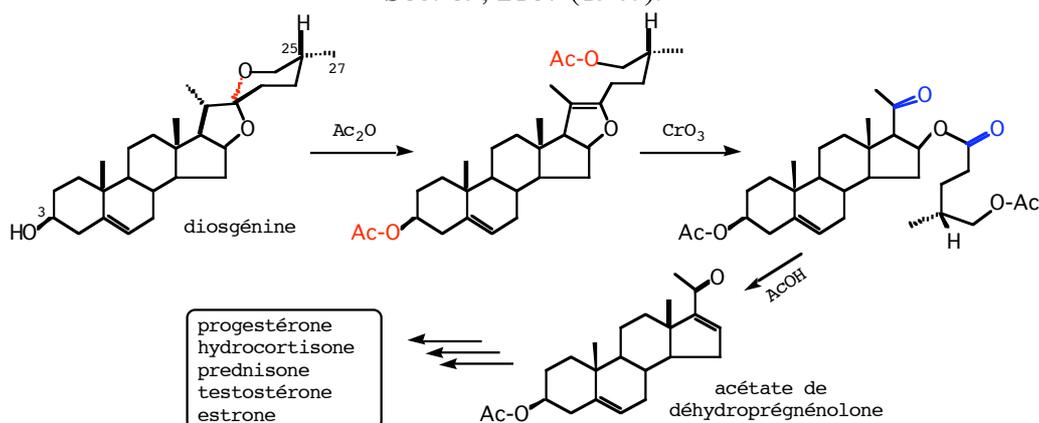
4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes

4-A- La diosgénine comme matière première :

Diosgénine : (3 β ,25*R*)-spirost-5-én-3-ol.

C₂₇H₄₂O₃; pm 414.63. C 78,21%, H 10,21%, O 11,58%.

Utilisation : peut être convertie en prégnénolone et progestérone : Marker et al., J. Am. Chem. Soc. 69, 2167 (1947).



- Les Dioscorées, *Dioscorea* sp., Dioscoracées.

(tubercules : 16 à 18 T/ha -> 500 Kg diosgénine)

Dioscoracées mexicaines : (les douces sont des « **ignames** »)

D. composita

D. floribunda

D. spiculiflora

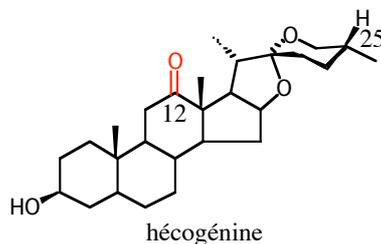
D. mexicana

4-B- Hecogénine comme matière première :

hecogénine : (3 β ,5 α ,25*R*)-3-hydroxyspirostan-12-one.

$C_{27}H_{42}O_4$; pm : 414.63. C 78,21%, H 10,21%, O 11,58%.

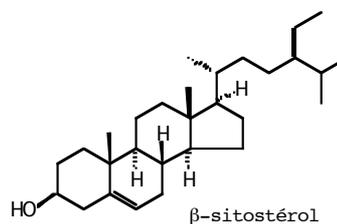
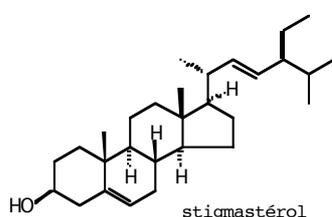
Utilisation : peut être convertie en hormones stéroïdiques **substituées en 11** (du fait de la présence du céto-12).



Les **Agaves**, *Agave sisalana* Perr., Amaryllidacées (Sisal)

4-C- Stigmastérol + sitosterols comme matières premières :

5,22-cholestadiene



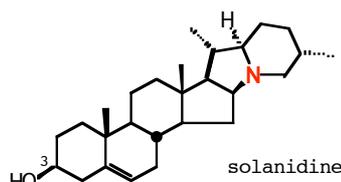
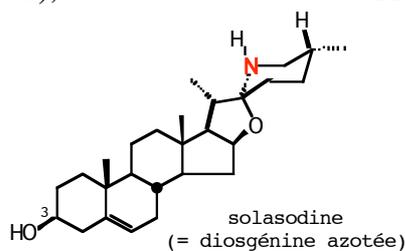
Le **Soja**, *Glycine soja* Siebold et Zucc. = *Soja hispida*, Fabacées, Papilionacées.
(insaponifiable de l'huile)

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 :

cholique (24 C) : animaux de boucherie

4-F- graisses : cholestérol (27 C) comme matières premières :

animaux de boucherie

5- Plantes à saponosides toxiques :

Les baies du Lierre, *Hedera helix*, Araliacées

Fruits du Tamier, *Tamus communis*, Dioscoréacées

Fruits du Phytolaque, *Phytolacca decandra*, Phytolaccacées

Fruits du Sceau de Salomon, *Polygonatum vulgare*, Liliacées

Fruits du Camérisier (Chèvrefeuille), *Lonicera xylosteum*, Caprifoliacées

Rappel : les Solanacées à alcaloïdes stéroïdiques

(voir p. 130)

Morelle douce-amère : *Solanum dulcamara* L., Solanacées

(« vigne de Judée », morelle grimpante)



douce-amère

Morelle noire : *Solanum nigrum* L., Solanacées,

liste II (→ huile de Jusquiame composée, liste I)

Pommier d'amour : *Solanum pseudocapsicum* L., Solanacées.

Drogues à Alcaloïdes – Généralités

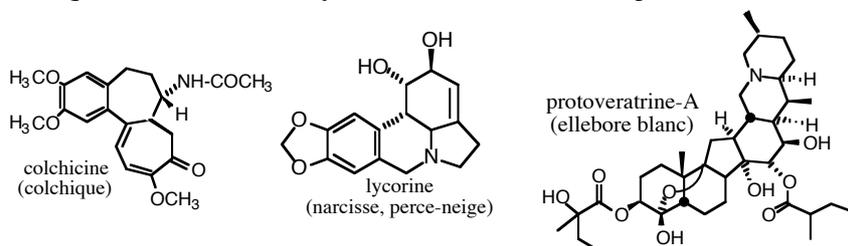
Ce chapitre de généralités sur les alcaloïdes est à bien maîtriser sur pratiquement presque tous les points. Et tout particulièrement, les notions de propriétés physicochimiques propres à cette catégorie de molécules « basiques » ! En effet, ceci est déterminant pour les procédés extractifs et de purification autant que pour les possibilités de former des sels (neutres, acides, etc...) de les dissoudre pour les administrer, etc.

1- Définition

2- Etat naturel

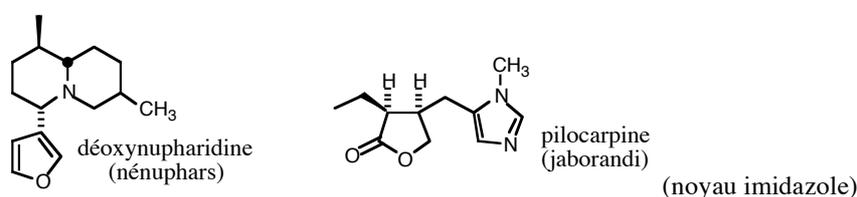
2-A- Monocotylédones

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



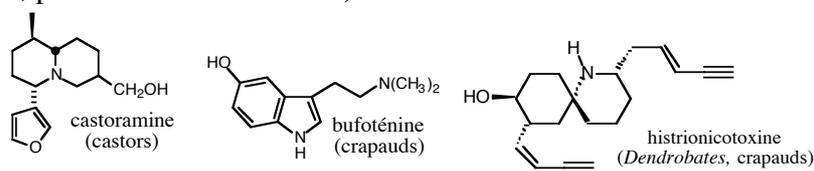
2-B- Dicotylédones

Papavéracées ; Rutacées ; Légumineuses ; Loganiacées ; Apocynacées ; Solanacées ; Rubiacées.



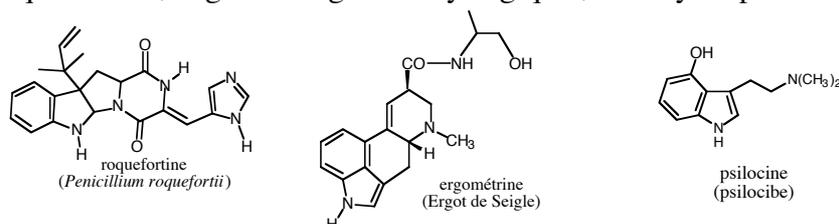
2-C- Animaux

Salamandre : samandaridine ; Crapaud : bufoténine ; Castor : castoramine ; coquillages : saxitoxine ; poissons : tetrodotoxine)

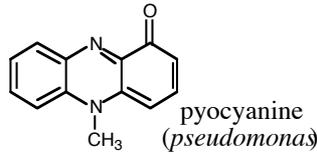


2-D- Champignons

Pénicillium : roquefortine ; Ergot de seigle : ac. lysergique ; Psilocybe: psilocine)



2-E- Bactéries



Pseudomonas : pyocyanine

3- répartition - Rôle

3-A- Répartition géographique.

3-B- Localisation dans les structures végétales.

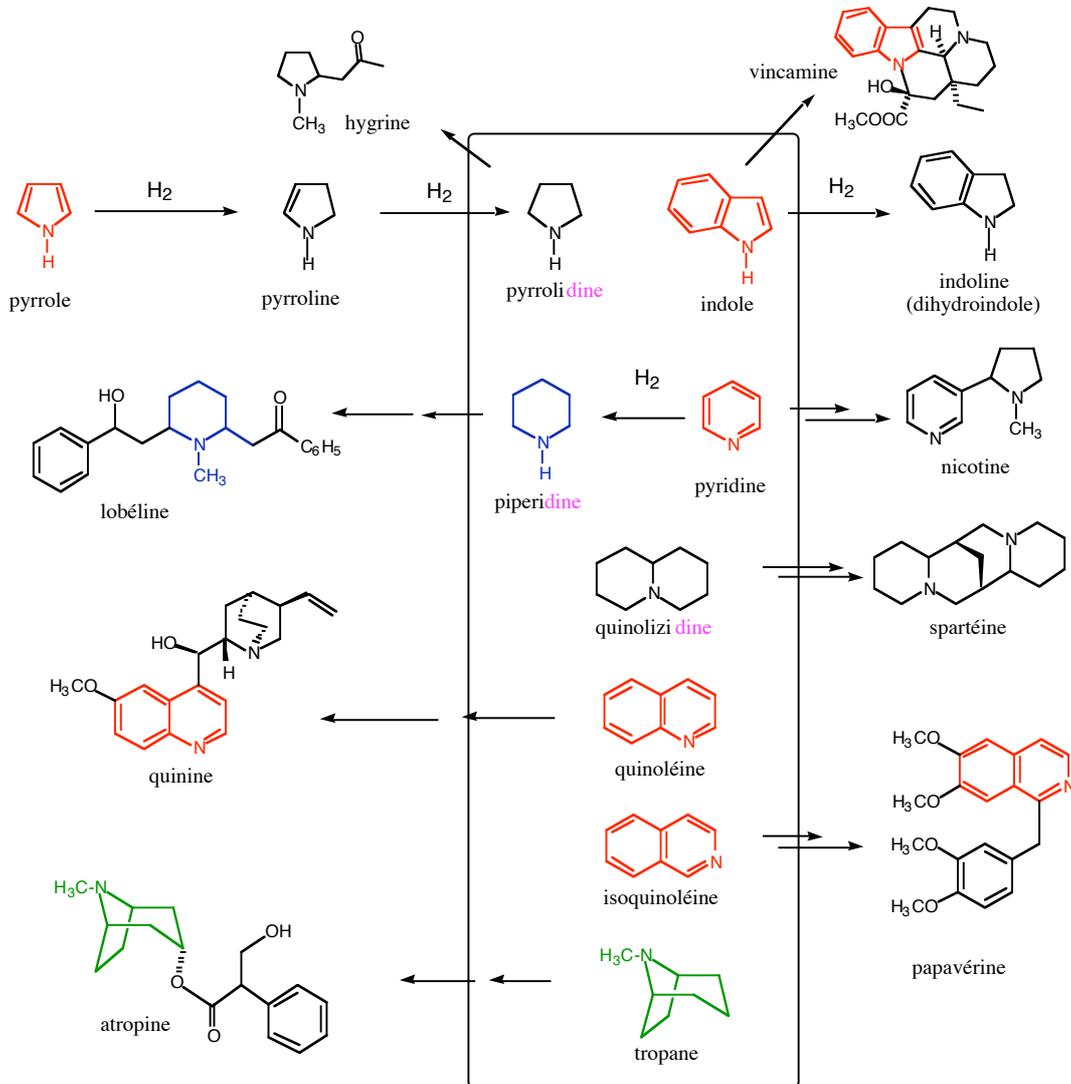
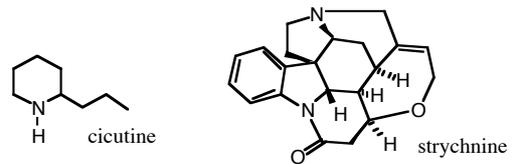
3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante.

4- Structure des Alcaloïdes :

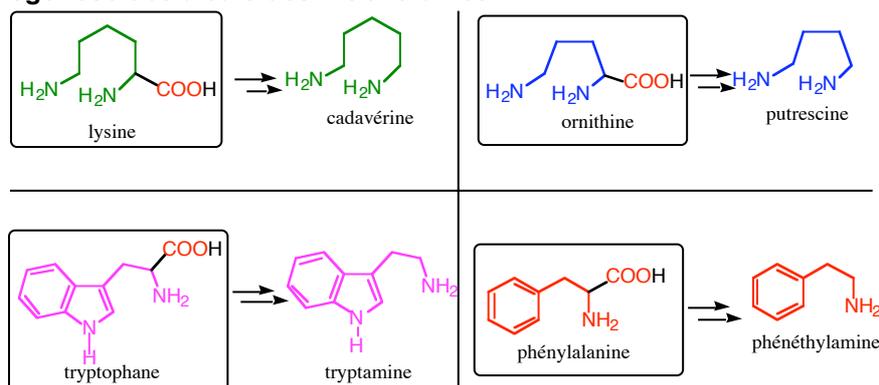
4-A- Remarques générales

4-B- Noyaux de base (classification)

4-B-1- Quelques rappels.



4-B-2 - Biogenèse des alcaloïdes – Généralités



5- Propriétés Physico-chimiques

5-1 - Caractères physiques

5-2 - Solubilité

5-3 - Réactions de précipitation

Réactifs généraux des Alcaloïdes :

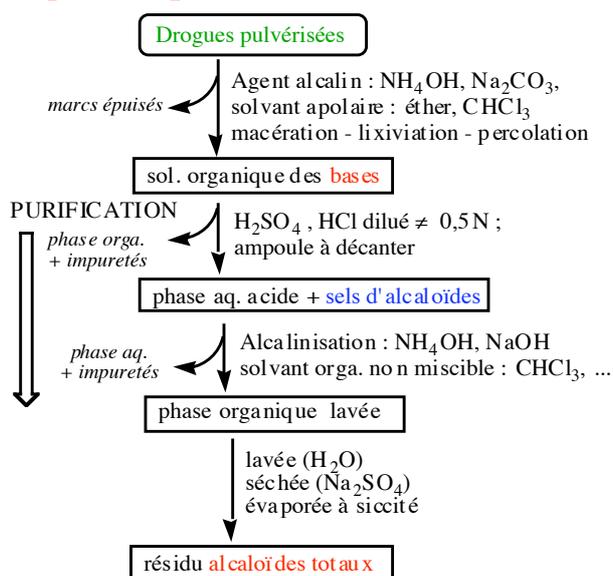
- R. de Bouchardat (iodo-iodurée)
- R. de Mayer (mercuri-iodure de K^+)
- R. de Dragendorff (tétraiodo-bismuthate de K^+)
- R. silico-tungstique.
- R. à l'iodoplatinate alcalin.

Réactifs spécifiques des Alcaloïdes :

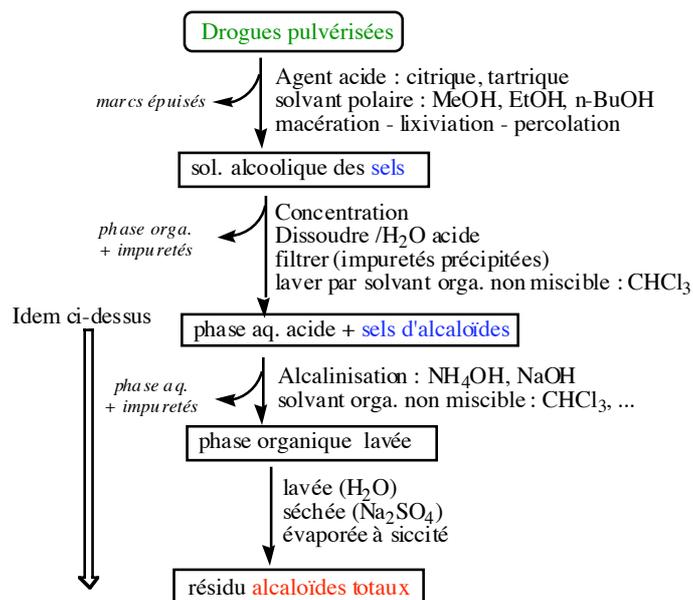
- R. de Van Urk (*p*-DMAB, alc. de l'ergot)
- R. au sulfate cérique et ammoniacal
- R. de Vitali-Morin (HNO_3 fumant + KOH, alc. tropaniques)

6- Extraction

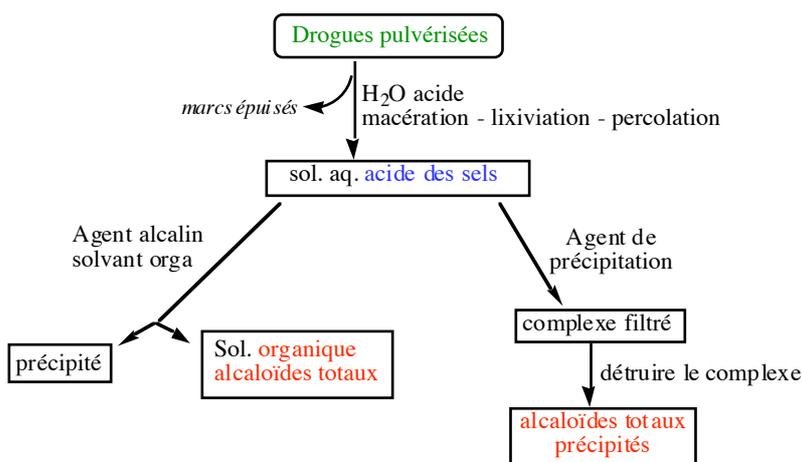
6-A- Par solvants organiques non polaires :



6-B- Par solvants organiques polaires :



6-C- Par eau acide :



Remarque : le dégraissage préalable.

7- Caractérisation

7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes.

7-B- Caractérisation spécifique.

7-C- Identification.

8- Dosages

8-A- Gravimétriques.

8-B- Volumétriques :

8-B-1- indirect

8-B-2- Protométrie en milieu non aqueux

8-C - Colorimétriques.

8-D - Particuliers.

8-E - Physiologiques.

9-Emplois-Intérêts

SNC,

Syst. cardio-vasculaire,

Anticancéreux,

Agro-alimentaire ...

Les drogues à alcaloïdes abordées

Drogues à alcaloïdes issus de la lysine :

- alcaloïdes **quinolizidiniques** : Fabacées : le genêt à balai.
- alcaloïdes **pipéridiniques** : Lobéliacées : la lobélie enflée, le grenadier.
- amides **pipéridiniques** : Pipéracées : les poivriers
- alcaloïdes dérivés de l'**ac. nicotinique** :
Solanacées : les tabacs, Palmiers : l'aréquier.

Drogues à alcaloïdes issus de l'ornithine : les alcaloïdes à noyau tropane

- Solanacées : hyosciamine (alcaloïdes parasympholytiques).
- Linacées : cocaïne (alcaloïdes anesthésiques locaux).

Drogues à alcaloïdes issus de la phénylalanine : les alcaloïdes isoquinoléiques

1) les drogues à alcaloïdes à noyau isoquinoléique et tétrahydroiso-quinoléique :

- *Papaver*, Opium
- Alcaloïdes curarisants :
 - *bisbenzylisoquinoléiques (Menispermacées).
 - *Indoliques (*issus du tryptophane*, Loganiacées).
- *Ipéca* (Rubiacees) : émetine.

2) les drogues à alcaloïdes à noyau tropolone :

- Liliacées : Colchique (Colchicine).

3) Autres drogues à principes issus de la phénylalanine : les phénéthylamines

- *Éphédra spp.*, Éphédras (Éphédracées)
- *Catha edulis* (Célestracées).

Drogues à alcaloïdes issus du tryptophane :

Les drogues à alcaloïdes à noyau indolique

1) Indoloisopréniques : Ergot de seigle.

2) Indolomonoterpéniques :

- *Apocynacées = *Rauwolfia* (ajmalicine, réserpine).
Vinca (les pervenches).
Catharanthus (dimères antileucémiques)
Ochrosia (ellipticine).
Voacanga (tabersonine).
- *Loganiacées = *Strychnos* (Asie : "à strychnine").
(Amérique : "à curares").
(Afrique : indoles divers).
- *Rubiacees = *Corynanthe* (yohimbine).

Les drogues à alcaloïdes à noyau quinoléique

3) quinoléiques (dérivés du tryptophane) :

- *Rubiacees : les *Quinquina* (quinine).
- *Nyssacées : le *Camptotheca* (camptothécine).

Drogues à bases puriques :

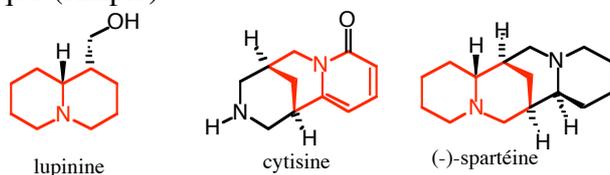
- * Drogues à dérivés xanthiques :

Rubiacees = Les caféiers ; Théacées = Les Théiers ; Sterculiacées = Les cacaoyers.

Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques

1- Généralités - définitions :

Le noyau quinolizidinique (simple) :

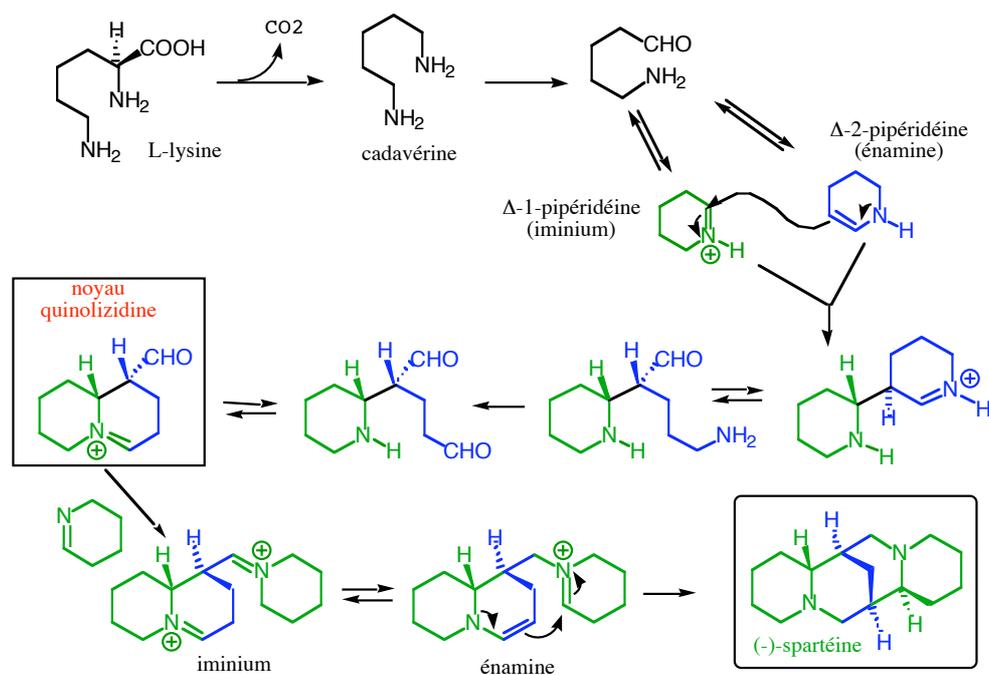


2- Répartition dans la nature :

Fabacées :

Les lupins, le cytise, le genêt.

3- Biogenèse à partir de la lysine



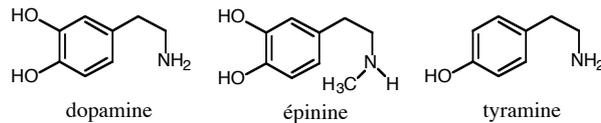
Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques - Monographie

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

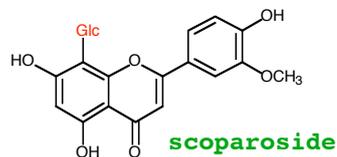
Drogue : Rameaux + somités fleuries.

Composition chimique :

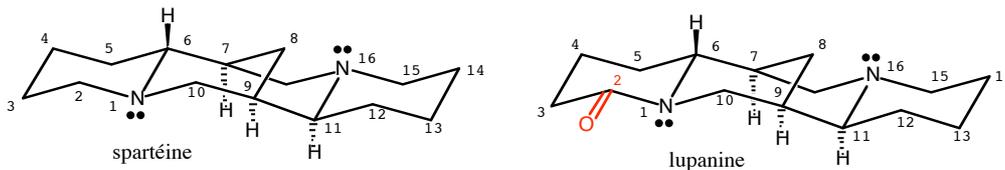
- Amines aromatiques :



- C-hétérosides de flavones :



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



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

Falsifications :

- autres genêts =

G. d'Espagne (*Spartium junceum*)

Cytise, *Cytisus laburnum* Légumineuses

fleurs jaunes !!! (**différent** du **Robinier faux-acacia** : fleurs blanches). -> vomissements, nausées, tachycardie.

Toxicité hépatique importante.

Drogues à alcaloïdes et amides pipéridiniques - Monographies

Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques

La Lobélie enflée, *Lobelia inflata* L., Lobéliacées

Drogue : Tiges fleuries (Ph. Fse, 9^{ème} Éd.).

Composition chimique : 0,5% AT : (-)-lobéline

Analeptique respiratoire (excite la réactivité des centres bulboprotubérantiels au CO₂).

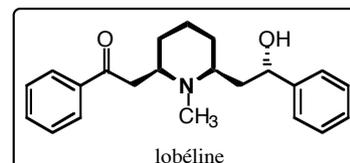
Bonchodilatateur, excito-ganglionnaire (effet β-adrénergique).

Préparations galéniques :

Extrait et teinture (spécialités pour affections broncho-pulmonaires).

Traitement des apnées du nouveau-né (abandonné ; marge thérapeutique faible).

Désintoxication tabagique (voie orale).



Le Grenadier, *Punica granatum* L., Punicacées

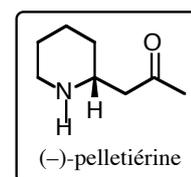
Drogue : Écorces de racines (Ph. Fse, 9^{ème} Éd.).

Composition chimique : 0,6% AT :

(-)-pelletiérine

Anthelminthique (tœnicide) ; grande toxicité, abandonné.

Fruits : donnent le sirop de grenadine.



Les drogues à amides pipéridiniques

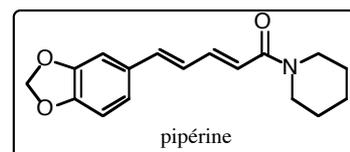
Le Poivrier commun, *Piper nigrum* L., Punicacées

Drogue : graines (Ph. Fse, 9^{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.



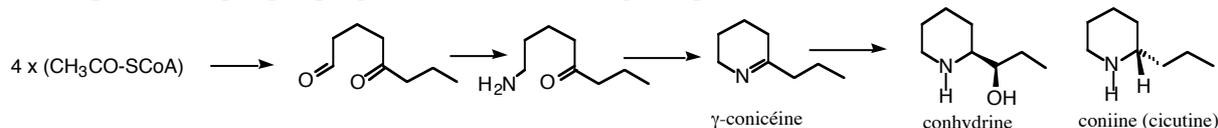
Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques toxiques

(non issus de la lysine) :

La grande ciguë, *Conium maculatum* L., Apiacées

Toxicité due à la coniine et surtout à la conicéine (6 fois plus) ;

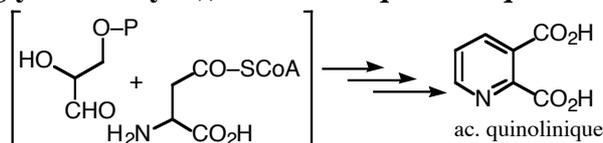
Provoquent une ganglioplégie (Socrate). Léthargie + perte de sensibilité.



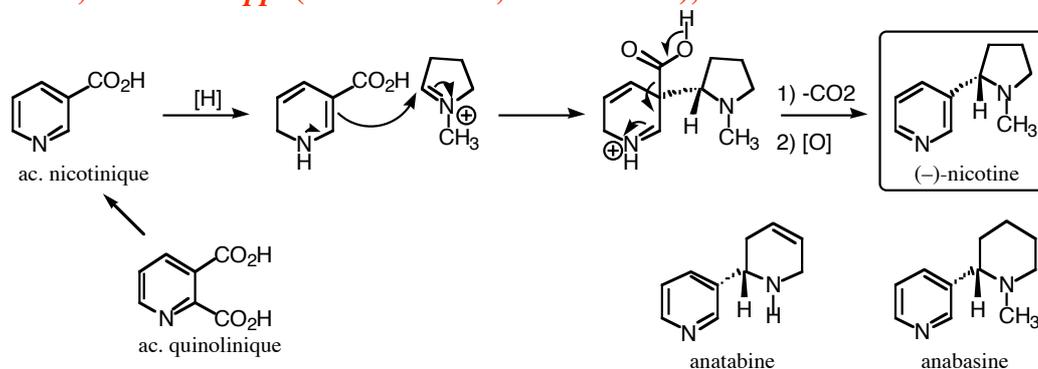
Drogues à alcaloïdes pyridiniques – Monographies

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

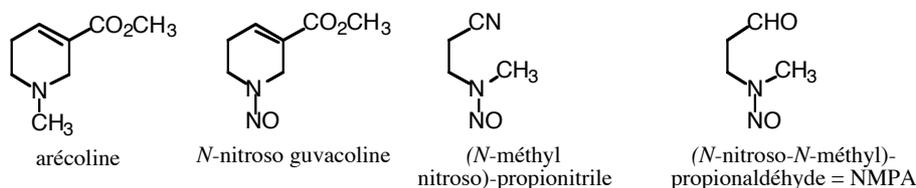


Propriétés cancérigènes de la fumée de tabac dues aux dérivés d'oxydation (nitrosamines). Toxicité aiguë de la **nicotine** (DL *per os* = 60 mg/adulte → liste I) ; tachycardie, nausées. Résorbée par les muqueuses et l'épithélium pulmonaire.

- 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 → ganglioplégique.
- Elle est inducteur enzymatique (augmente le catabolisme des xéno biotiques).
 Emplois : traitement de la dépendance tabagique ... (gomme, patch) ; sulfate = insecticide.

L'aréquier, *Areca catechu*, L. Palmiers

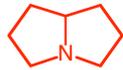
La graine (noix d'Arec) compose la « chique de Betel » (*Piper betle* L., Pipéracées).



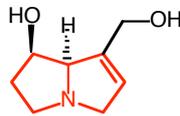
Arécoline : parasympathomimétique (agoniste des récepteurs muscariniques puis nicotiniques). Vasodilatation, tachycardie réflexe, hypersécrétions (salive, sueur), myosis. Ténicide vétérinaire. Testée comme protecteur des neurodégénérescences type Alzheimer.
NMPA : cytotoxique, cancérigène → cancers de la bouche chez ceux qui mâchent le bétel.

Drogues à Alcaloïdes Tropaniques

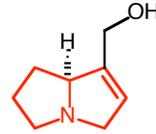
1 - Introduction :



pyrrolizidine



rétronécine



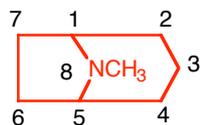
supinidine

alcaloïdes des séneçons (composées)

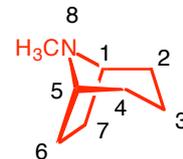
Tussilage : *Tussilago farfara* (voir espèces pectorales)

2 - Structure :

Le noyau de base = « tropane »

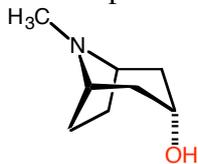


formule "plane"

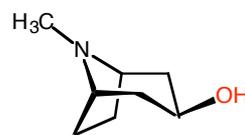


formule "dans l'espace"

Le carbone 3 porte une fonction alcool :

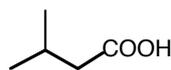


tropanol

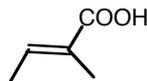


pseudotropanol

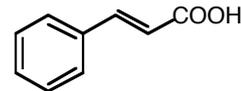
Cet alcool est estérifié par divers acides dont :



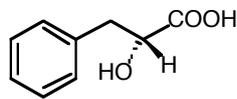
3-méthylbutyrique



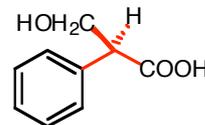
tiglique



cinnamique



(R)- α -hydroxy- β -phénylpropionique



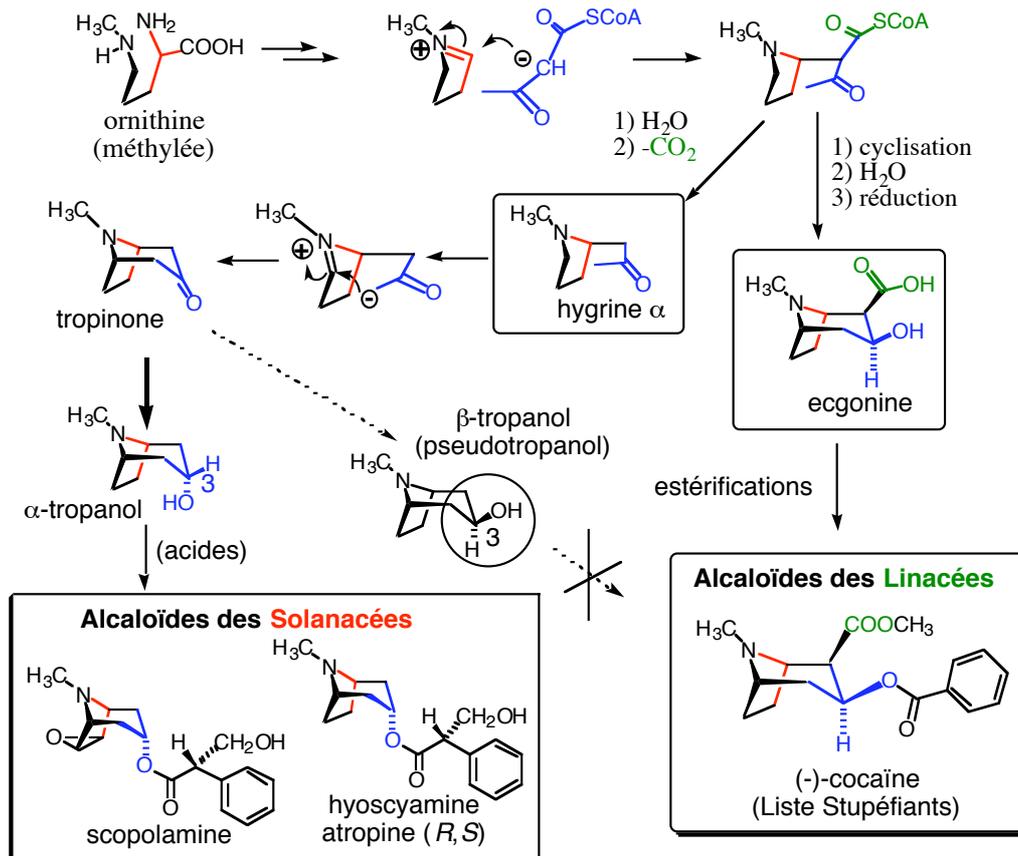
Ac. (S)-(-)-tropique

3 - Répartition botanique :

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

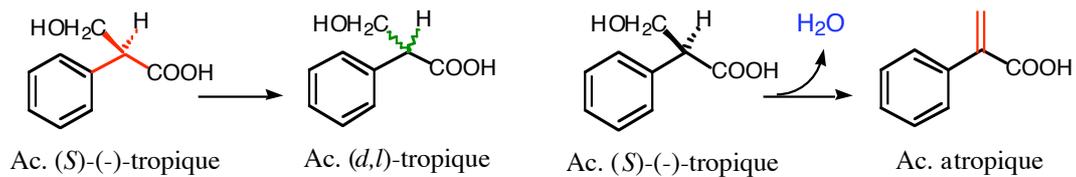
4 - Biogenèse du noyau tropane :

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



5- Propriétés physico-chimiques :

racémisation \rightarrow acide *d,l*-tropique.
 déshydratation \rightarrow acide atropique.



6- Caractérisation des alcaloïdes. à noyau tropane

Réaction de Vitali-Morin (HNO_3 fumant + KOH, acétone).

7- Propriétés Pharmacologiques :

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

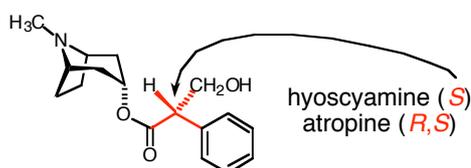
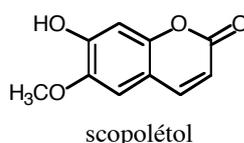
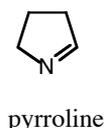
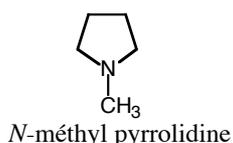
Drogues à Alcaloïdes Tropaniques - Monographies

1- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol

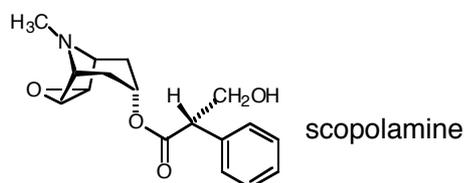
(alcaloïdes parasympholytiques)

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

Falsification : B. de Hongrie, *Scopolia carniolica* Jacq.

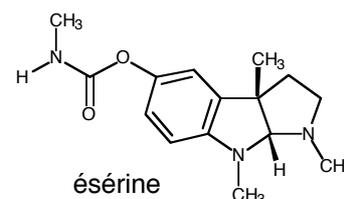
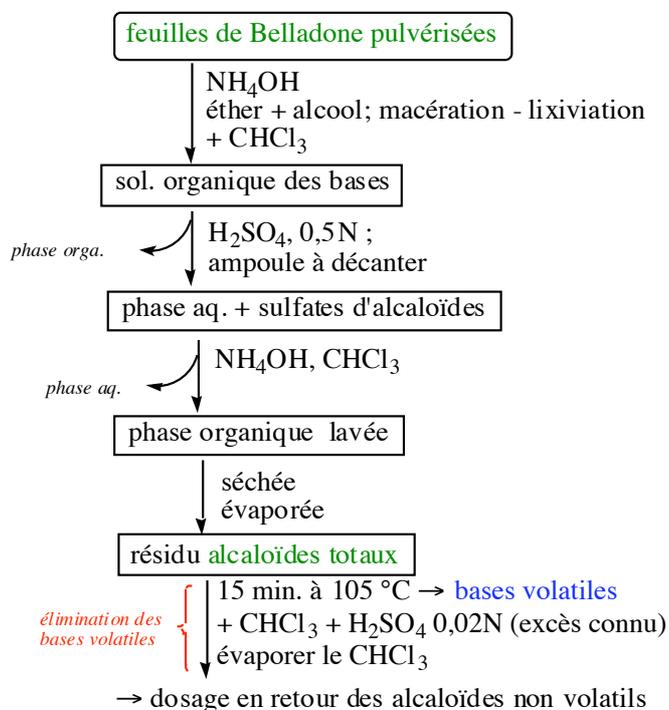


90%



10%

Schéma d'extraction : dosage =

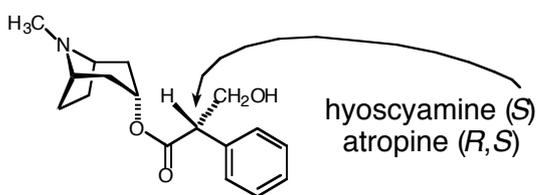


Antidote : ésérine (physostigmine) =

Formes galéniques :

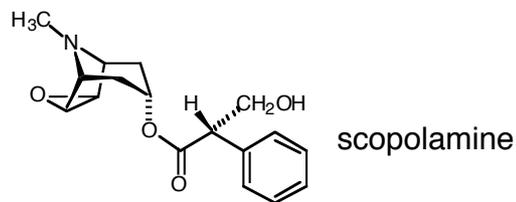
- teinture au 1/10 (liste II)
- extrait à 2,5% AT (liste I)
- poudre à 0,3% AT (liste I)

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



65%

(Cigarettes antiasthmatiques).



35%

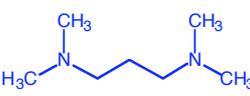
Formes galéniques :

- teinture au 1/10 (liste II)
- poudre à 0,23 0,25% AT (liste I)

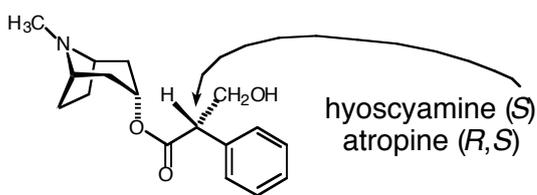
La Jusquiame noire, *Hyoscyamus niger* L. (liste I).



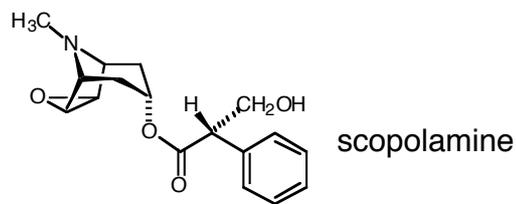
Matières minérales (20%).

Bases volatiles en quantité :  tétraméthylputrescine

Principes actifs : alcaloïdes =



50%



50%

Formes galéniques :

- teinture au 1/10 (liste II)

- poudre à 0,05 0,07% AT (liste I)
- Huile de jusquiame composée (“**baume tranquille**”).

Médicaments à base d'atropine :

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Anesthésie Réanimation : **atropine** - Antispasmodique anticholinergique :

atropine sulfate - Intoxication par les anticholinestérasiques + Prémédication anesthésique : parasympholytiques : **atropine**

ATROPINE AGUETTANT 0,25 MG/ML SOL INJ SC IV
ATROPINE AGUETTANT 0,5 MG/ML SOL INJ SC IV (Réservé à l'usage hospitalier)
ATROPINE AGUETTANT 1 MG/ML SOL INJ SC IV
ATROPINE ALCON 0,3 % COLLYRE
ATROPINE ALCON 0,5 % COLLYRE
ATROPINE ALCON 1 % COLLYRE
ATROPINE BIOSEDRA 0,25 MG/ML SOL INJ
ATROPINE BIOSEDRA 0,5 MG/ML SOL INJ
ATROPINE COOPER 1 MG/ML SOL INJ SC IM IV
ATROPINE FAURE 1 % COLLYRE
ATROPINE LAVOISIER 0,25 MG/ML SOL INJ SC IM IV
ATROPINE LAVOISIER 0,5 MG/ML SOL INJ SC IM IV
ATROPINE LAVOISIER 1 MG/ML SOL INJ SC IM IV
ATROPINE RENAUDIN 0,25 MG/ML SOL INJ SC IV
ATROPINE RENAUDIN 0,5 MG/ML SOL INJ SC IV
ATROPINE RENAUDIN 1 MG/ML SOL INJ SC IV

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Mydriatique

BROMHYDRATE D'HOMATROPINE FAURE 1% COLLYRE EN SOL
ISOPTO-HOMATROPINE 1 % COLLYRE
SULFATE D'ATROPINE 0,3 % COLLYRE
SULFATE DE DUBOISINE 1 % collyre : Fl/10ml (**hyoscyamine sulfate**)

Liste des médicaments contenant la substance : Scopolamine

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Soins palliatifs : rôle **agonique** \ Cancérologie - Liste I
SCOBUREN 20 mg/ml sol inj IM IV SC et p perf IV
SCOPODERM TTS 1 mg/72 h dispositif transdermique
SCOPOLAMINE COOPER 0,5 mg/2 ml sol inj SC

4- Autres Solanacées sources d'alcaloïdes parasympholytiques :

4-A- Solanacées sources de hyoscyamine - atropine

Duboisia leichardtii

Feuilles : 3 à 4% AT

Jusquiame d'Egypte, Hyoscyamus muticus

Feuilles : 1% AT

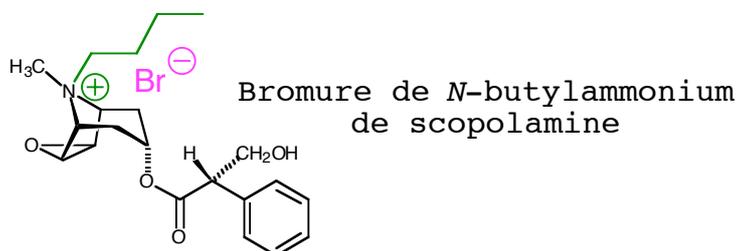
4-B- Solanacées sources de scopolamine

Datura metel L.

Feuilles : 0,5% AT

Duboisia myoporoides

0,6 à 3% AT



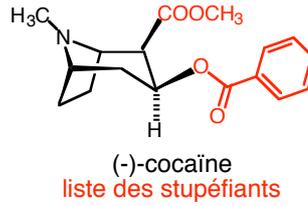
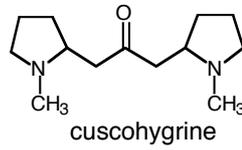
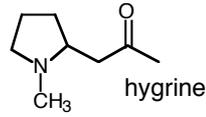
B - Linacées à alcaloïdes dérivés du pseudotropanol :

Le Cocaier, (= la Coca), Erythroxylon coca, Linacées

Liste des Stupéfiants.

Variétés :

- E. coca var. **Bolivianum** = Coca de Huanuco
- E. coca var. **novogranatense** = Coca de Truxillo



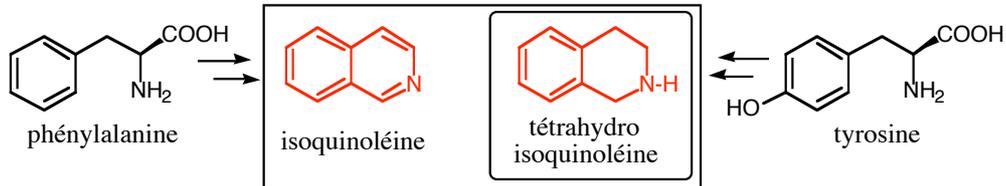
Bases volatiles :

- Le problème de la cocaïnomanie.

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques

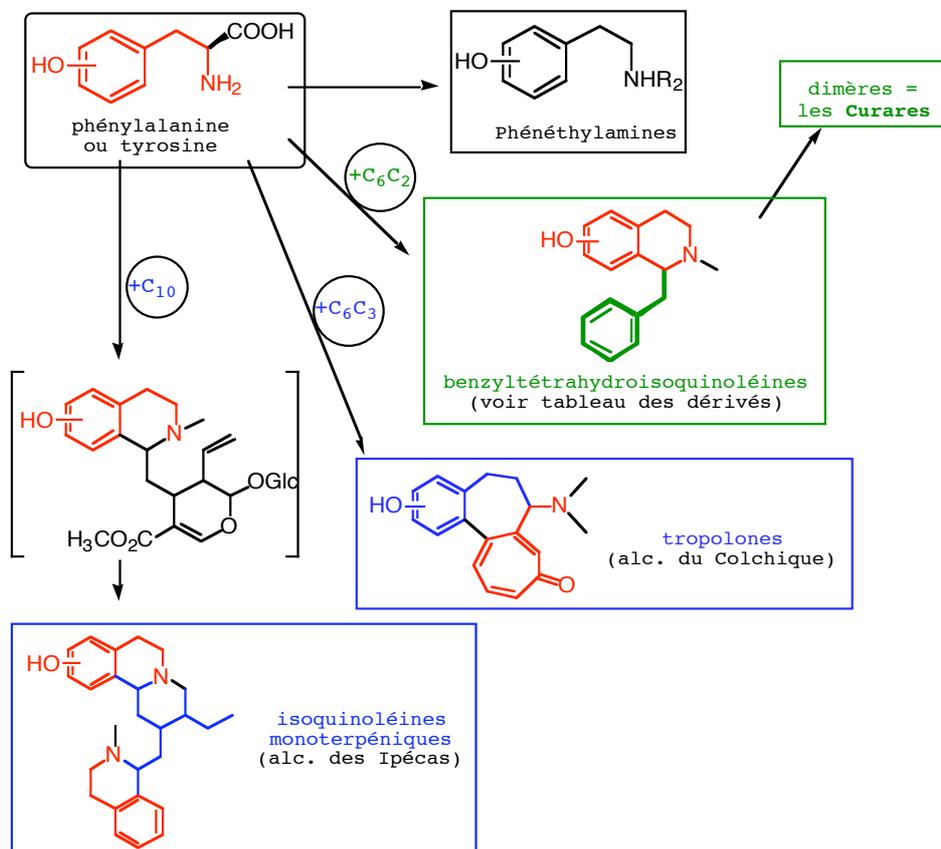
Généralités

Noyau isoquinoléique et tétrahydroisoquinoléique :

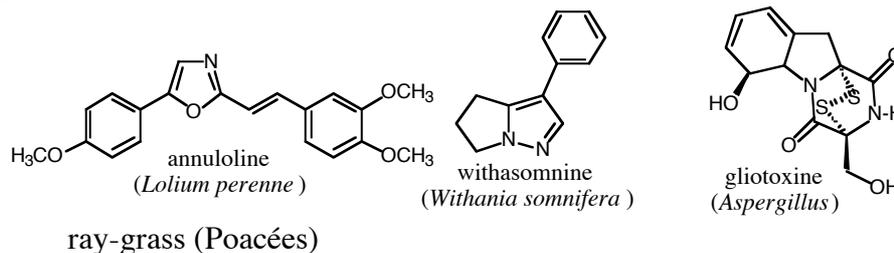


1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :

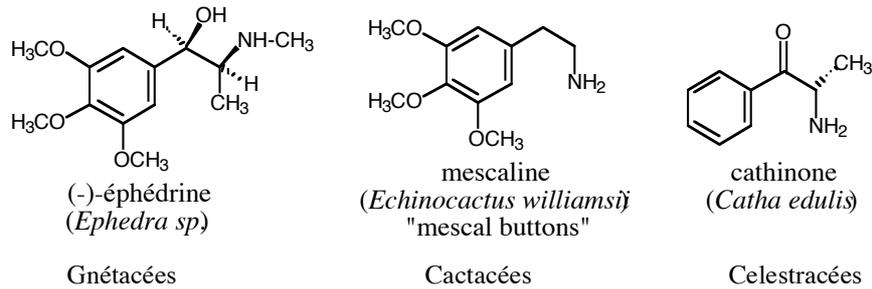
1-A- Types de noyaux et classification :



1-B- Exemples de structures rencontrées :



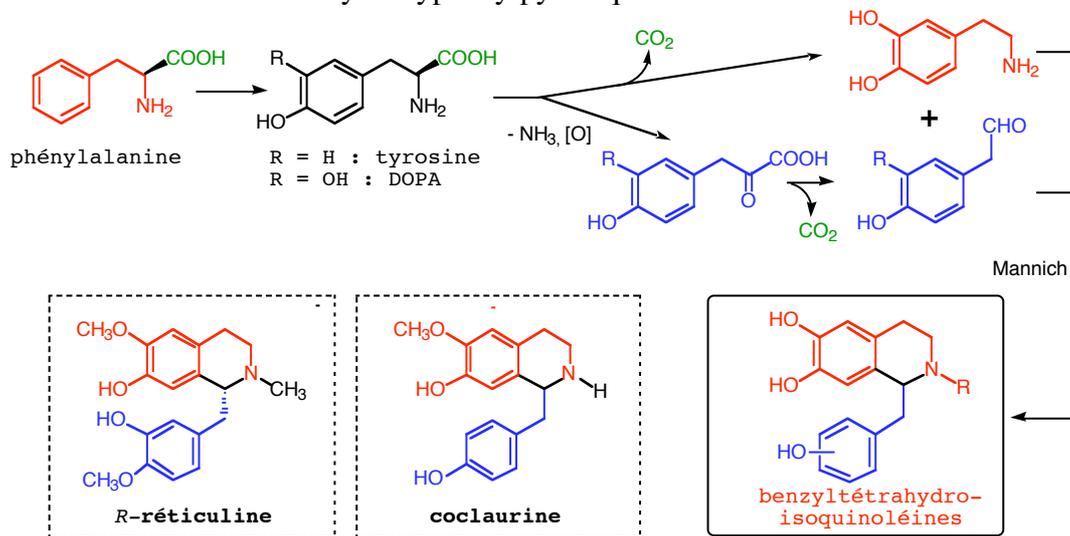
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phényléthylamine :



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

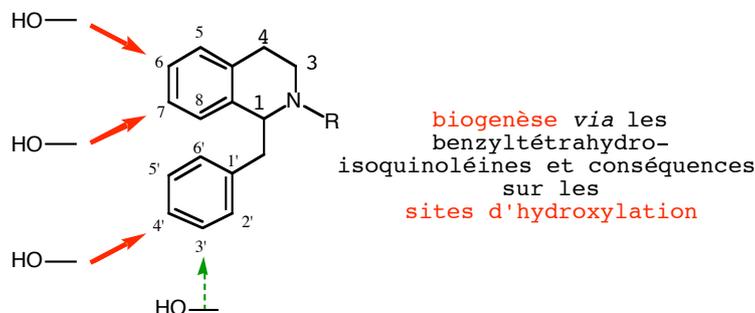
* à partir des aminoacides précurseurs par :

- **décarboxylation** → dopamine
- **désamination** → ac. dihydroxyphénylpyruvique

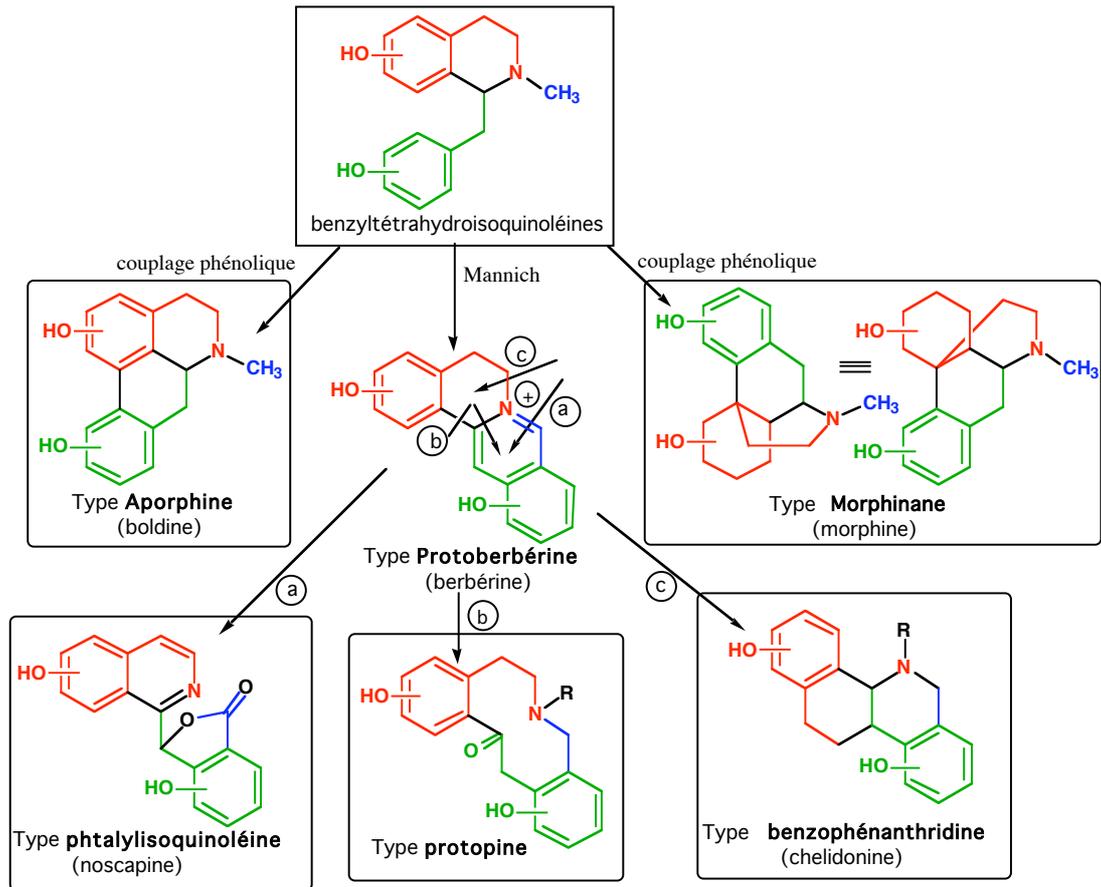


* Via les benzyltétrahydroisoquinoléines (Nor-laudanosoline) par :

-Couplage oxydatif des phénols, voir chap. "drogues à composés phénoliques" p. 56 : → conséquences sur les sites d'hydroxylation : → squelettes **aporphines** et **morphinanes**.



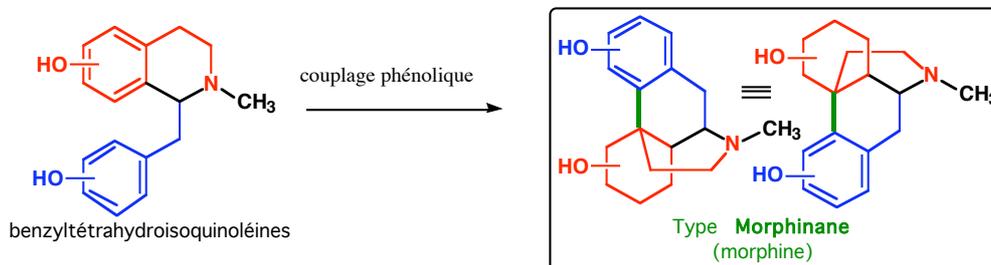
- Cyclisation de type Mannich : → squelette **protoberbérine** :



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 → g. *Papaver*.

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

A-1- Botanique :

“variétés” *album* (→ opium) et *nigrum*.

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

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

- “var”. *album* : opium brut,
- “var”. *nigrum* : graines → huile d'oeillette, feuilles, capsules et tiges = paille.

Inscription sur les listes :

- opium, concentrés de paille, préparations à > 20% de morphine, la morphine et dérivés : liste des stupéfiants, annexe I.
- Pholcodine, codéine et codéthylène : liste des stupéfiants, annexe II.

A-2-1 - L'opium brut

A2-1-1- Définition de l'opium

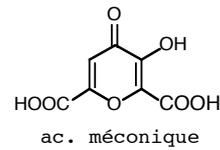
A2-1-2- Culture et récolte des drogues : licite, illicite.



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

A-2-1-3- Caractères de l'Opium : rappels (voir E.D.)

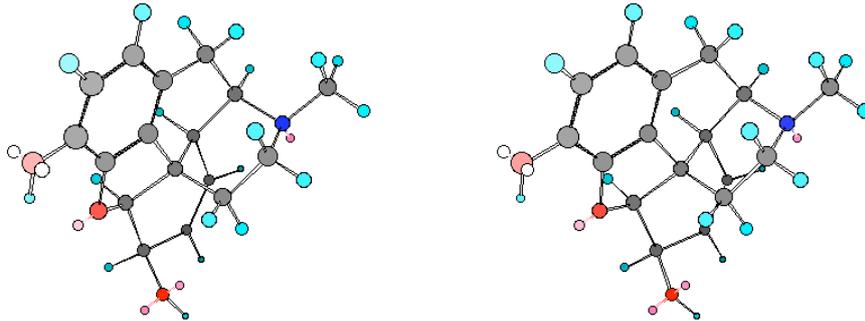
A-2-I-4- Composition chimique :



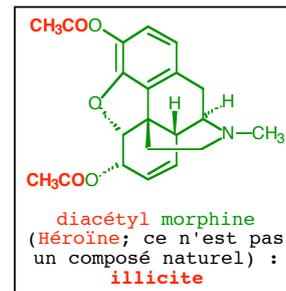
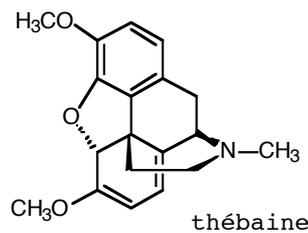
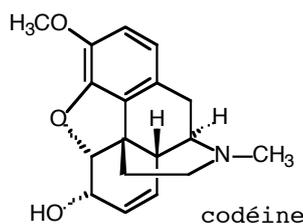
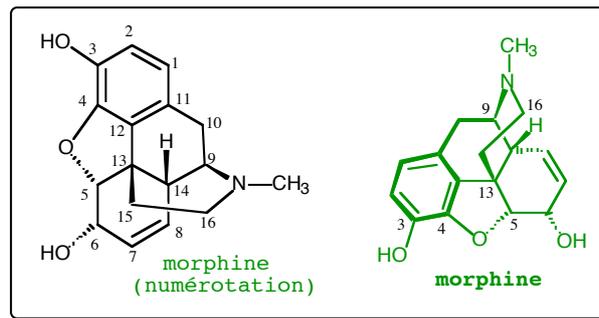
- Substances banales (ac. méconique) : (ac. 3-hydroxy- γ -pyrondicarboxylique)

• P.A. : alcaloïdes isoquinoléiques (10-20% de l'opium) → 4 groupes :

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



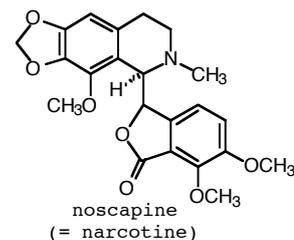
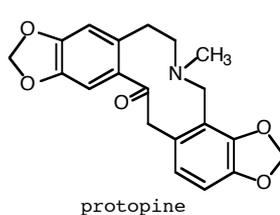
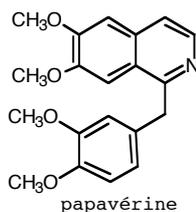
structure 3D de la morphine (vue stéréoscopique)



A-2-I-4-2- groupe de la papavérine

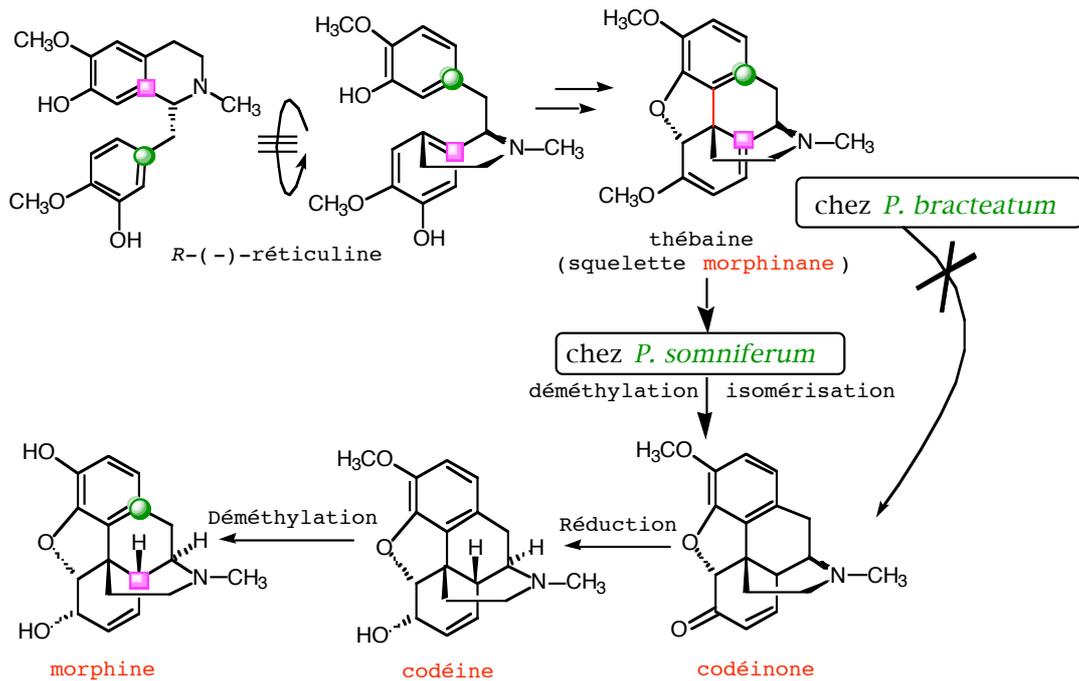
A-2-I-4-3- groupe de la noscapine

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) :



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

A-2-I-6-a- botanique : cf. E.D.

A-2-I-6-b- Physicochimiques :

a) Essais qualitatifs :

- réactions de caractérisation de l'acide méconique.
- de la porphyrine (papavérubine D) : opium de l'Inde.

- CCM.

b) Essais

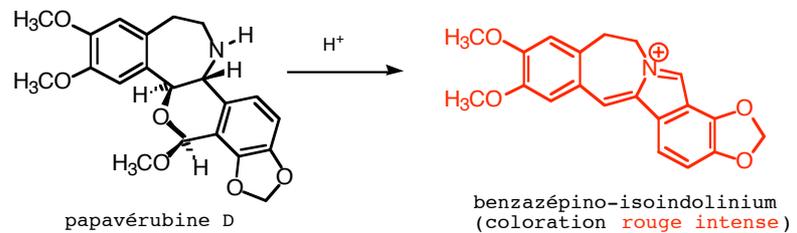
quantitatifs :

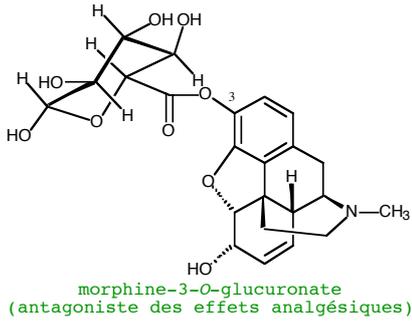
- Perte à la dessiccation.
- Cendres sulfuriques.
- Dosage de la morphine : HPLC.

A-2-I-7- Propriétés pharmacologiques :

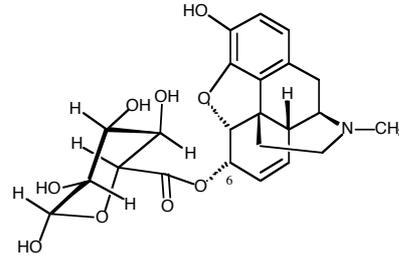
A-2-I-7-a- Propriétés pharmacologiques de la **morphine** :

- 1) Sur SNC : analgésique, autres effets dépressifs centraux, toxicomanie.
- 2) Sur fibres lisses.
- 3) Autres actions



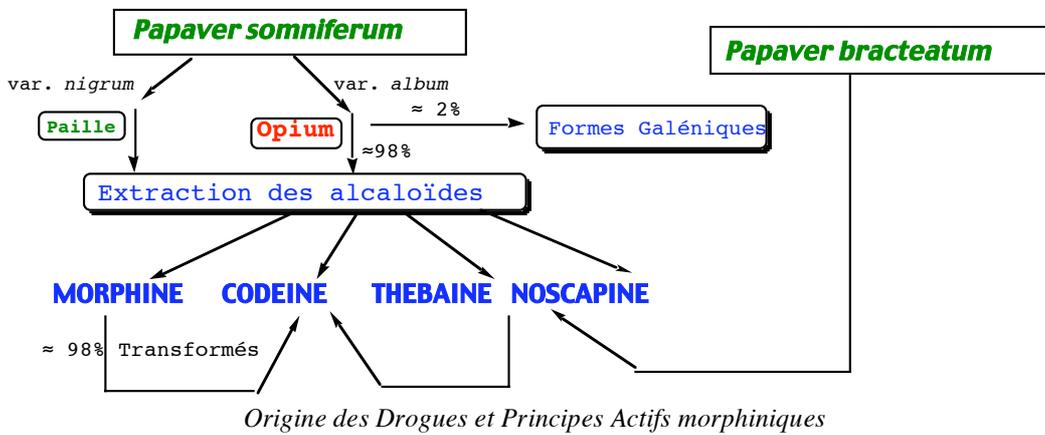


morphine-6-O-glucuronate
(plus analgésique et LD que la Morphine)

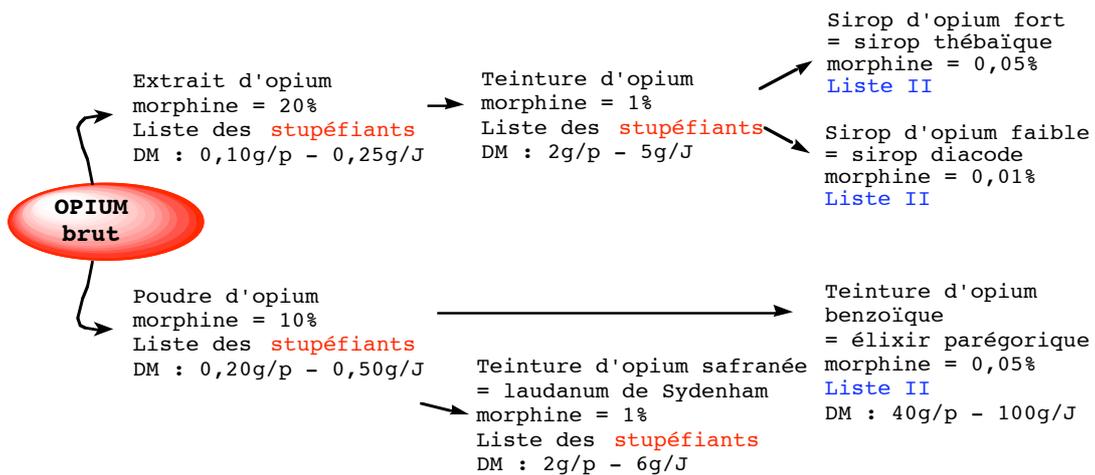


- A-2-1-7-b- Propriétés pharmacologiques de la **codéïne**
- A-2-1-7-c- Propriétés pharmacologiques de la **papavérine**
- A-2-1-7-d- Propriétés pharmacologiques de la **noscapine**
- A-2-1-7-e- Propriétés pharmacologiques de l'**opium total**.

A-2-1-8- Emplois de l'opium :



A-2-1-8-a- Préparations galéniques ; Doses Maximales.



A-2-1-8-b- Extraction des alcaloïdes :

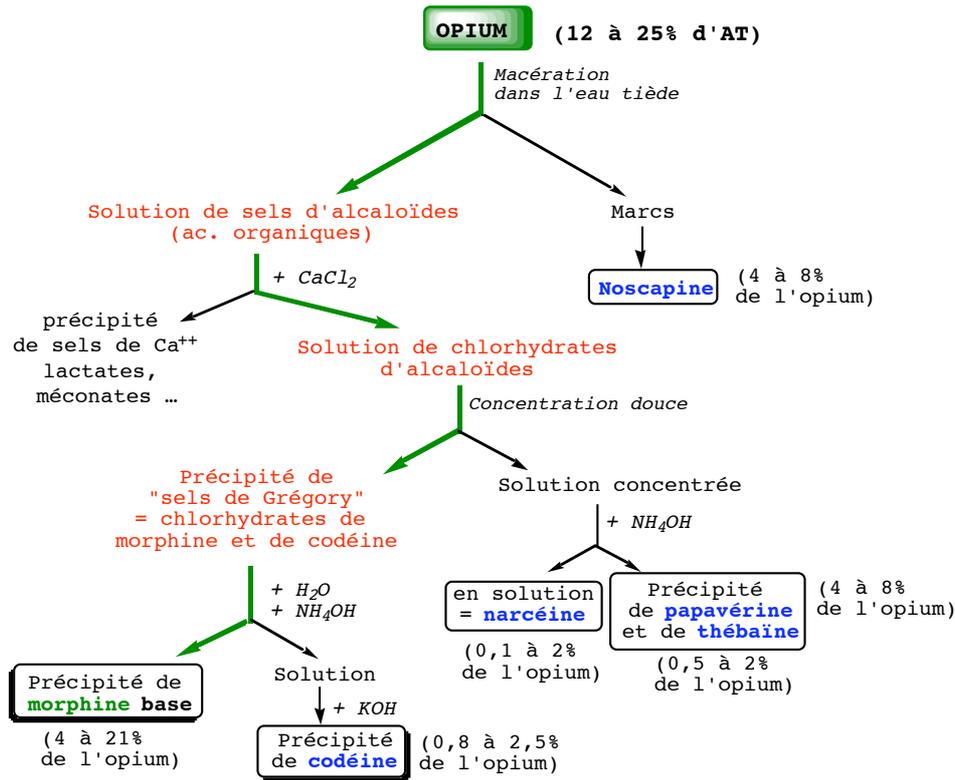


Schéma d'extraction des alcaloïdes de l'opium

A-2-1-9- Emplois des alcaloïdes purifiés de l'opium :

A-2-1-9-a- Emplois de la **morphine** :

Consommation annuelle de morphine *per capita* (en mg) :

	1984	1997
France	0,49	25,78
Danemark	10,35	77,08
UK	8,14	22,05

Législation sur la morphine (pharmacien) :

Actualités Pharmaceutiques – Avril 98 (n° 363)

Initialement utilisé sous forme d'élixirs :

- En mélange avec de la cocaïne = élixir de Brompton (Potion de Saint Christopher)
- Remplacés progressivement par « potions M,HCl + eau chloroformée.

Progressivement remplacés par solutions buvables sans arôme ni édulcorant (en ampoules) :

Arrêté du 25/08/1997 : supprime la notion de posologie maximale quotidienne ou par dose.

- Les prescripteurs n'ont plus à indiquer « je dis telle dose ... » ou « dose codex dépassée ».

Formes actuellement utilisées :

- voie orale : chlorhydrate

- 10 à 20 mg de M, HCl
- Doses usuelles : toutes les 4 h (6 x 10 mg). À adapter pour chaque sujet.
sulfate (comprimés à lib. prolongée)
- 10, 30, 60 et 100 mg de M,H₂SO₄.
- Doses usuelles : adulte = 10 mg / prise, 60 mg/J ; enfant : 1 mg/Kg à répartir sur le nyctémère.

À adapter pour chaque sujet.

- gélules à 200 mg : administration biquotidienne.

- voie parentérale (chlorhydrate) : S.C., I.V. (amp. à 10, 50, 100 mg)

- Doses usuelles : La moitié de la voie orale. À adapter pour chaque sujet.

- voie péridurale, sous arachnoïdienne, intrathécale.

Durée du traitement limitée, jusqu'à la fin de la période couverte par la prescription, à :

- 7 jours (voie injectable si amp. pour injection directe),
- 14 jours (préparations à base de chlorhydrate de morphine),
- 28 jours (voie injectable si amp. pour systèmes actifs de perfusion et spécialités à base de sulfate de morphine).

En milieu extra-hospitalier, la prescription doit émaner d'un médecin, d'un chirurgien-dentiste ou un docteur vétérinaire.

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

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique : morphine (Voie orale : libération immédiate) - **Liste des Stupéfiants** : ordonnance sécurisée nécessaire.

ACTISKENAN 10 mg gél sulfate (Voie orale : libération immédiate)

ACTISKENAN 20 mg gél

ACTISKENAN 30 mg gél

ACTISKENAN 5 mg gél

KAPANOL LP 100 mg gél LP sulfate

KAPANOL LP 20 mg gél LP

KAPANOL LP 50 mg gél LP

MORPHINE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR 1 % sol inj chlorhydrate

MORPHINE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR 2 % sol inj

MORPHINE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR 4 % sol inj

MORPHINE AP-HP SANS CONSERVATEUR 50 mg/ml sol inj

MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERV 100 mg/5 ml sol inj

MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERV 50 mg/5 ml sol inj

MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERV 10 mg/ml sol inj

MORPHINE CHLORH LAVOISIER SANS CONSERVATEUR 20 mg/ml sol inj

MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER SANS CONSERVATEUR 1 % sol inj

MORPHINE COOPER 10 mg/10 ml sol buv chlorhydrate

MORPHINE COOPER 20 mg/10 ml sol buv

MORPHINE MERAM 10 mg/ml sol inj SC IV chlorhydrate

MORPHINE MERAM 20 mg/ml sol inj SC IV

MORPHINE RENAUDIN 0,1 % sol inj chlorhydrate

MORPHINE RENAUDIN 1 % (10 mg/1 ml) sol inj

MORPHINE RENAUDIN 1 % (50 mg/5 ml) sol inj

MORPHINE RENAUDIN 2 % (100 mg/5 ml) sol inj

MORPHINE RENAUDIN 2 % (20 mg/1 ml) sol inj

MORPHINE SULFATE LAVOISIER SANS CONSERV 1 mg/ml sol inj

MORPHINE SULFATE LAVOISIER SANS CONSERV 500 mg/10 ml sol inj

MORPHINE SULFATE RENAUDIN 1,5 % sol inj SC IV

MOSCONTIN 10 mg cp enrobé LP sulfate

MOSCONTIN 100 mg cp enrobé LP

MOSCONTIN 200 mg cp enrobé LP

MOSCONTIN 30 mg cp enrobé LP

MOSCONTIN 60 mg cp enrobé LP

SEVREDOL 10 mg cp pelliculé séc sulfate

SEVREDOL 20 mg cp pelliculé séc

SKENAN LP 10 mg gél (microgranules LP) sulfate

SKENAN LP 100 mg gél (microgranules LP)

SKENAN LP 200 mg gél (microgranules LP)

SKENAN LP 30 mg gél (microgranules LP)

SKENAN LP 60 mg gél (microgranules LP)

A-2-I-9-b- Emploi de la **codéine**

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

Classement pharmaco-th. VIDAL :

Antalgique/antipyrétique : codéine + paracétamol -

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

ALGISEDAL cp

ASPEGIC CODEINE pdre p sol buv DL-lysine

acétylsalicylate 900 mg ; acide acétylsalicylique 500 mg ;

codéine phosphate hémihydrate 25 mg

CODENFAN 1 mg/ml sirop

CODOLIPRANE cp séc Enf

DAFALGAN CODEINE cp pelliculé : Paracétamol 500 mg ;

codéine phosphate hémihydrate 30 mg

EFFERALGAN CODEINE cp efferv séc : paracétamol ; 500

mg ; codéine phosphate 30 mg

KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg cp

PARACETAMOL CODEINE TEVA 500 mg/30 mg cp efferv
séc

Classement pharm.-thér. VIDAL : Antalgique :
noramidopyrine + autres substances - Liste I :

ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

SALGYDAL A LA NORAMIDOPYRINE cp

SALGYDAL A LA NORAMIDOPYRINE suppos Ad

VISCERALGINE FORTE A LA NORAMIDOPYRINE suppos

Classement pharm.-thér. VIDAL : Antitussif opiacé

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

TUSSIPAX sol buv

Classement pharmaco-thér. VIDAL :

Antalgique/antipyrétique : association avec opiacé

faible - Médicaments non inscrits sur une liste :

délivrance possible sans ordonnance

CAMPHODIONYL sirop

CLARADOL CODEINE cp séc

CODATUX sirop Ad

CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 % sol buv

CODOLIPRANE cp séc Ad
COMPRALGYL cp
DINACODE AVEC CODEINE sirop Ad
DINACODE AVEC CODEINE sirop Enf
DINACODE AVEC CODEINE suppos Ad
EUCALYPTINE LE BRUN sirop
EUPHON gé!
EUPHON sirop Ad : codéine 15 mg ; *Erysimum* extrait sec aqueux 45 mg
GAOSEDAL CODEINE cp
GELUMALINE gé! : Paracétamol 300 mg ; codéine 10 mg ; caféine anhydre 30 mg ; belladone poudre 10 mg
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg cp
LINDILANE 400 mg/25 mg cp
MIGRALGINE gé!
MIGRALGINE sol buv
NOVACETOL cp
PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg cp séc
PARACETAMOL CODEINE GNR cp séc
PRONTALGINE cp
SEDARENE gé!
SEDASPIR cp
SUPADOL cp pelliculé
SUPPOMALINE suppos

Classement pharm.-thér. VIDAL : **Antitussif opiacé**
: **codéine** - Médicaments non inscrits sur une liste
: **délivrance possible sans ordonnance**

NEO-CODION cp enrobé
NEO-CODION sirop Ad
NEO-CODION sirop Enf
NEO-CODION suppos Ad
NEO-CODION suppos Enf
NETUX gé!
PADERYL 0,1 % sirop
PADERYL 19,5 mg cp enrobé
PNEUMOGENOL sirop
PNEUMOPAN sirop
POLERY sirop Ad
PULMOBAILLY sol buv
PULMOSERUM sol buv
RHINATUX gé!
TERPINE GONNON cp enrobé
THIOPECTOL sirop Ad
TUSSIPAX cp pelliculé
TUSSIPAX sirop

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

Antitussif opiacé : noscapine

TUSSI SEDAL sirop noscapine résinate 15 mg ; prométhazine résinate 7,5 mg

A-2-I-9-d- Emploi de la papavérine.

Liste des médicaments contenant la substance : Papavérine - Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antispasmodique à visée digestive** (non anticholinergique) - Troubles fonctionnels digestifs : charbon associé.

ACTICARBINE cp enrobé

PAPAVÉRINE AGUETTANT sol inj SC

PAPAVÉRINE RENAUDIN 40 mg/ml sol inj SC

PAPAVÉRINE SERB 40 mg/ml sol inj

Liste des médicaments contenant la substance : Apomorphine

Propriétés émétiques très élevées.

Stimulateur des récepteurs D1 et D2 (dopaminergiques) : antiparkinsonien.

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

APOKINON 0,5 % sol inj SC

APOKINON 10 mg/ml sol inj SC

APOKINON 30 mg/3 ml sol inj SC

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Dysfonction érectile \ voie sublinguale** - Liste I : ordonnance nécessaire

IXENSE 2 mg cp sublingual

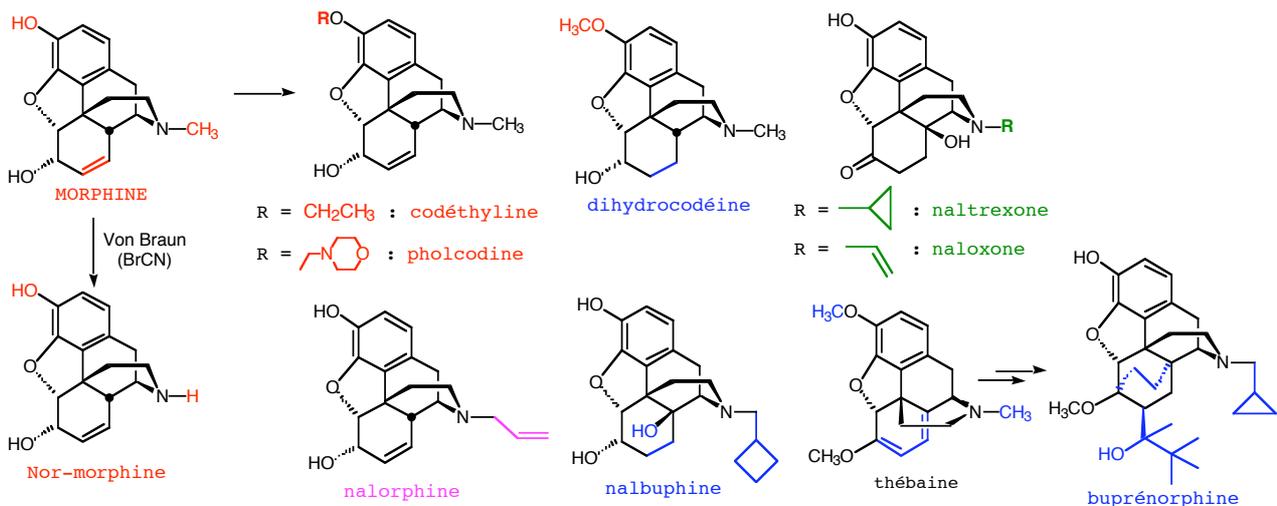
IXENSE 3 mg cp sublingual

UPRIMA 2 mg cp sublingual

UPRIMA 3 mg cp sublingual

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

Rappel sur la réaction de von Braun (BrCN) : préparation de Nor-morphine; formules p. 197.



Produits de transformation des alcaloïdes de l'opium

A-2-II- les capsules : (de *P. somniferum*)

A-2-III- les feuilles : (de *P. somniferum*)

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

Huile d'œillette

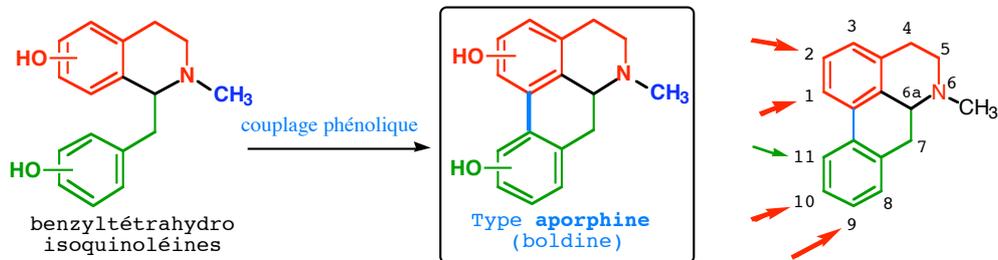
À partir de la "paille de Pavot" → isolement des alcaloïdes « morphinanes ».

B - Le Pavot à bractées, *Papaver bracteatum* L..



Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Aporphine - Monographie

1- Généralités



Les aporphinoïdes sont présents chez les :

- Magnoliacées
- Lauracées
- Monimiacées
- Ménispermacées
- Papavéracées
- Renonculacées

Le Boldo, *Peumus boldus*, Monimiacées



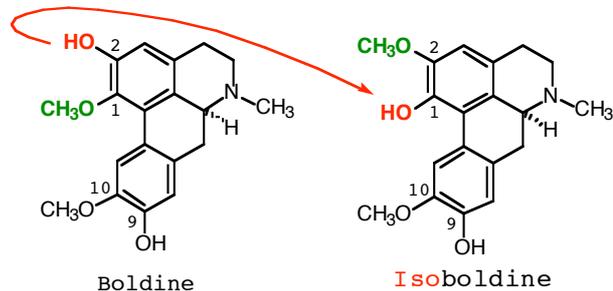
Peumus boldus (feuille)



Peumus boldus (jeune rameau)

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

1-B- Chimie



1-C- Action pharmacologique

1-D- Emplois

Les feuilles : en infusions (nombreuses tisanes).

Les écorces → extraction de la boldine (spécialités).

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Bisbenzyl-THIQ - Monographie

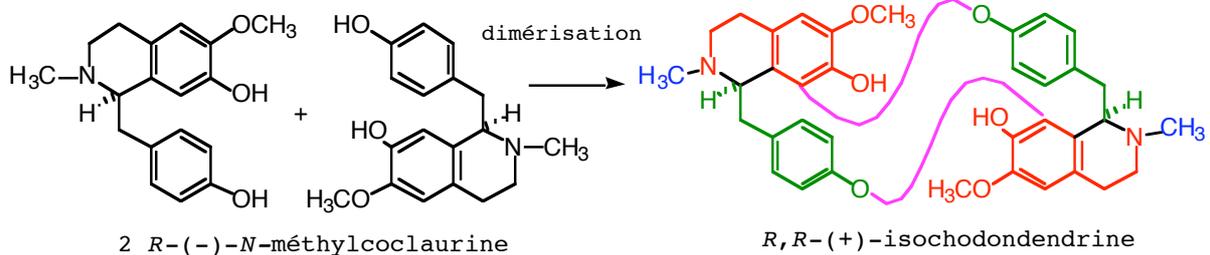
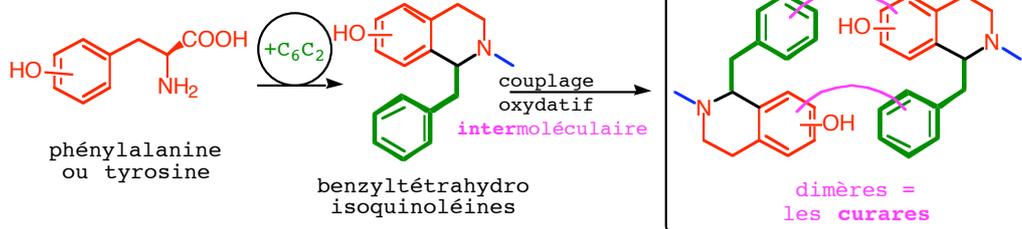
« Les CURARES »

1- Introduction - Généralités sur les BBTHIQ

Les bisbenzyltétrahydroisoquinoléiques.

Biogénèse :

Couplage phénolique oxydatif intermoléculaire :



2- Généralités sur les curares :

2-A- Historique

2-B- Classification des curares :

2-B-1- Curares en tubes ("tubo-curares").

2-B-2- Curares en pots.

2-B-3- Curares en Calebasses ("C-curares").

2-C- Origine botanique :

Curares en calebasses (I et II ; ≈ 1800) :

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

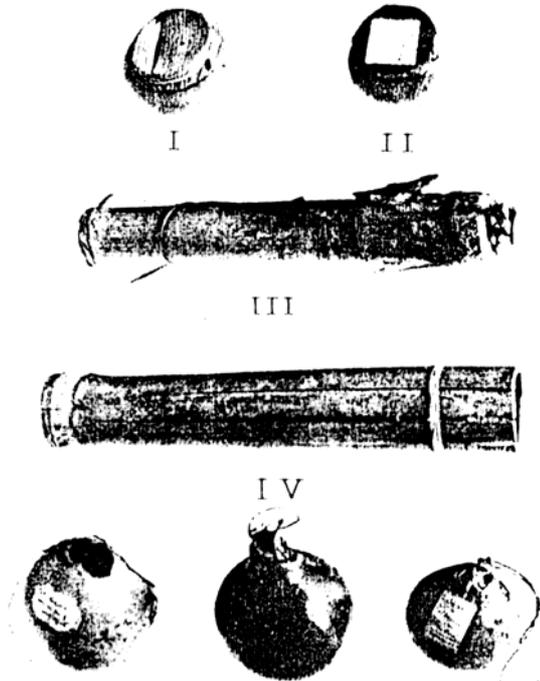
S. lethalis ..., Loganiacées

Curares en tubes (III ; ≈ 1900) :

genres Chondodendron, Abuta, Cocculus,

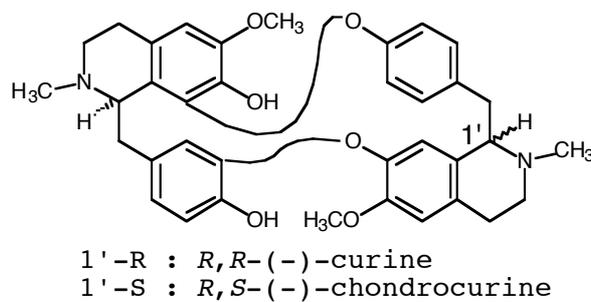
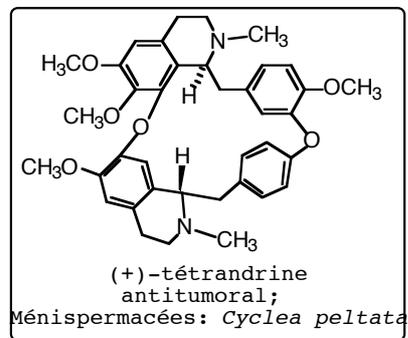
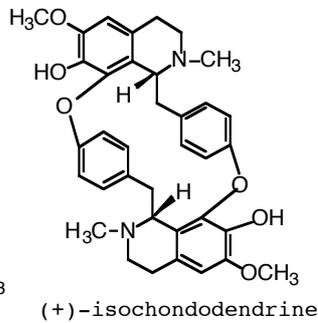
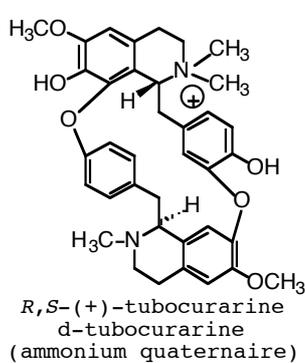
Ménispermacées

Curares en pots (IV) : origine mixte.



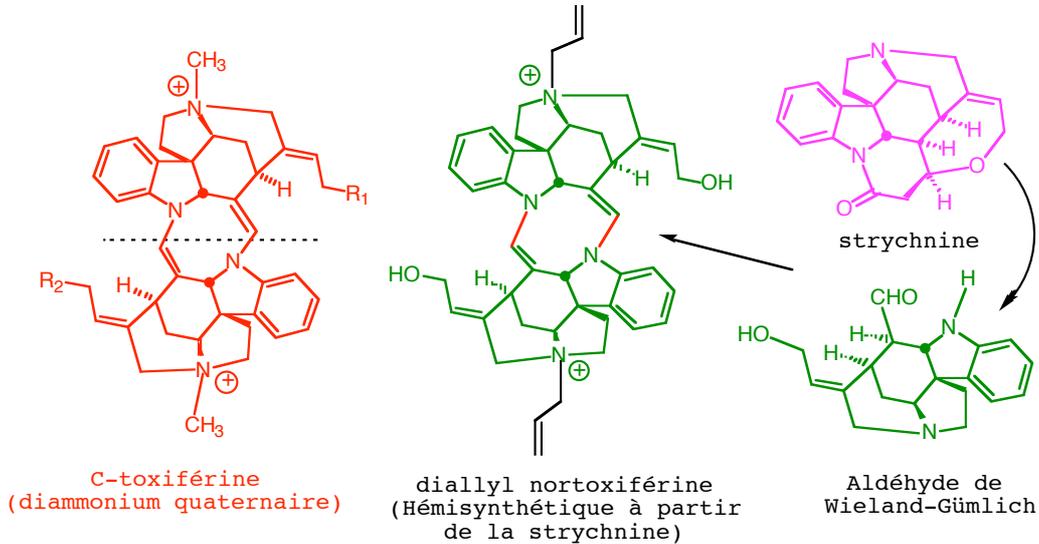
3- Composition chimique des Curares

3-A- Curares des Ménispermacées :



3-B- Curares des Loganiacées

(ne sont pas isoquinoléiques mais sont traités ici) :



4- Actions physiologiques des curares :

4-A- Voie d'introduction :

- orale
- parentérale

4-B- Curarisante :

- Myorelaxation (très grande toxicité)

4-C- Sur S.N.C. : dépresseurs

4-D- Sur S.N.A. : (tubocurarine \cong ganglioplégique).

5- Essais : physiologiques

5-A- pouvoir curarisant

5-B- toxicité aiguë.

6- Emplois des curares.

Liste des médicaments contenant la substance : **Pancuronium bromure**

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

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

PANCURONIUM FAULDING 4 mg/2ml sol inj IV et p perf IV

PAVULON 4 mg/2 ml sol inj IV et p perf IV

Liste des médicaments contenant la substance : **Vécuronium bromure**

NORCURON 10 mg pdre p sol inj IV et p perf IV

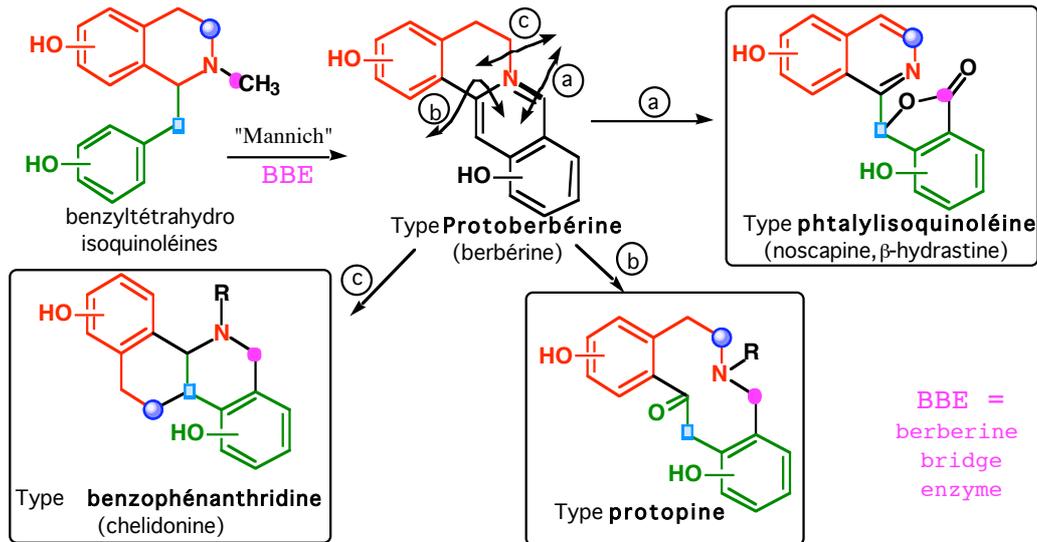
NORCURON 4 mg/ml pdre et solv p sol inj IV

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Protoberbérine - Monographies

1- Introduction

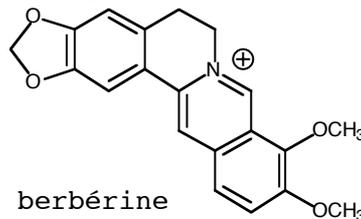
1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbérine.

Biogenèse : couplage de type Mannich suivi de réarrangement :



2- Drogue à alcaloïdes de type protoberbérine - Monographie

Epine-vinette = berbérine, *Berberis vulgaris*, Berbéridacées.

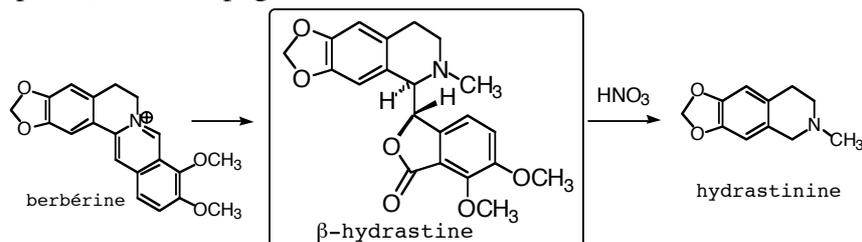


Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiseptique avec vasoconstricteur / Ophtalmologie (Benzododécinium bromure) - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.
SEDACOLLYRE collyre

3-Drogues à alcaloïdes de type phtalyisoquinoléine - Monographie

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

Rappel : noscapine (voir aussi page 205).

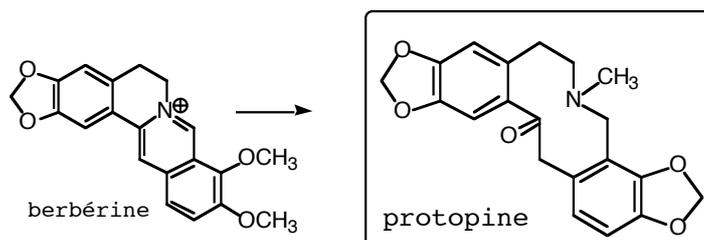


- Botanique (E.D.),
- Chimie,
- Propriétés pharmacologiques,
- Emplois :
Hydrastinine (hémisynthèse)

4- Drogues à alcaloïdes de type protopine -Monographie

Fumeterre, *Fumaria officinalis* L., Fumariacées

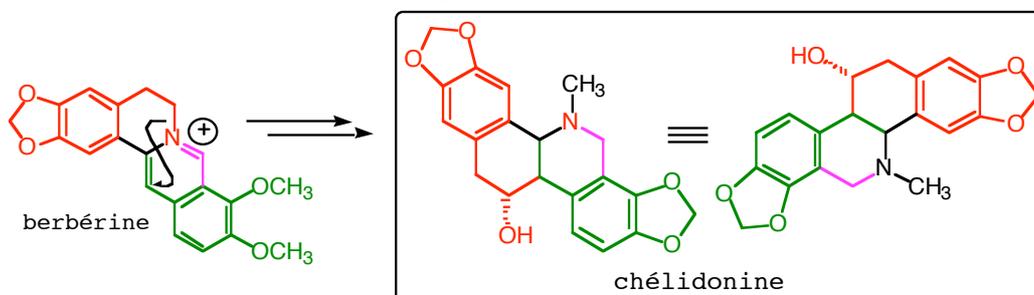
Rappel : protopine (voir aussi page 205).



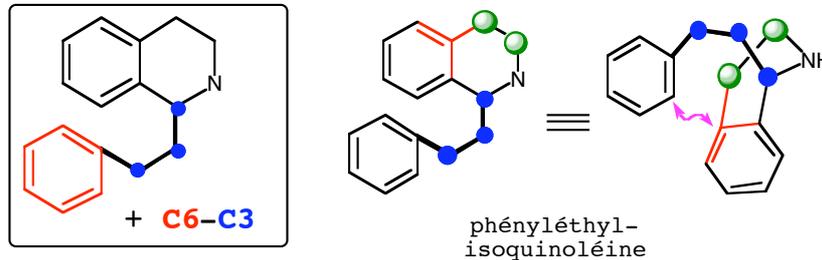
- Botanique (E.D.),
- Chimie,
- Propriétés pharmacologiques, Emplois.

5- Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine -Monographie

Chélidoïne, *Chelidonium majus* L., Papavéracées

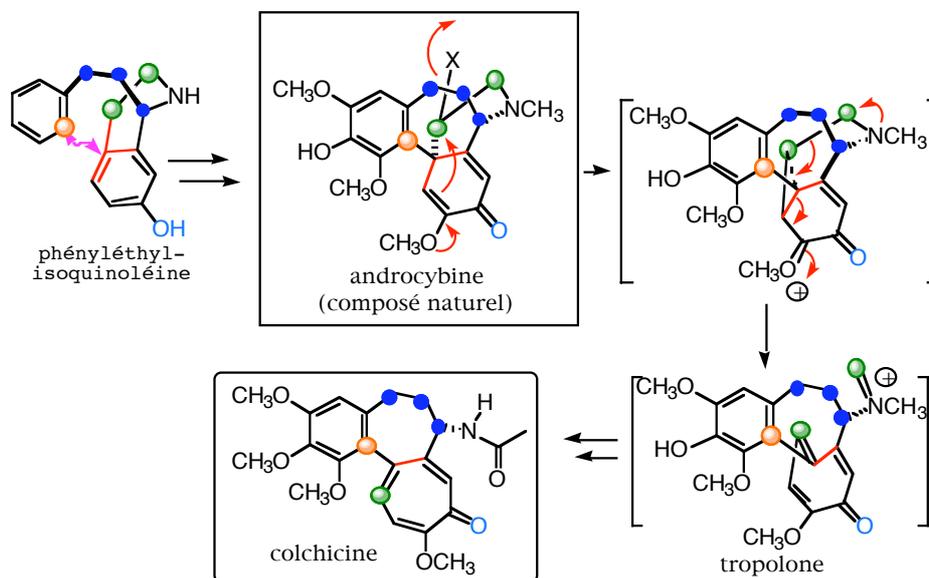


Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type tropolonique - Monographie



Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques.

Biogénèse; couplage oxydatif phénolique :



Colchique, *Colchicum autumnale* L., Liliacées

- Botanique (E.D.),
- Chimie,
- Propriétés,
- Emplois : colchicine

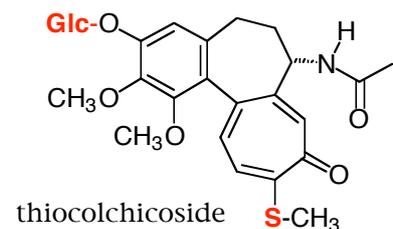
Liste des médicaments contenant la substance : **Colchicine**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitement de l'accès aigu de goutte : colchicine

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

COLCHICINE HOUDE 1 mg cp séc.

COLCHIMAX cp pelliculé



colchicine → thicolchicoside (hémisynthèse).

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Myorelaxant**

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

COLTRAMYL 4 mg cp

COLTRAMYL 4 mg/2 ml sol inj IM

MIOREL 4 mg gél

MIOREL 4 mg/2 ml sol inj IM

MYOPLÈGE 4 mg gél

THIOLCHICOSIDE ARROW 4 mg cp

THIOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg cp

THIOLCHICOSIDE EG 4 mg cp séc

THIOLCHICOSIDE G GAM 4 mg cp

THIOLCHICOSIDE GNR 4 mg cp

THIOLCHICOSIDE IREX 4 mg cp

THIOLCHICOSIDE MERCK 4 mg cp

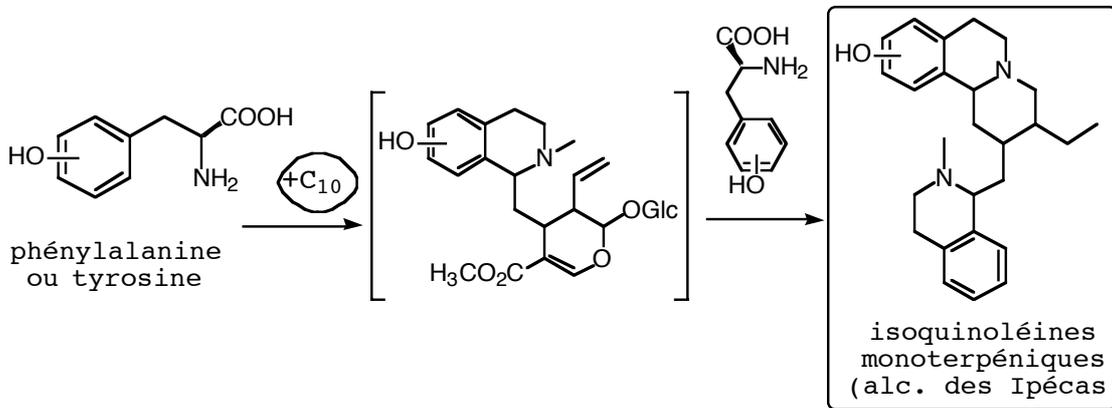
THIOLCHICOSIDE QUALIMED 4 mg cp

THIOLCHICOSIDE RATIOPHARM 4 mg cp séc

THIOLCHICOSIDE TEVA 4 mg cp séc

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléino-monoterpéniques

1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques



Monographies

Ipéca officinaux, *Cephaelis* sp., Rubiacées

1- Historique, - espèces :

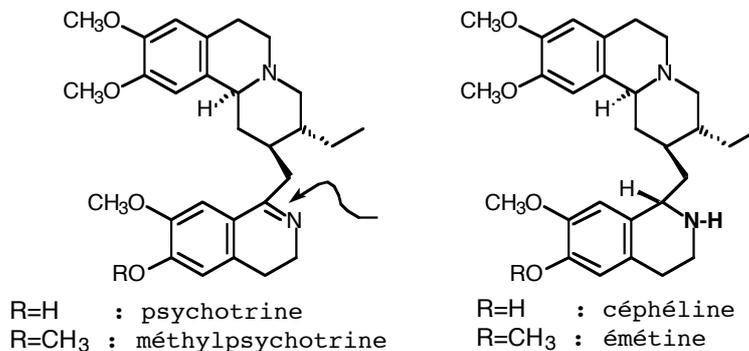
- Ipéca annelé mineur (= I. du Matto Grosso, I. de Rio ou I. du Brésil), *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich..
- Ipéca annelé majeur (= Ipéca de Costa-Rica, I. de Carthagène ou I. de Colombie), *Cephaelis acuminata* Karsten.

Drogue : racines.

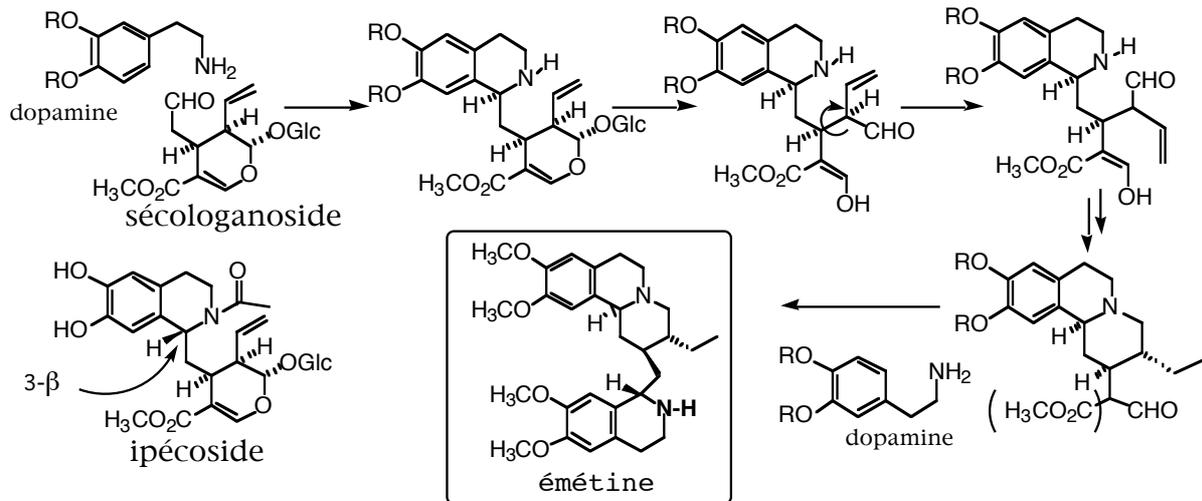
2- Composition chimique :

Ipécoside,

P.A. = 2-2,5% AT : émétine (60%) + céphéline (25%).
psychotrine + méthylpsychotrine.



3- Biogenèse des PA :

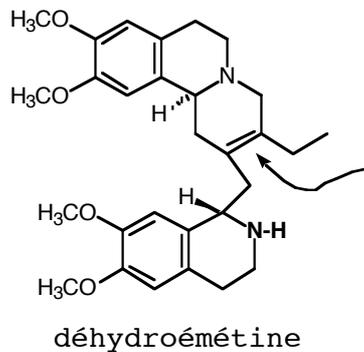


4- Essais physicochimiques :

ccm, dosage (acidmétrie).

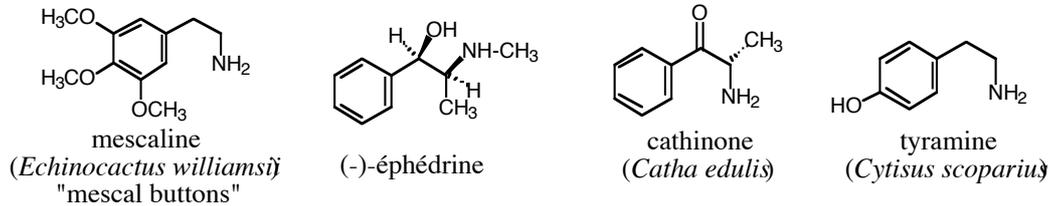
5- Actions physiologiques et emplois :

- émétisants,
- expectorants,
- amoebicides,
- virulicides,
- toxicité.
 - Formes galéniques,
 - Emétine et déhydroémétine :



Drogues à phénéthylamines

Généralités sur les phénéthylamines :



Propriétés physiologiques importantes (sources de migraines).

Risques aggravés en cas de traitement par les IMAO (tyramine 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. 175).

Monographies

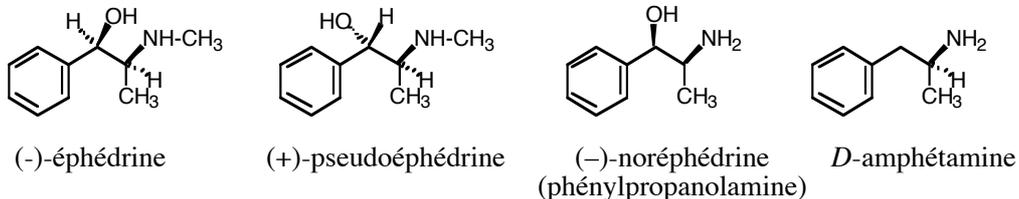
Éphédras, *Ephedra spp.*, Éphédracées

Droge : rameaux.

Composition chimique :

(-)-éphédrine (majoritaire ; Ph. Eur. 3^{ème} Éd.), (+)-pseudoéphédrine.

P.A. = 1-2,8%



Actions physiologiques et emplois :

- **éphédrine** : proche de l'adrénaline, sympathicomimétique indirect (libère les catécholamines des fibres post-gangl.), accélère le cœur et effet inotrope +. Stimule les centres respiratoires bulbaires, bronchodilatatrice. Action plus durable (moins bien dégradée) que l'adrénaline.

Action centrale psychostimulante (type **amphétaminique**).

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 !

- **pseudoéphédrine** : le chlorhydrate est utilisé dans le traitement de l'hypersécrétion et la congestion nasale dans le rhume et le coryza.

d-Pseudoéphédrine comme decongestionnant (l-Pseudoéphédrine : bronchodilatateur).

Liste des médicaments contenant la substance : Pseudoéphédrine

Classement pharmacothérapeutique VIDAL : Décongestionnant : vasoconstricteur + antihistaminique H1 + antipyrétique \ Oto-Rhino-Laryngologie - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.

ACTIFED JOUR et NUIT cp (60mg)

ACTIFED RHUME cp

ANADVIL RHUME cp enrobé (30 mg)
BRONCORINOL RHUME gél
CEQUINYL cp pelliculé
CLARINASE REPETABS cp enrobé à lib répétée
DOLI RHUME cp
HUMEX RHUME cp + gél
NUROFEN RHUME cp pelliculé

RHINADVIL cp enrobé
RHINATHIOL RHUME cp pelliculé
RHINUREFLEX cp pelliculé
RHUMAGRIP cp
SUDAFED 60 mg cp
SUDAFED sirop
VICKS RHUME cp enrobé

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

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

Les alertes sanitaires

09/10/2003

Interdiction des préparations contenant de l'éphédrine et de l'*Ephedra equisetina* (ou Ma Huang)

Décision du 08 octobre 2003 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique y compris des préparations homéopathiques à des **dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne** contenant de l'éphédrine et de l'Ephédra ou Ma Huang ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante Ephédra ou Ma Huang.

Feuilles et branches d'*Ephedra nevadensis* (S. Wats.), (*E. antisiphilitica* C. A. Mey.), Gnetaceae. Autres noms : Cay note ; canutillo ; whorehouse tea ; tapopote ; teamsters' tea. Ne renferme pas ou peu d'éphédrine.

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

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

Droque : feuilles.

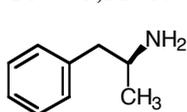
Composition chimique :

khatamines

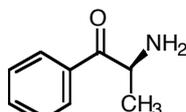
Feuille jeune = cathinone

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

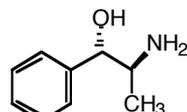
P.A. = 10⁻⁴ - 0,35%.



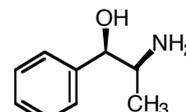
D-amphétamine



(-)-cathinone



(+)-norpseudoéphédrine



(-)-noréphédrine

Propriétés physiologiques - toxicité :

La cathinone (substance illicite depuis 10 septembre 1992).

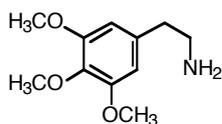
Le Khat (feuilles fraîches).

Peyotl, *Lophophora williamsii* J. Coulter, Cactacées

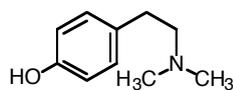
Droque : partie aérienne découpées en rondelles séchées.

Composition chimique :

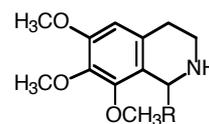
Mescaline et tétrahydroisoquinoléines (1%).



mescaline
(*Lophophora williamsii*)
"mescal buttons"



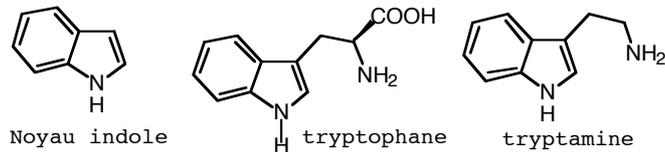
hordénine



tétrahydroisoquinoléines
alcaloïdes du "mescal buttons"
R= CH₃, H, ...

Drogues à Alcaloïdes Indoliques - Généralités

1- Généralités - Définition :

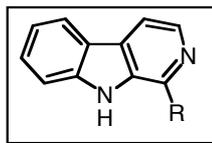


2- Origine biogénétique :

Tryptophane (ou tryptamine) + autre unité → définit 4 groupes:

2-A- Mono-aldéhydique → β -carbolines et tétrahydro- β -carbolines :

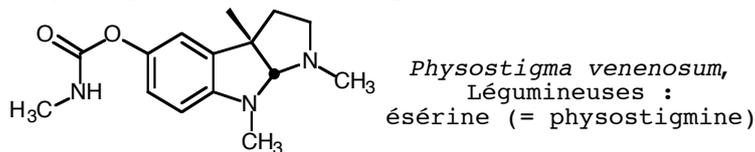
Voir aussi le métabolisme de l'alcool : drogues à alcaloïdes indoliques hallucinogènes (psychodysléptiques).



Agaricacées (Psilocybe, Strophaire)

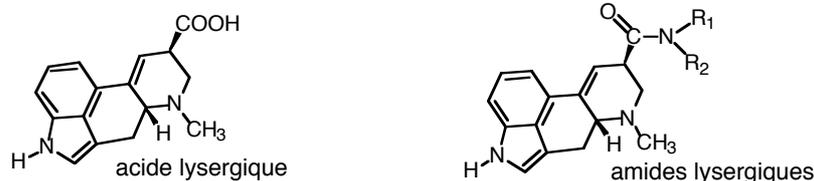
2-B- cyclisation intramoléculaire → Alcaloïdes de l'Eséré

Fève de Calabar = *Physostigma venenosum*, Légumineuses)



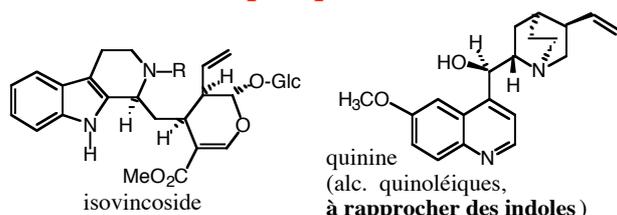
2-C- isoprénique → dérivés de l'acide lysergique

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

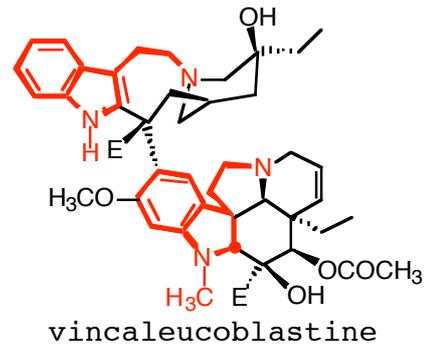
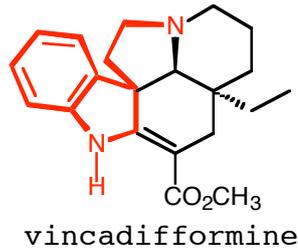
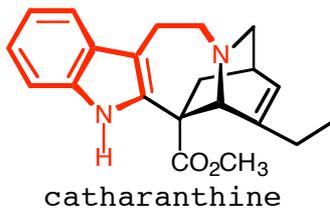
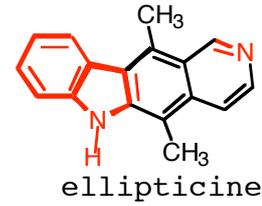
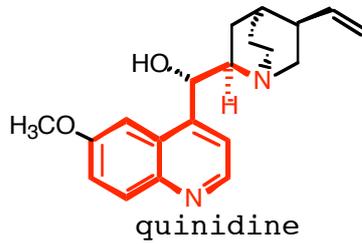


2-D- terpénique (sécologanoside) → dérivés indolo-monoterpéniques

(auxquels il faut rattacher les alcaloïdes quinoléiques des *Quinquina*) :

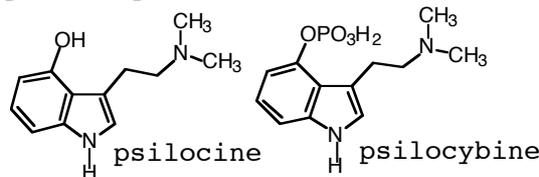


Exemples d'alcaloïdes issus d'un même précurseur:



3- Répartition botanique :

Des champignons aux plantes supérieures : → notion de “chimiotaxonomie”.



• Champignons:

ex: Psilocybe (Agaricacées) : (Hallucinogènes)

ex: ergot de seigle (voir monographie).

• Plantes supérieures:

Convolvulacées : dérivés de l'ergine.

Légumineuses : fève de Calabar (éséré)

Apocynacées : *Rauwolfia* (réserpine, ajmalicine, ajmaline), *Vinca* (vincamine), *Catharanthus* (vincalureoblastine), *Voacanga* (tabersonine), *Ochrosia* (ellipticine), *iboga* (ibogaïne)

Loganiacées : *Strychnos* (strychnine, brucine), *Gelsemium* (gelsémine)

Rubiacées : *Yohimbe* (yohimbine), *Cinchona* (quinine, quinidine)

Nyssacées : *Camptotheca acuminata* (camptothécine)

4- Intérêts thérapeutiques

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

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

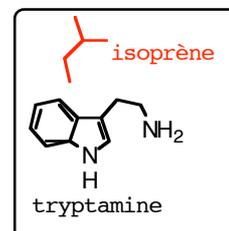
1- Introduction :

Ergot de Seigle et... "Feu sacré"

2- Botanique :

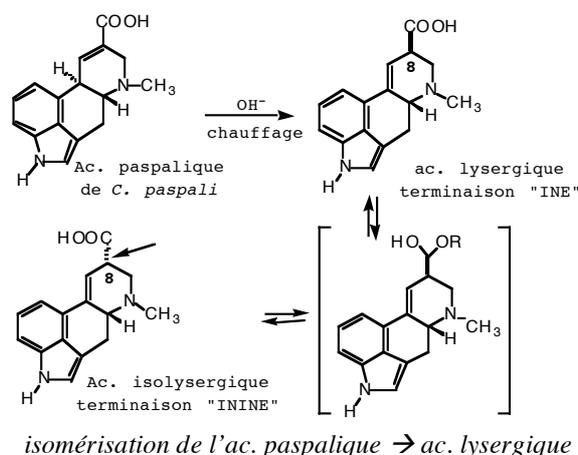
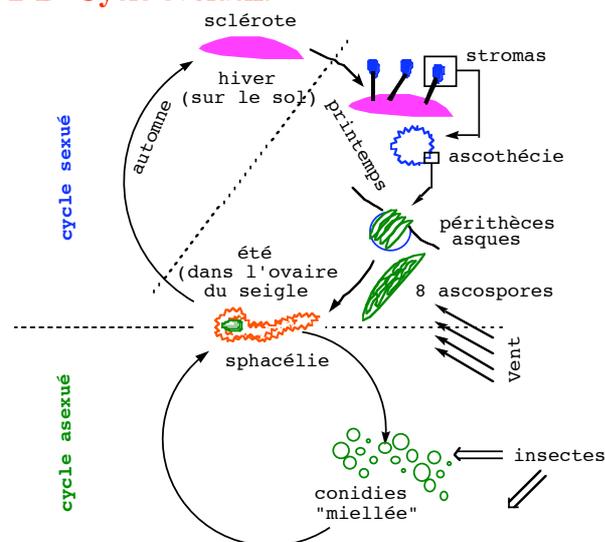
2-A- Position botanique :

Champignon	<i>Phyllum</i>
Thallophytes	<i>Champignons-Algues</i>
Cryptogames	<i>sans fleur</i>
Mycomycophytes	<i>embranchement (Champ. sans spores)</i>
Ascomycètes	<i>classe</i>
Clavicipitales	<i>ordre</i>
Clavicipitées	<i>famille</i>
Claviceps	genre
purpurea	espèce



La drogue : le sclérote = ergot.

2-B- Cycle évolutif.



2-C- Sources de la drogue :

2-C-1- culture sur Seigle (300 kg/ha)

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

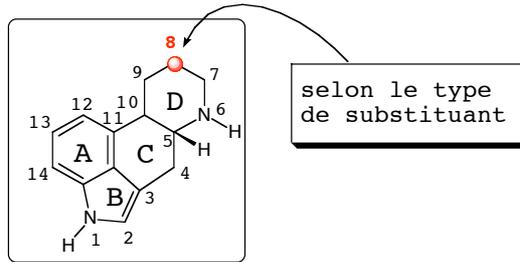
3- Composition chimique de l'ergot :

3-A- Composés banals :

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

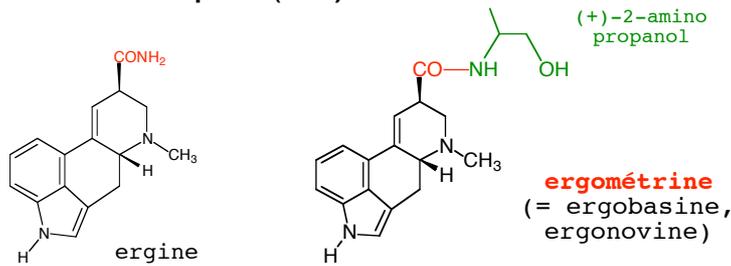
3-B- Généralités sur les P.A. (1% max) :

- 3 groupes avec squelette de base = ergoline :

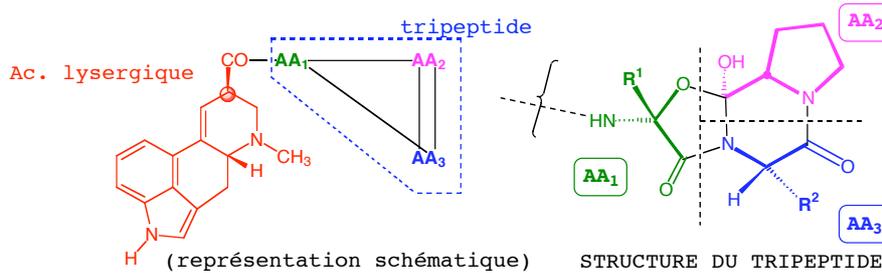


Ergoline (numérotation)

3-B-1- Groupe des amides simples : (20%)



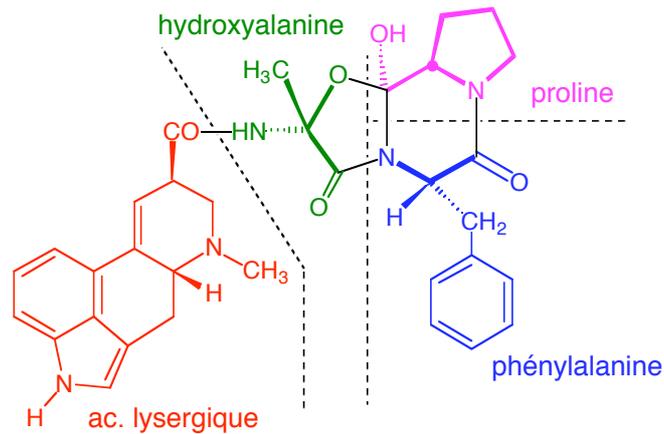
3-B-2- Groupe des amides peptidiques :
"ergopeptines" (80% des AT ; insolubles dans eau) :



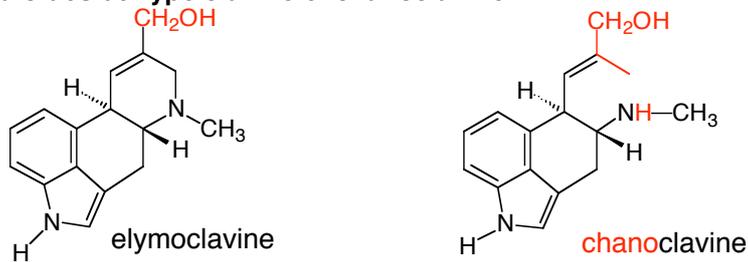
Les différents alcaloïdes qui en dérivent :

	sous-groupe ERGOTAMINE	sous-groupe ERGOTOXINE	sous-groupe ERGOXINE
	L-hydroxy alanine	L-hydroxy valine	L-hydroxy amino butyrique
L-Phénylalanine $R_2 = -CH_2-C_6H_5$	ERGOTAMINE	ERGOCRISTINE	ergostine
L-Leucine $R_2 = -CH_2-CH-(CH_3)_2$	α -ergosine	α-ERGOCRYPTINE	α -ergoptine
L-Isoleucine $R_2 = -CH \begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_2-CH_3 \end{matrix}$	β -ergosine	β-ERGOCRYPTINE	β -ergoptine
L-valine $R_2 = -CH \begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	ergoclavine	ERGOCORNINE	ergonine

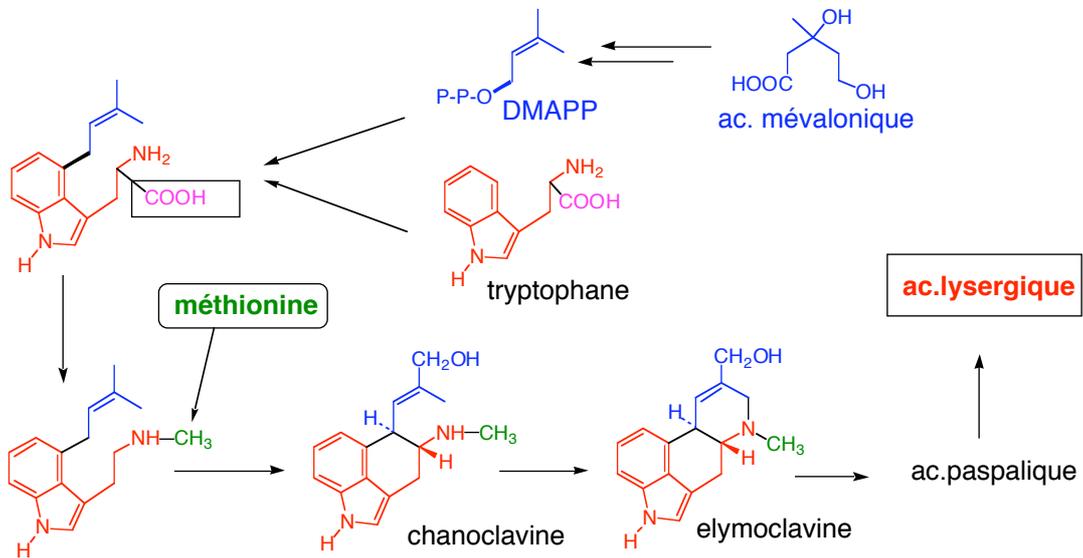
Exemple d'un alcaloïde lysergamide : l'ergotamine :



3-B-3- Les alcaloïdes du type clavine et chanoclavine :



4- Biogenèse des alcaloïdes



5- Essais:

5-A- Botaniques

5-B- Physicochimiques :

*qualitatifs.

*quantitatifs

6- Propriétés pharmacologiques

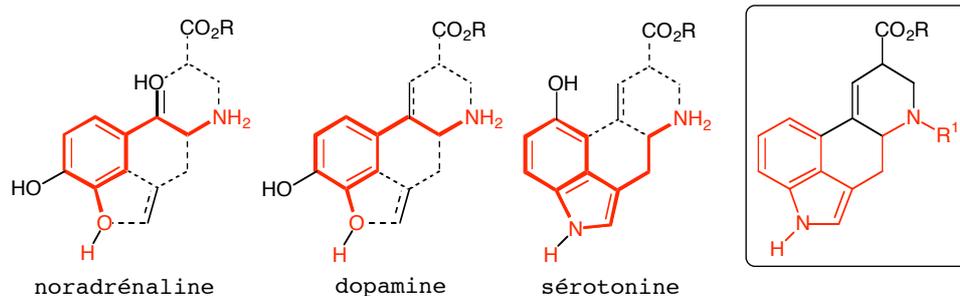
6-A- ergotisme.

6-B- action de la drogue.

6-C- action des alcaloïdes naturels :

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

Noradrénaline, dopamine et sérotonine.



6-C-2- groupe de l'ergométrine :

Hydrosolubles

6-C-3- groupe de l'ergotamine et de l'ergotoline :

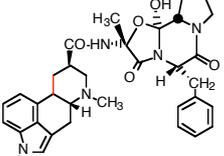
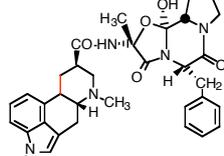
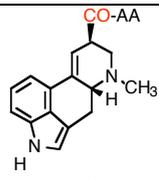
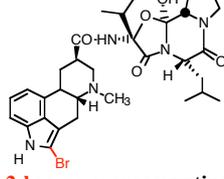
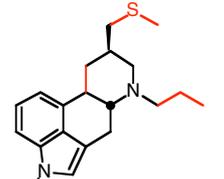
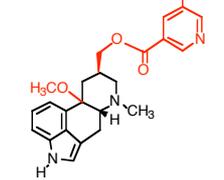
Insolubles dans l'eau ; agonisme partiel α -adrénergique.

6-C-4- groupe des clavines

6-D- Action des dérivés hémisynthétiques :

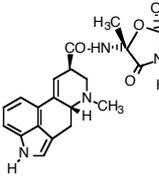
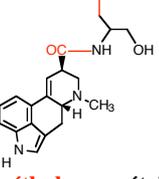
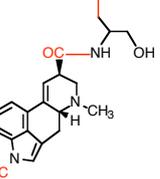
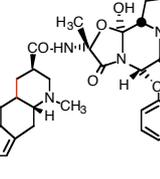
6-D-1- filiations chimiques

Type de dérivés		NATURELS	HÉMISYNTHÉTIQUES	
Squelette			<p>Ac. lysergique diéthylamide (LSD 25®)</p>	
<p>Ac. <i>D</i>-lysergique</p>	<p>Amides simples</p>	<p>ergométrine (= ergobasine, ergonovine)</p>	<p>méthylergométrine (Méthergin®)</p>	<p>méthysergide (Désénil®)</p>
		<p>ergotamine (Gynergène®)</p>	<p>dihydroergotamine (DHE Sandoz®)</p>	

Type de dérivés	NATURELS	HÉMISYNTHÉTIQUES	
	<p>ERGOTOXINE</p> <p>Ergocomine Ergocristine</p>	 dihydroergotoxine (Hydergine®)	 dihydroergocristine (Hydergine®)
	 Amides peptidiques α et β -ergocryptines		 2-bromo-α ergocryptine (Parlodel®)
 clavines	 lysergol	 pergolide (Célance®)	 nicergoline (Sermion®)

6-D-2- Actions - Emplois - usages des dérivés dihydro, bromés et méthylés.

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

Substance \Rightarrow	 ergotamine (Gynergène®)	 méthylergométrine (Méthergin®)	 méthysergide (Désernil®)	 dihydroergotoxine (Hydergine®)
Activité \Downarrow				
Vasoconstriction	1000	<10	30	30
Ocytotique	500	1000	40	Inhibe le Méthergin®
α -adrénoLytique	50	<0,4	<0,4	1000
Antisérotonine	10	250	1000	10

6-D-2-2 : Emplois - usages des alcaloïdes naturels et dérivés les plus utilisés

6-D-2-2-a : Liste des médicaments contenant la substance : **Ergotamine**

exclusivement réservé au traitement de la crise de migraine)

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

GYNERGENE CAFEINE cp

MIGWELL cp enrobé séc

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

Nombreuses contre-indications : insuffisances coronaires et hépatiques, hypertension et grossesse.

6-D-2-2-b : Liste des médicaments contenant la substance : Dihydroergotamine (antisérotonine)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antimigraineux : traitement de la crise (Dihydroergotamine) - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

DIERGOSPRAY 4 mg/ml sol p pulv nasale
DIHYDROERGOTAMINE-SANDOZ 1 mg/ml sol inj SC IM IV
DIHYDROERGOTAMINE-SANDOZ 2 mg/ml sol buv (30 gouttes = 1 mg)
DIHYDROERGOTAMINE-SANDOZ 3 mg cp

Dans les troubles du SNA : ex : migraines, tachycardies. Utilisable régulièrement en prévention.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antihypotenseur - Antimigraineux : traitement de fond (Dihydroergotamine) - **Vasculoprotecteur et veinotonique** - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

KARAN 2 mg/ml sol buv
IKARAN LP 5 mg cp LP
SEGLOR 2 mg/ml sol buv
SEGLOR 5 mg gél
SEGLOR LYOC 5 mg lyoph oral
TAMIK 3 mg caps

6-D-2-2-c : Liste des médicaments contenant la substance : Dihydroergotoxine (antisérotonine)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

CAPERGYL 4.5 mg caps
ERGODOSE 4.5 mg caps
HYDERGINE 1 mg/ml sol buv (30 gouttes = 1 mg)
HYDERGINE 4.5 mg cp séc

Dans les troubles micro-circulatoires cérébraux (gériatrie). Peu de toxicité (cures prolongées possibles)

6-D-2-2-d : Liste des médicaments contenant la substance : Dihydroergocristine (antisérotonine, voir Dihydroergotoxine)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

ISKEDYL cp
ISKEDYL FORT cp
ISKEDYL sol buv
ISKEDYL sol inj IM IV et p perf IV

6-D-2-2-e : Liste des médicaments contenant la substance : Dihydroergocryptine (antisérotonine, voir Dihydroergotoxine)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Autres vasodilatateur et anti-ischémique - Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

VASOBRAL cp séc
VASOBRAL sol buv

6-D-2-2-f : Liste des médicaments contenant la substance : Méthylergométrine (ocytocique puissant, sans action vasculaire)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Ocytocique : voie orale - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

METHERGIN 0.125 mg cp pelliculé
METHERGIN 0.2 mg/ml sol inj IM IV
METHERGIN 0.25 mg/ml sol buv

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

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

À éviter chez les insuffisantes hépatiques

6-D-2-2-g : Liste des médicaments contenant la substance : Méthysergide (antisérotonine, antimigraineux)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Algie vasculaire de la face : traitement de fond \ Neurologie - **Antimigraineux** : traitement de fond (Méthysergide) - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

DESERNIL-SANDOZ 1.65 mg cp séc

Dans traitement de fond de la migraine sévère (prophylactique)

6-D-2-2-h : Liste des médicaments contenant la substance : Bromocriptine (agoniste dopaminergique D2 puissant, Parkinson)

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

BROMO-KIN 10 mg gél
BROMO-KIN 2.5 mg cp séc
BROMO-KIN 5 mg gél
PARLODEL 2.5 mg cp séc
PARLODEL SNC 10 mg gél
PARLODEL SNC 2.5 mg cp séc
PARLODEL SNC 5 mg gél

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

BROMO-KIN INHIBITION DE LA LACTATION 2.5 mg cp séc
PARLODEL INHIBITION DE LA LACTATION 2.5 mg cp séc

Dans traitement cancer du sein, antilaiteux, troubles menstruels et hypogonadismes (stérilité hypothalamo-hypophysaires)

6-D-2-2-i : Liste des médicaments contenant la substance : Nicergoline (alpha-adrénolytique)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot - **Vasodilatateur** et anti-ischémique : nicergoline

NICERGOLINE BIOGARAN 10 mg gél
NICERGOLINE BIOGARAN 5 mg gél
NICERGOLINE EG 10 mg gél
NICERGOLINE EG 5 mg gél
NICERGOLINE MERCK 10 mg gél
NICERGOLINE MERCK 5 mg gél
NICERGOLINE QUALIMED 10 mg gél
NICERGOLINE QUALIMED 5 mg gél
NICERGOLINE RPG 10 mg gél
NICERGOLINE RPG 5 mg gél
SERMION 10 mg gél
SERMION 5 mg gél

SERMION LYOC 10 mg lyoph oral

SERMION LYOC 5 mg lyoph oral

Dans les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique. 5 à 15 mg/j

6-D-2-2-j : Liste des médicaments contenant la substance : **Pergolide**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiparkinsonien** : agoniste dopaminergique D1 et D2 (Pergolide) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

CELANCE 0,05 mg cp séc. CELANCE 0,25 mg cp séc. CELANCE 1 mg cp séc

Dans traitement de la Maladie de Parkinson (déficit neuronal de la *pars compacta* de la substance noire qui assure l'innervation dopaminergique du striatum : noyau caudé et putamen). 0,75 à 5 mg/j. Posologie initiale très faible (progressive) : 0,05 mg/j.

6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses

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

- *dyspnée, oedèmes des membres inférieurs, douleurs lombaires, altération de la fonction rénale doivent faire évoquer le diagnostic de fibrose pulmonaire, cardiaque, de valvulopathie ou encore de fibrose rétropéritonéale.*
- *paresthésies des extrémités (sensation d'engourdissement, de froid)*
- *crampes,*
- *fatigue musculaire (myasthénies),*
- *angiospasmés des membres inférieurs.*

• Lésions de type fibrose (méthysergide prolongé) + voir Pergolide®.

Les laboratoires Lilly, en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), souhaitent vous informer de la survenue de **18 cas de valvulopathies cardiaques** chez des patients traités par pergolide (CELANCE®) au plan international, dont 3 publiés dans la *Mayo Clinic*. En France, à ce jour, un seul cas de valvulopathie cardiaque a été rapporté sous CELANCE®.

Nous vous rappelons que le **pergolide est un dérivé de l'ergot de seigle, agoniste dopaminergique**, qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1995 dans le **traitement de la maladie de Parkinson, en monothérapie ou en association**. Depuis sa commercialisation, environ 520 000 patients ont été traités par pergolide dans le monde, dont 27 000 à 28 000 en France. Le taux de notification des cas de valvulopathies est ainsi estimé à 0,003%, donc très rare. Cliniquement, les patients présentaient le plus souvent une dyspnée et/ou oedèmes des membres inférieurs souvent compliqués d'oedème aigu du poumon. Dans près de 50% des cas, une atteinte des 3 valves cardiaques a été mise en évidence, il s'agissait principalement d'insuffisance valvulaire. Trois patients ont subi une intervention chirurgicale pour remplacement des valves affectées, pour cinq autres patients une amélioration clinique a été observée à l'arrêt du pergolide. La survenue de ces très rares cas de valvulopathies cardiaques, s'intègre probablement dans le cadre large des **réactions de fibrose déterminées par les dérivés de l'ergot de seigle**. En conséquence, en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, nous souhaitons attirer votre attention sur les recommandations suivantes, qui ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

- *Quelques rares cas d'épanchements pleuraux, de péricardites, de fibrose pleuropulmonaire, de valvulopathie cardiaque impliquant une ou plusieurs valves, et de fibrose rétropéritonéale ont été rapportés sous pergolide. Dans certains cas, un arrêt du pergolide a permis une amélioration de la symptomatologie clinique liée à la valvulopathie cardiaque.*

- *L'apparition de signes tels qu'une dyspnée, des oedèmes des membres inférieurs, des douleurs lombaires ou une altération de la fonction rénale doit faire évoquer le diagnostic de fibrose pulmonaire, cardiaque, de valvulopathie ou encore de fibrose rétropéritonéale et conduire à des explorations complémentaires. Il faut dans ce cas envisager l'arrêt du traitement.*

Le bénéfice de la poursuite du traitement doit être régulièrement réévalué compte tenu du risque de réactions fibreuses et de valvulopathies.

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE (AFSSAPS)

Celance® (pergolide) et valvulopathies cardiaques

Suresnes, le 03 janvier 2005

Les laboratoires Lilly, en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), souhaitent porter à votre connaissance des informations importantes de pharmacovigilance et vous informer des récentes modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Celance® (pergolide). Ces modifications font suite à l'augmentation du nombre de notifications de valvulopathies cardiaques survenues sous Celance®(pergolide), agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot. Ces modifications redéfinissent les indications, les modalités de prescription et de suivi du traitement par Celance® (pergolide) des patients souffrant de la maladie de Parkinson .

En France, le nombre de cas de valvulopathies notifiés sous Celance® (pergolide) a récemment augmenté : 1 cas était notifié en septembre 2003 alors que **48 cas** ont été rapportés au 15 décembre 2004. ...

Le pergolide est contre-indiqué en cas de valvulopathie cardiaque anatomiquement confirmée, quelle(s) que soi(en)t la ou les valvule(s) impliquées (par exemple: échocardiographie montrant un épaississement de la paroi valvulaire, une sténose ou une atteinte valvulaire mixte avec insuffisance et sténose).

Le pergolide est contre-indiqué en cas d'antécédents de fibroses.

Un suivi clinique approprié est recommandé afin de détecter le développement d'une atteinte valvulaire ou d'une fibrose. Une échocardiographie devra être réalisée dans les 3 à 6 mois suivant l'initiation du traitement. La fréquence des contrôles échographiques ultérieurs devra être déterminée individuellement pour chaque patient, en fonction des signes et symptômes de valvulopathies et de fibrose, mais une échocardiographie devra être pratiquée au moins tous les 6 à 12 mois.

Le traitement par pergolide devra être arrêté si l'examen échocardiographique révèle la présence d'un épaississement de la paroi valvulaire, une sténose ou une atteinte valvulaire mixte avec insuffisance et sténose.

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

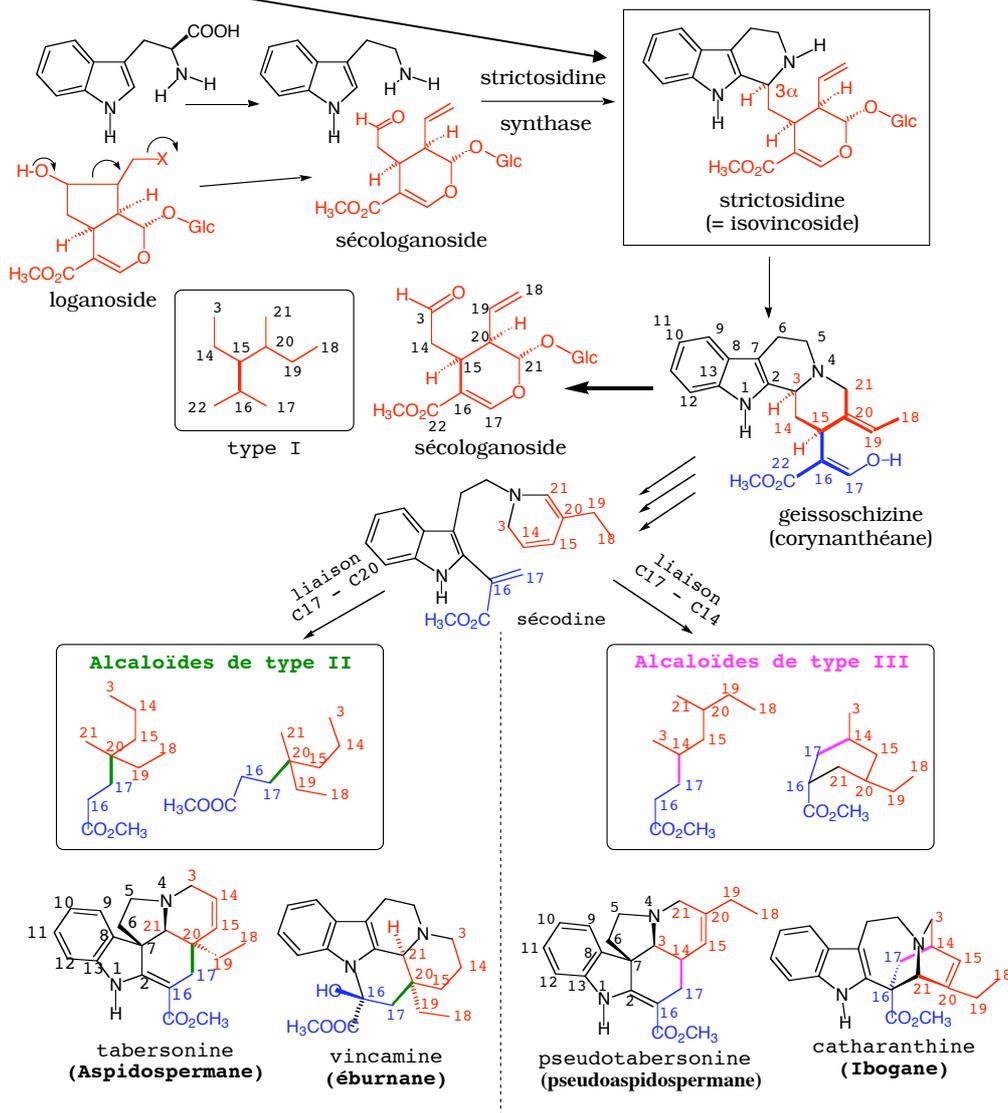
- Ergotamine (ou DHE) + antibiotiques de type macrolide (Troléandromycine= T.A.O. ou érythromycine = josamycine) : accidents ischémiques graves.

Drogues à Alcaloïdes Indolomonoterpéniques - Généralités

1- Généralités - Introduction

2- Biogenèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques

La strictosidine :



→ 3 groupes principaux : I, II et III et la numérotation des “araignées” terpéniques qui leur correspondent.

3- Répartition

Principalement dans 3 familles :

- Loganiacées,
- Apocynacées et
- Rubiacées.

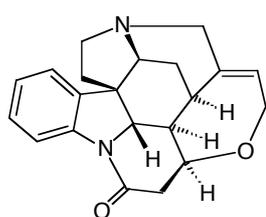
Drogues à Alcaloïdes Indolomonoterpéniques - Monographies

1- Les LOGANIACÉES (Strychnos, Gelsemium)

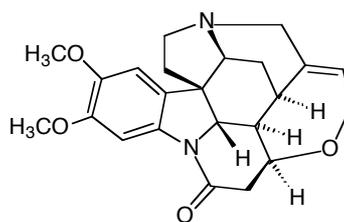
1-A- Le Vomiquier, *Strychnos nux-vomica*

1-A-1- Botanique : la drogue = graine = "noix vomique"

1-A-2- Composition chimique :



strychnine



brucine

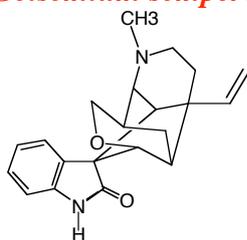
1-A-3- Essais

1-A-4- Actions physiologiques

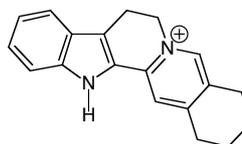
1-A-5- Emplois

Voir les drogues à curares, p.203.

Fève de St. Ignace, *Strychnos ignatii* Jasmin de la Caroline, *Gelsemium sempervirens*



gelsémine



sempévirine

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

Classement pharmacothérapeutique VIDAL : Antalgique/antipyrétique : association non opiacée - Traitement adjuvant des affections bronchopulmonaires - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.

ANXIETUM cp sublingual

COMPLEXE LEHNING RANUNCULUS N° 79 sol buv

COMPLEXE LEHNING ZINCUM CYANIDUM N° 101 sol buv

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 100 mg suppos

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 250 mg suppos

paracétamol 500 mg - niaouli essence 40 mg - grindélia

extrait mou hydroalcoolique 40 mg - gelsémium extrait mou

hydroalcoolique 20 mg

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 500 mg suppos

COQUELUSEDAL suppos Ad

COQUELUSEDAL suppos Enf

COQUELUSEDAL suppos Nour

QUIETUDE sirop

Liste des médicaments contenant la substance : **Gelsemium sempervirens**

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON cp

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON granules

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE BOIRON sol buv

BORIPHARM GRANULES N° 3 granules

BORIPHARM GRANULES N° 31 granules

BORIPHARM GRANULES N° 43 granules

CEPHYL cp

COMPLEXE LEHNING ACIDUM PHOSPHORICUM N° 5 sol

buv

COMPLEXE LEHNING GELSEMIUM N° 70 sol buv

CORYZALIA cp enrobé

L 52 sol buv

PARAGRIPPE cp

PARAGRIPPE globules

PHAPAX sol buv

SLIPEOL sol buv

2- Les APOCYNACÉES

2-A- Les Rauwolfia

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

2-A-1- Botanique - la drogue

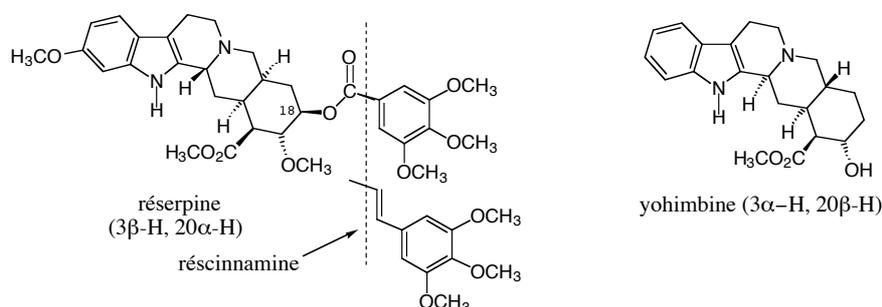
Plantes ligneuses tropicales, 1 m de hauteur. Petites fleurs blanches à rose en cymes. Fruit = drupe noire. Spontané en Inde, Pakistan, Myanmar, Thaïlande et Malaisie.

Droque : racines (Ph. F. IX). 15 cm x 2 cm, gris-jaunâtre.

2-A-2- Composition chimique :

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

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



Réserpine et rescinnamine sont des bases très faibles. Extractibles en milieu acide apr le CHCl_3

2-A-2-b- groupe de l'hétéroyohimbane :



Ajmalicine et ajmaline sont des bases faibles. Extractibles en milieu neutre apr le CHCl_3

Serpentine est un anhydronium (zwitterion) : base très forte qui reste soluble dans l'eau en milieu alcalin, très difficile à extraire.

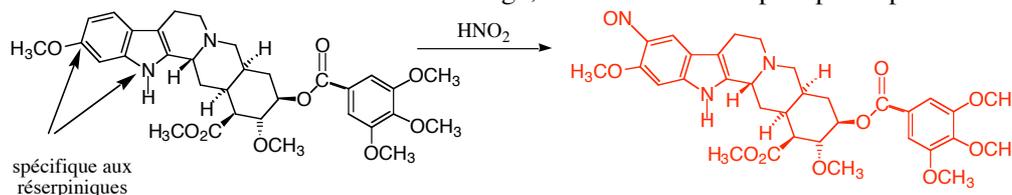
2-A-2-c- groupe de l'ajmaline (dihydroindole) :



2-A-3- Essais :

botaniques : caractères spécifiques (suber stratifié, amidon à hile étoilé, prismes d'oxalate de Ca^{++})

physicochimiques : qualitatifs, quantitatifs : dosage spécifique des alcaloïdes "réserpiniques" par formation de dérivés nitrosés en 10 → couleur rouge, dosable à 390 nm par spectrophotométrie :



La D.O. est comparée à celle d'une gamme étalon de réserpine et la teneur est exprimée en réserpine : la drogue est officinale si la teneur en AT > 1%, et en « réserpiniques » > 1‰ (1 g/kg).

2-A-4- Propriétés physiologiques

Réserpine : antihypertenseur (provoque une importante déplétion en Noradrénaline des fibres sympathiques post-ganglionnaires par inhibition de sa recapture ; il est métabolisé par les MAO et sa biosynthèse est diminuée par rétroaction négative => temps de latence) et **neuroleptique sédatif** (ceux dont l'alcool en 18 est estérifié par un acide aromatique = « tranquillisant ». Effets secondaires nombreux : augmente les sécrétions gastriques (= ulcères) et mammaires (= galactorrhée, cancer du sein), congestion nasale, nausées, lassitude, troubles de l'éjaculation et diminution de la libido. Beaucoup de contre-indications : ulcère duodénal, état dépressif, prise d'IMAO, grossesse, allaitement => n'est plus utilisé comme neuroleptique.

Ajmalicine (et yohimbine) : sympatholytiques alpha bloquant (alpha-adrénoLytique) => **vasodilatateur périphérique** électif des artéioles (augmente le flux musculaire et cérébral = antiischémique. Dans les cas d'accidents vasculaires cérébraux, troubles psychocomportementaux de la sénescence, acrosyndromes. Synergie avec les alc. hydrogénés de l'ergot : associé à la dihydroergocristine (mêmes indications). Ne pas associer aux I.M.A.O.

2-A-5- Emplois

Liste des médicaments contenant la substance : **Réserpine** (0,125 à 0,250 mg/j)

Classement pharm.-thér. VIDAL : **Antihypertenseur** : réserpine + diurétique - Liste II : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

TENSIONORME cp séc

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Dysfonction érectile** \ voie orale (Yohimbine) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

YOCORAL 5 mg cp

YOHIMBINE HOUDE 2 mg cp

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antivertigineux + Déficit cognitif et neurosensoriel** du sujet âgé : raubasine + Almitrine - Liste II : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

DUXIL cp enrobé

DUXIL susp buv

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Déficit cognitif et neurosensoriel** du sujet âgé : dérivé de l'ergot

ISKEDYL cp (dihydroergocristine mésilate 0,6 mg ; raubasine 4,8 mg)

ISKEDYL FORT cp

ISKEDYL sol buv

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Vasodilatateur périphérique** : dihydroergocristine - Liste II : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

ISKEDYL sol inj IM IV et p perf IV

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.



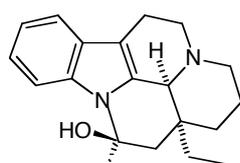
Vinca minor (fleur)

2-B-1-b Composition chimique :

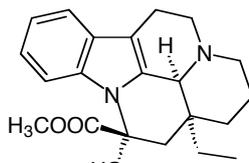
0,3 à 1% d'AT.

40 Alcaloïdes de type II :

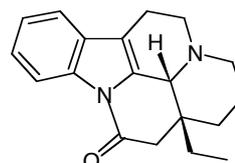
- type éburnane :



vincamine (VCM) 10% AT

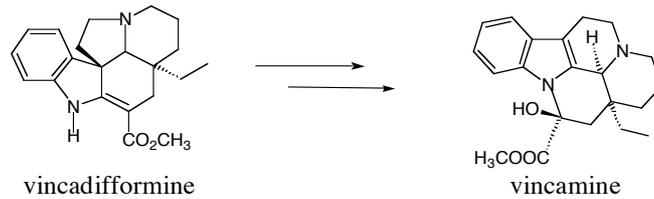


épi-16 vincamine



éburnamonine (vincamone)

- type **aspidospermane** : vincadifformine, minovincine



2-B-1-c- Essais

Botaniques : lever les confusions possibles avec *V. major* (très peu de VCM) ou *V. difformis* (pas de VCM).

Physico-chimiques : détecter la présence des AT (réactif de Meyer HgI_4K_2), dosage pondéral des AT.

2-B-1-d- Propriétés physiologiques

Favorise l'oxygénation cérébrale par action sympatholytique.

2-B-1-e- Emplois

La feuille sert à l'extraction des AT pour eux-mêmes et la VCM isolée à l'état pur. Aussi préparée à partir de la tabersonine (isolée des *Voacanga*) et par synthèse totale.

Troubles de la sénescence et conséquences des accidents vasculaires cérébraux.

Liste des médicaments contenant la substance : **Vincamine 50 mg/jour, per os.**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : vincamine - Liste II : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

RHEOBRAL géł

RUTOVINCINE cp enrobé

VINCARUTINE géł

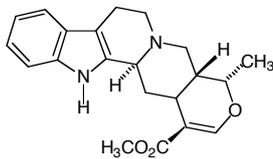
2-B-2- Pervenche de Madagascar (P. tropicale), *Catharanthus roseus*, Apocynacées

2-B-2-a- Botanique (voir E.D.)

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 (10^{ème} Ph. F).

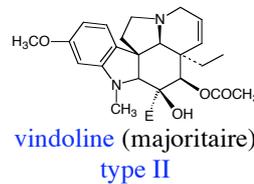
2-B-2-b Composition chimique:

- **Racines** :

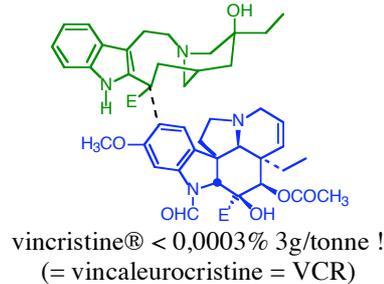
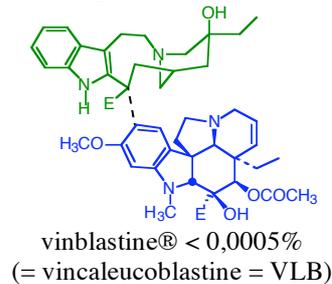


Catharanthus roseus

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



Dimères (antileucémiques) :



2-B-2-c- Essais

Racines : identifiées par examen micro et macroscopiques et par ccm 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 leucopénisante. Troubles digestifs (nausées, vomissements, occlusion) et neurologiques (céphalées, névrites, dépression) = attaque des microtubules axonaux. VCR a surtout une toxicité neurologique centrale (convulsions) et périphérique (paresthésies, névrites, myalgies) et digestive (iléus paralytique). L'alopecie est fréquente, progressive, mais réversible.

2-B-2-e- Emplois

Racines : source industrielle d'ajmalicine (raubasine).

Parties aériennes : pour l'extraction des AT. VLB et VCR sont soit lyophilisées soit en solution de leur sulfate pour voie IV (**attention** aux extravasations → nécrose tissulaire importante).

VLB sulfate : Hodgkin et lymphomes non Hodgkiniens. Cancers du testicule, du sein, de l'ovaire, aux doses de 5 à 7 mg/m² de surface corporelle/semaine. Fréquence adaptée en fonction de la toxicité (leucopénie).

VCR sulfate : en monothérapie contre les leucémies aiguës. En association, dans le cas de Hodgkin et lymphomes non Hodgkiniens, de cancers du sein, du col de l'utérus, du poumon à petites cellules, de sarcomes, aux doses de 1,4 mg/m² de surface corporelle/par cure mensuelle.

VLB et VCR : le plus souvent en polychimiothérapie associées à adriamycine, bléomycine, cisplatine, ...

2-B-2-e-1 Produits naturels :

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antinéoplasique : poison du fuseau : vinblastine - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

Liste des médicaments contenant la substance : **Vinblastine (Velbé®)**

VELBE 10 mg pdre p sol inj IV

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

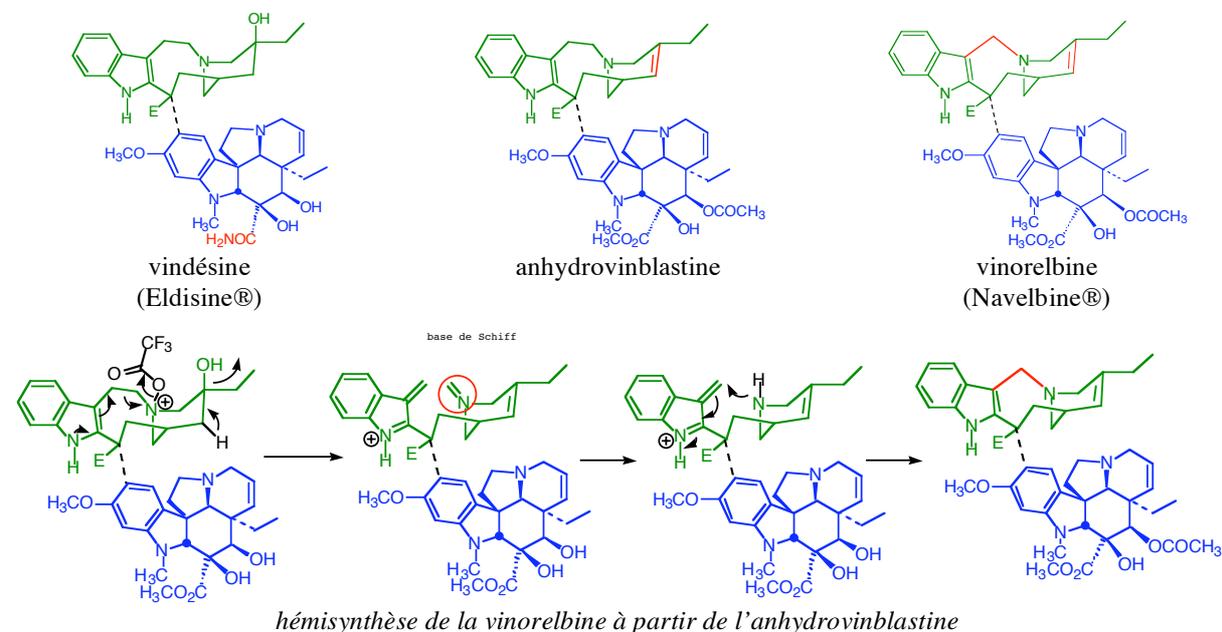
ONCOVIN 1 mg/ml sol inj IV

VINCRISTINE FAULDING 1 mg/ml sol inj IV

VINCRISTINE FAULDING 2 mg/2 ml sol inj IV

VINCRISTINE TEVA 0.1 % sol inj IV

2-B-2-e-2 Produits hémisynthétiques :



Vindésine sulfate : antimitotique puissant. **Liste I**. Dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes réfractaires aux autres cytostatiques. Dans les cancers solides : sein, bronchopulmonaire, œsophage, aux doses de 3 mg/m² de surface corporelle/par cure tous les 7-10 jours (3 fois) puis, tous les 15 jours.

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

ELDISINE 1 mg pdre p sol inj IV

ELDISINE 4 mg pdre p sol inj IV

Liste des médicaments contenant la substance : **Vinorelbine** ditartrate

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

* **NAVELBINE®** Monographie du Vidal (vinorelbine)

Indications :

Cancer bronchique non à petites cellules.
Cancer du sein métastatique.

Posologie et mode d'administration

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.

La dose injectée doit être diluée dans une solution physiologique (125 ml par exemple) et perfusée sur une courte période (15 à 20 minutes).

L'administration devra toujours être suivie d'un rinçage abondant de la veine par la solution physiologique.

En cas d'insuffisance hépatique : La posologie doit être réduite.

Insuffisance rénale : Cf Précautions d'emploi.

Il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection de Navelbine. Si Navelbine s'infiltre dans le tissu environnant pendant l'administration intraveineuse, elle peut provoquer une irritation considérable. Dans ce cas, il convient d'interrompre l'injection et d'administrer le reste de la dose dans une autre veine.

En cas de contact accidentel avec l'œil, faire immédiatement un lavage abondant de l'œil.

Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde :

Navelbine doit être administrée par voie intraveineuse stricte.

Précautions d'emploi :

- La conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique rigoureux (détermination du taux d'hémoglobine, du nombre de leucocytes et de granulocytes avant toute nouvelle injection).
- En cas de granulopénie (< 2 000/mm³), retarder l'injection jusqu'à normalisation et surveiller le malade.
- En cas d'insuffisance hépatique, il convient de réduire la posologie.
- En l'absence d'étude dans l'insuffisance rénale, une prudence accrue est recommandée lors de la mise en route du traitement.
- Éviter toute contamination accidentelle de l'œil : risque d'irritation sévère, voire d'ulcération de la cornée si le produit est projeté sous pression (cf Posologie et Mode d'administration).
- Navelbine ne doit pas être administrée en même temps qu'une radiothérapie dont les champs incluent le foie.

Grossesse et allaitement

Contre-indiqué.

Effets indésirables

Toxicité hématologique :

- la toxicité limitante est la granulopénie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ;
- anémie fréquente, mais d'intensité modérée.

Neurotoxicité :

- périphérique : elle est très généralement limitée à l'abolition des réflexes ostéotendineux. Les paresthésies sont peu fréquentes. Après un traitement prolongé, on peut observer une fatigabilité des membres inférieurs ;
- système nerveux végétatif digestif : la manifestation principale est la parésie intestinale entraînant une constipation. De rares cas d'iléus paralytiques ont également été observés.

Toxicité digestive :

- constipation (cf Neurotoxicité) ;
- nausées, vomissements : l'incidence est relativement faible.

Toxicité bronchopulmonaire : comme tous les vinca alcaloïdes, Navelbine est susceptible d'entraîner des états dyspnéiques et un bronchospasme. Avec les vinca alcaloïdes, ces réactions débutent dans les minutes qui suivent l'injection, mais elles peuvent survenir plusieurs heures après.

Ont également été signalés : alopecie (progressive et modérée), douleurs de la mâchoire.

Toute extravasation du produit pendant une injection endoveineuse peut entraîner des réactions locales pouvant aller jusqu'à la nécrose (cf Posologie et Mode d'administration).

Surdosage

La conséquence majeure d'un surdosage est l'apparition d'une granulopénie sévère avec son risque de surinfection pouvant mettre en cause le pronostic vital.

Pharmacodynamie

Antinéoplasique cytotatique de la famille des vinca alcaloïdes. La cible moléculaire de son activité est l'équilibre dynamique tubuline/microtubule. **Navelbine inhibe la polymérisation de la tubuline.** Elle agit préférentiellement sur les microtubules mitotiques, et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Son pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à celui de la vincristine.

Navelbine **bloque la mitose en phase G2 + M** et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

Pharmacocinétique

Après injection intraveineuse, la cinétique plasmatique de Navelbine est triphasique ; le temps de demi-vie moyen de la phase terminale est de 40 h. La clairance plasmatique est très forte (environ 0,8 l/h/kg). Navelbine présente une captation tissulaire intense et prolongée. L'excrétion fécale est prépondérante, en raison d'une intense élimination biliaire. Navelbine présente un taux de liaison aux protéines

relativement élevé (50 à 80 %).

Incompatibilités

- Ne pas diluer la solution de Navelbine dans des solutions alcalines (risque de précipité).
- En cas d'administration en polychimiothérapie, ne pas mélanger avec les autres produits.

Conditions particulières de conservation

Au réfrigérateur (+ 4 °C) et à l'abri de la lumière. Après ouverture : la solution seule ou en dilution dans du sérum physiologique ou glucosé en flacon verre pour perfusion ou en poche PVC hermétiquement bouché peut se conserver 24 heures à température ambiante et à la lumière naturelle.

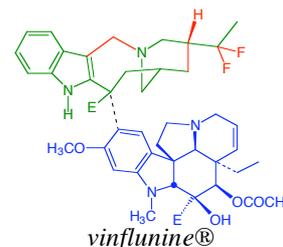
La solution de Navelbine peut présenter une coloration plus ou moins jaune n'ayant aucune incidence sur la qualité du produit.

LISTE I

AMM 3319044 (1989) 1 ml. 3318458 (1989) 5 ml.

Réservé à l'usage hospitalier. Collect.

2-B-2-e-1 Produit en phase clinique : la vinflunine®

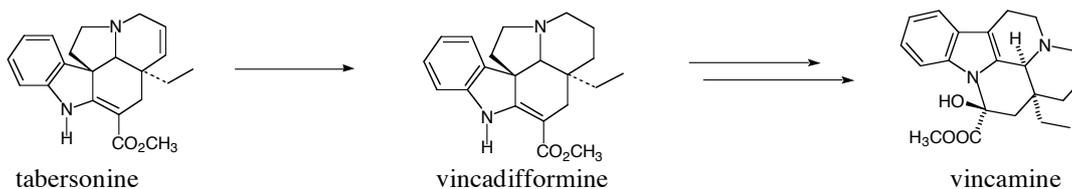


2-C- Les Voacangas

2-C-1- Voacanga africana, Apocynacées

2-C-2- Voacanga thouarsii, Apocynacées

Intérêt de ces plantes : sources de tabersonine (hémisynthèse de VCM).



Hémisynthèse de la vincamine à partir de la tabersonine.

2-D- Iboga, Tabernanthe iboga, Apocynacées

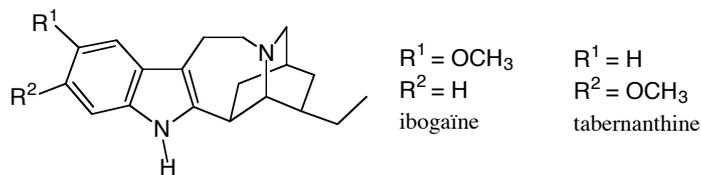
2-D-1- Botanique

Arbrisseau d'Afrique équatoriale (Congo, Gabon).

la drogue : écorces de racines (très volumineuses)

2-D-2- Chimie

5 à 6% d'AT indoliques de type III.



2- D-3- Actions physiologiques

Hypnofuge et anti-fatigue. Stimulant du système nerveux central : amphétaminique (selon la dose). Aphrodisiaque. Liste des stupéfiants en Suisse et USA.

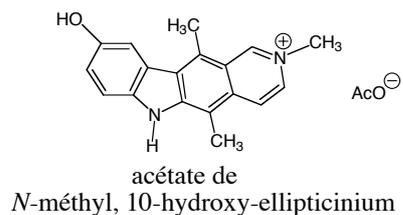
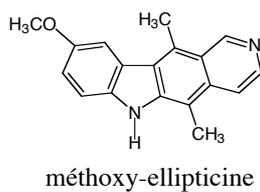
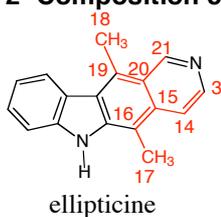
2-E- Les Ochrosias, Ochrosia elliptica, O. oppositifolia Apocynacées

2-E-1- Botanique

Toutes les espèces sont arbustes ou arbres de la zone indopacifique.

Drogue : écorces de tronc.

2-E-2- Composition chimique



2-E-3- Propriétés physiologiques

Antitumoral sur L1210 (tumeur leucémique murine). Trop toxique (effets IIaires sur le cervelet. Agents intercalants (molécules planes) + action sur tubuline.

2-E-4- Emplois

Acétate de *N*-méthyl-hydroxy-10-ellipticinium : cancer ddu sein métatstasique (80 mg/m2/j x 3j).

3- Les RUBIACEES :

Introduction, généralités.

3-A- Le Yohimbe *Pausinystalia yohimbe*, (K. Schum.) Pierre, Rubiacées

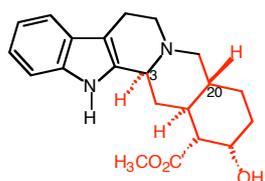
3-A-1- Botanique

Grand arbre des forêts du Gabon et Congo.

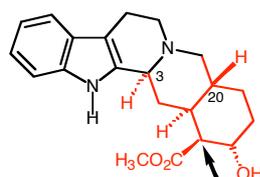
Droque : écorces séchées au soleil (lanières)

3-A-2- Composition chimique

AT = 5% de la drogue. Un majoritaire = yohimbine + ses isomères (corynanthine)



yohimbine (3 α H, 20 β H)



corynanthine (3 α H, 20 β H)

3-A-3- Essais

Dosage des AT par protométrie en milieu non aqueux.

3-A-4- Actions physiologiques

Yohimbine est sympatholytique (alpha-2 adrénolytique) : hypertenseur à doses faibles et hypotenseur + vasodilatateur périphérique (spécifiquement de la sphère génitale) à doses plus élevées.

3-A-5- Emplois

Chlorhydrate de yohimbine : impuissance masculine fonctionnelle (5 à 20 mg/j) ; Traitement de l'hypotension orthostatique (induite par les antidépresseurs tricycliques).

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Dysfonction érectile \ voie orale (Yohimbine) - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

YOCORAL 5 mg cp

YOHIMBINE HOUDE 2 mg cp

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

3-B-1- Historique

« Poudre des jésuites », « poudre de la Comtesse (de Chinchon) », « poudre du Cardinal ».

Capable de guérir les fièvres → drogue très recherchée. Remède qui restera secret longtemps. Isolement de la quinine par Pelletier et Caventou en 1820.



Sortie du RER B : 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., 3^{ème} Ed.).

- **la plante** : Arbre 10-15 m originaire de la cordillère des Andes (région de l'équateur), entre 1000 et 3000 m.

- **la drogue** : écorces de tronc et de branches.

Plusieurs espèces sont utilisées en pharmacie, mais une seule est à la pharmacopée (Q. rouge) qui est très robuste → porte-greffe pour Q. jaune (= *C. calissaya*, de Bolivie et Pérou) et Q. jaune hybride (*C. ledgeriana*, espèce la plus cultivée).



C. pubescens (Q. rouge)

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

Les pays producteurs actuels sont :

- En Afrique de l'Est : Burundi, Cameroun et surtout R. D. du Congo (ex Zaïre).
- En Amérique : Equateur, Pérou, Bolivie.

3-B-3- Composition chimique des écorces

Tanins catéchiques (3 à 5%) :

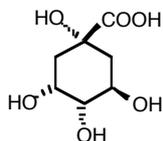
Cinchonaines Ia à Id : caféates de flavan-3-ols.

Cinchonaines IIa et IIb = cinchonaine Ia ou Ib-(4→8)-épicatéchine.

en s'oxydant → phlobaphènes (« rouge de Quinquina »).

Huiles essentielles (traces)

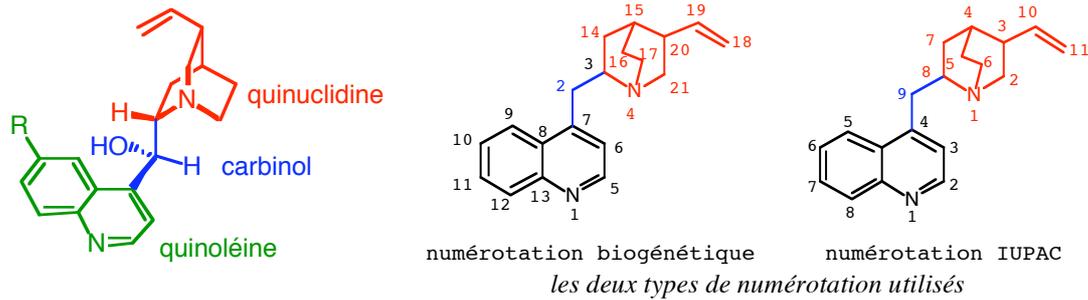
acides organiques : ac. quinique



ac. quinique

Saponosides : un principe amer (quinovoside) dont l'hydrolyse fournit du quinoside (6-désoxy-glucose) + ac. quinoïque (triterpène diacide).

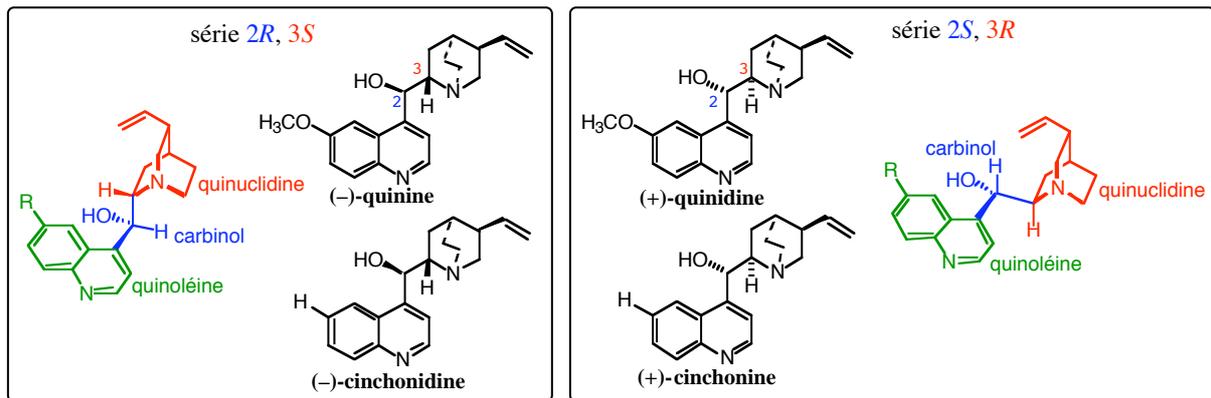
Les P.A. : Alcaloïdes quinoléiques (2 à 15%, parfois 20% de la drogue). Le **noyau quinoléique** est relié par un pont « **carbinol** » (carbone **C2** ou **C9**, selon la numérotation biogénétique ou officielle) à une **quinuclidine** (bicycle avec azote en « tête de pont »).



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

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

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



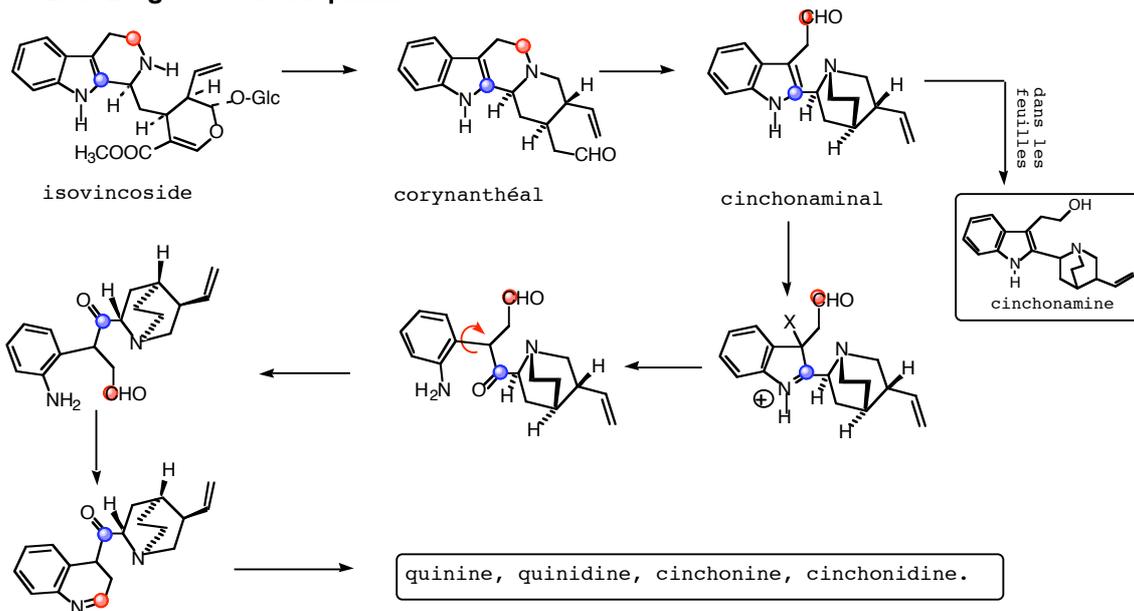
C. succirubra : 4,5 à 8% d'AT dont < 50% de quinine ;

C. calissaya : 3 à 7% d'AT dont > 50% de quinine ;

C. ledgeriana : 3 à 15% d'AT dont 80-90% de quinine.

Des **alcaloïdes minoritaires** : **cinchonamine** (majoritaires dans les feuilles, voir biogénèse) ;
 « hydrobases » (dérivés hydrogénés en 18,19) et « épibases » (épimères en C2) : épiquinine (2*S*, 3*S*).

3-B-4- Biogénèse de la quinine

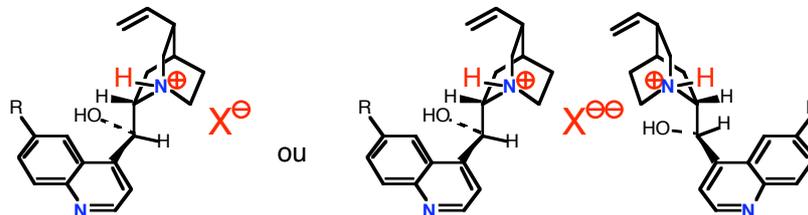


3-B-5- Propriétés physicochimiques

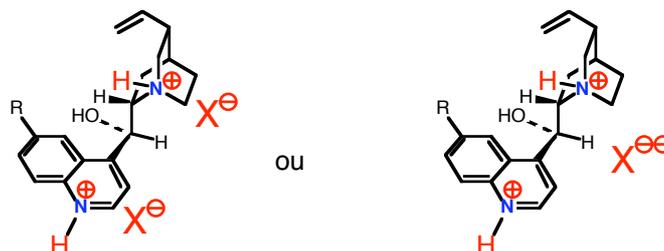
Quinine et cinchonidine sont lévogyres ; quinidine et cinchonine sont dextrogyres.

Les alc. Majoritaires possèdent 2 azotes basiques : l'un tertiaire (quinuclidique ; $K_b = 10^{-4}$) et l'autre quinoléique ($K_b = 2,3 \cdot 10^{-9}$; bcp moins basique) → forment 2 séries de sels :

- sels "basiques" (à réaction neutre au papier pH) : peu solubles dans l'eau,



- sels "neutres" (à réaction acide au papier pH), plus hydrosolubles.



fluorescence :

- Quinine et quinidine en solution acide oxygénée (H_2SO_4 , HNO_3) ont une fluorescence 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 $CHCl_3$ d'un extrait de la poudre HCl dilué à chaud alcalinisé (NaOH), il est possible de doser les alcaloïdes de type quinine (méthoxylés en 10) correspondent à l'absorbance au $\lambda_{max} = 348$ nm, ceux non méthoxylés (cinchonidine, cinchonine) au $\lambda_{max} = 316$ nm.

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.

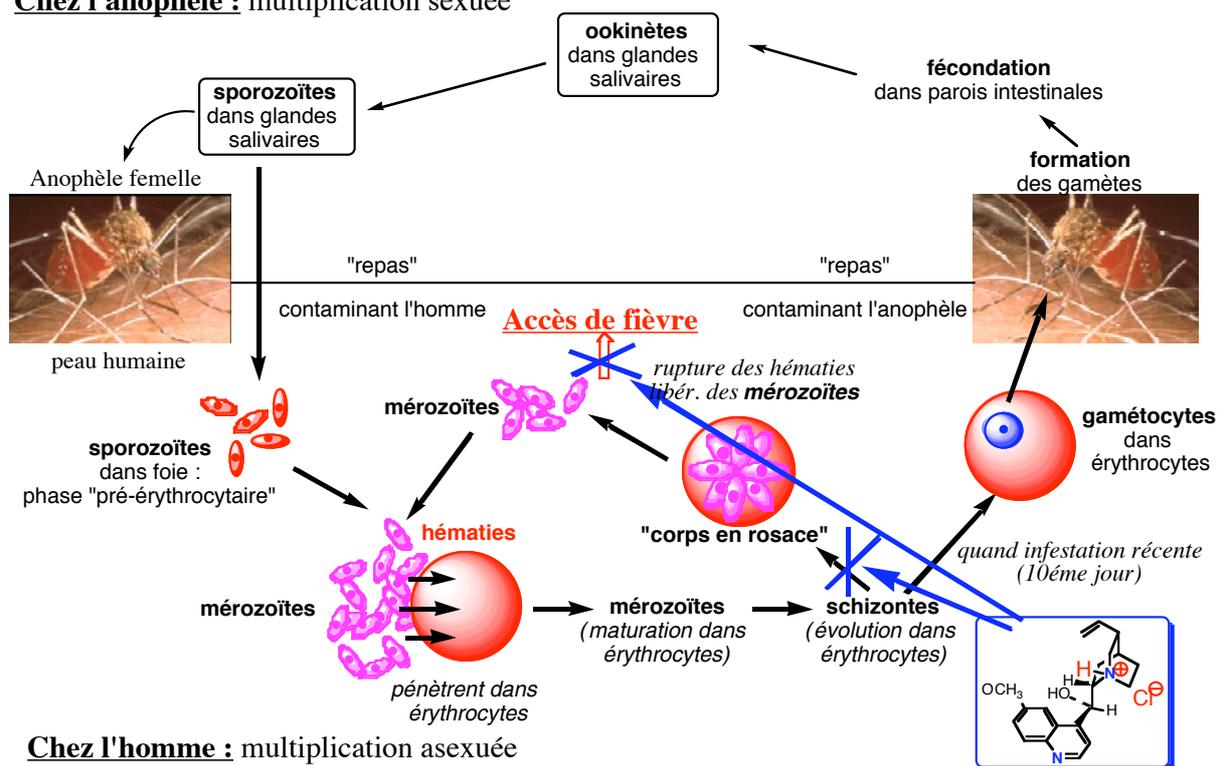
3-B-7- Propriétés pharmacologiques

- **Drogue totale** : antimalarique, antipyrétique, tonique et astringente.

- **Quinine** : Toxique cellulaire sur les protozoaires. C'est un schizonticide : toxique des formes asexuées (formes intra-érythrocytaires jusqu'au stade trophozoïte jeune) des 4 *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *malariae* et *ovale* → **antimalarique** (antipaludique). Cette propriété semble fortement liée à la présence du carbinol (C2) entre les deux noyaux quinoléique et quinuclidinique.

Elle est faiblement gamétocytocide sur les *Plasmodium vivax* et *malariae*.

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.

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 mérozoïtes. Ceux-ci passent dans la circulation sanguine. Ils s'accrochent à la paroi des hématies avant de les pénétrer activement. Ils s'y développent aux dépens de l'hémoglobine. Chaque trophozoïte mature évolue vers une rosace qui libère, après destruction de l'hématie, de 6 à 24 cellules-filles, ou mérozoïtes, selon les espèces. Ces mérozoïtes 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.

Une partie des parasites évolue vers la gamétogénèse qui permettra leur passage chez de nouveaux anophèles ainsi qu'une reproduction sexuée. Les autres *Plasmodium* sont éliminés en quelques jours (traitement antiparasitaire, guérison spontanée ou mort de l'hôte) ou en quelques mois (immunité acquise de l'hôte). Dans le cas de *Pl. vivax*, de *Pl. ovale* et de *Pl. malariae*, des parasites peuvent rester en attente dans des hépatocytes et entamer un cycle ultérieur à l'origine d'accès de reviviscence.

Le cycle des *Plasmodium* est complexe, soumis à de nombreux aléas, en particulier lors du passage d'un hôte à l'autre. Sa réussite tient à des phases de multiplication végétative intense au cours de chaque stade, dans les hépatocytes, dans les hématies, dans les oocystes, et à la capacité d'adaptation des parasites par sélection des mieux adaptés produits par une reproduction sexuée au début de la vie chez l'anophèle.

Effets **myocardiques** sont comparables à ceux de la quinidine, mais faibles aux doses antipaludiques (diminue l'excitabilité, la conductibilité, la contractilité).

Très faiblement **ocytocique** après le début du travail.

Faiblement **curarisante** sur les muscles striés (plaque motrice).

Elle déprime les centres de la thermogénèse → **antipyrétique**.

À fortes doses c'est un dépresseur du SNC → intoxication provoque irritabilité et confusion.

Le « **cinchonisme (iatrogène)** » est aussi marqué par **troubles de la vision** (accommodation, photophobies et même, lésions rétinienne), des **vertiges** et **bourdonnement** d'oreilles : atteinte de la VIII^{ème} paire de nerfs crâniens.

Quelques données supplémentaires sur le paludisme :

Le paludisme est la plus importante et la plus répandue des maladies transmissibles. Il menace près du tiers de l'humanité, atteint environ 600 millions de malades et est responsable, chaque année, de plus de 2 millions de décès.

Provoquée par des parasites microscopiques, les *Plasmodium*, cette maladie est transmise par la piqûre de certains moustiques, les Anophèles.

Ses symptômes comprennent des accès de fièvre d'évolution particulière ainsi qu'une augmentation du volume de la rate et divers autres troubles. Mais surtout, le paludisme peut se compliquer d'atteintes cérébrales entraînant un coma mortel, en particulier chez les jeunes enfants vivant en zone d'endémie ou encore chez les expatriés ou chez les touristes.

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.



F.J. Louis / ClubPalu
répartition géographique du paludisme

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°5C) 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°5C, entraînant notamment d'importants maux de tête), enfin sueurs (qui annoncent la fin de l'accès palustre et s'accompagnent d'une sensation de bien-être, de délivrance).
- En dehors des accès palustres, le paludisme à la période d'état entraîne une augmentation quelquefois très importante du volume de la rate, de l'anémie et, avec une moindre fréquence, d'autres symptômes.

Les symptômes sont généralement moins nets dans un accès dû à *Plasmodium falciparum*.

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 d'endémie, l'évolution peut se faire vers la survenue de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale ou neuropaludisme 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*.

2. Physiopathologie

* Le moustique (Anophèle)

* Les gîtes larvaires sont variables mais en règle générale les anophèles préfèrent les eaux propres.

Toute collection d'eau peut être un gîte : lac, rivière, marigot mais aussi vieux pneu, ornière, etc.

C'est dire l'importance de l'entretien des jardins privés notamment.

* L'anophèle adulte :

* Développement des oeufs en 3 jours à 24° -25°, 8 jours de vie larvaire et 2 jours de vie nymphéale.

* Seule la femelle est hématophage. Sa vie aérienne est de 3 à 6 semaines.

* Vol actif relativement réduit (max : 2 km).

* Le vol passif (vent, avion, etc) explique notamment l'exceptionnel « paludisme d'aéroport ».

* **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 débilisation (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 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



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

- * La carte ci-dessus 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 antipaludéens (Confins frontaliers de la Thaïlande, du Cambodge et du Myanmar).

4. Manifestations cliniques

Quoique l'on ressent 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 (chimio-prophylaxie).

- * 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 quinquina :

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Phytothérapie : traitement des symptômes des états infectieux - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.
ELUSANES GRIPPONYL pdre p susp buv FITOFEBRIL sol buv

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiasthénique : divers - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance sans ordonnance.
QUINTONINE sirop

• Emplois de la quinine :

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Révulsif \ Pneumologie - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.
DINACODE crème

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Myorelaxant : quinine - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

Traitement symptomatique des **états fébriles** et **grippaux** : toujours associée avec ac. ascorbique, caféine, codéine, paracétamol, phénacétine ou pholcodine.

HEXAQUINE cp enrobé
HEXAQUINE suppos

QUININE VITAMINE C GRAND cp enrobé
QUINISEDINE cp enrobé

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antipaludique : voie orale (Quinine) - **Liste I :** ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

Traitement curatif du paludisme (malaria) :

QUINIMAX 125 mg cp pelliculé séc (quinine, quinine, 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
QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 250 mg cp

QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 500 mg cp
QUININE SULFATE LAFRAN 250 mg cp
QUININE SULFATE LAFRAN 500 mg cp
QUINOFORME 438 mg/2 ml sol inj IM et p perf IV
SURQUINA 245 mg/ml sol p perf IV
SURQUINA 250 mg cp pelliculé séc

Doses : traitement curatif chez adulte = 25 mg/kg poids, soit 1,5 à 2 g/j en 3 prises, pendant 5 à 6 jours environ.

Quelques conseils à l'officine :

* **Peuvent être utilisés en prévention :**

- * La chloroquine (Nivaquine®).
- * Le proguanil (Paludrine®) en association avec la chloroquine (Savarine®) ou l'atovaquone (Malarone®).
- * La méfloquine (Lariam®).
- * La doxycycline.

* **Sont réservés au traitement curatif :**

- * La quinine (Quinimax®, etc).
- * L'Halofantrine (Halfan®).
- * Les dérivés d'arthémeter non disponibles en France (Artésunate®, Artémisine®, etc).

• Emplois de la quinidine :

Pour maintenir le rythme sinusal (200 à 300 mg toutes les 4 heures), résoudre les extrasystoles auriculaires ou ventriculaires et lutter contre les tachycardies paroxystiques supraventriculaires (1 g/j).

Doses : traitement 0,7 à 1 g/j à adapter en fonction des effets secondaires (troubles hématologiques, du rythme (!) et de la conduction).

Contre-indications : insuffisance cardiaque (majeure), rénale ou hépatique.

Liste des médicaments contenant la substance : Quinidine

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiarythmique : groupe I (Quinidine) - **Liste I :** ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).
LONGACOR 165 mg gé

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antipaludique : voie orale (Quinine) - **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 substance : Hydroquinidine

SERECOR LP 300 mg gé LP

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiarythmique : groupe I (Hydroquinidine).

4- Les NYSSACEES :

4-A- Le Camptotheca *Camptotheca acuminata*, Decn., Nyssacées.

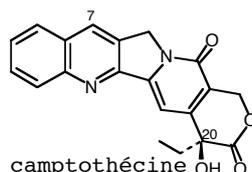
4-A-1- Botanique

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



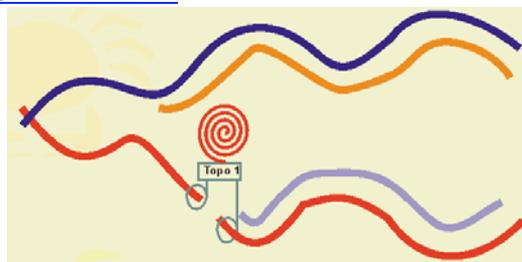
4-A-3- Propriétés physico-chimiques

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

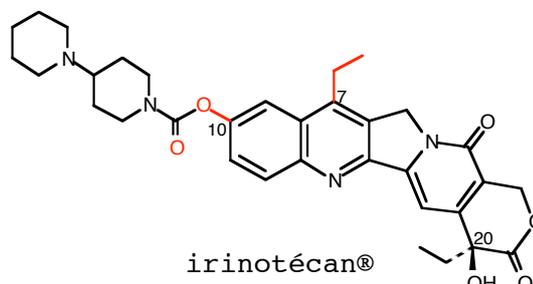
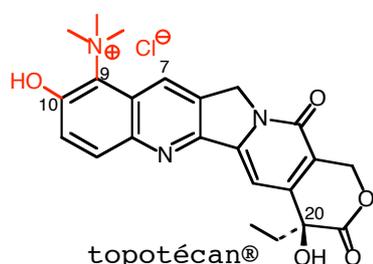
Camptothécine : **cytostatique** et **antitumorale**. Trop toxique pour être utilisée en clinique → arrêt jusqu'à la découverte de son action **inhibitrice de la topoisomérase I** (enzyme responsable de la détorsion de l'ADN pour sa réplication et transcription).

<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'irinotécán** : induit des lésions simple-brin de l'ADN, ce qui bloque la fourche de réplication de l'ADN. Son métabolite (par action de la carboxylestérase) le "SN-38", est plus actif que lui-même. Il s'agit d'un médicament actif lors de la phase S. L'irinotécán 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) 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).

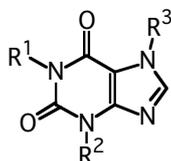
Particulièrement **toxique** : neutropénie, thrombopénie sévères.

Drogues à bases puriques (dér. xanthiques)

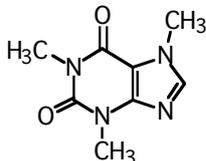
Généralités sur les drogues à bases xanthiques

Essais

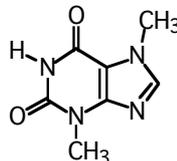
Nature des PA :



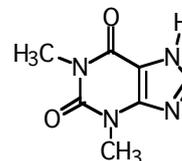
dioxo-2,6 purine



caféine



théobromine



théophylline

Actions physiologiques des bases puriques :

Caféine =

SNC
Cardiovasculaire

Théophylline =

Système respiratoire et bronchopulmonaire

Emplois

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

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

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](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Analeptique respiratoire ; Psychostimulant : autres** - Médicament non inscrit sur une liste
[CAFEINE AGUETTANT 250 mg/ml sol inj](#)
[CAFEINE COOPER 12,5 mg/ml sol buv et inj](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL :
Antiasthénique : associations à base de vitamines
[GURONSAN cp efferv \(glucuronamide 400 mg ; ac. Ascorbique 500 mg ; caféine 50 mg\)](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL :
Antimigraigneux : traitement de la crise (Ergotamine) - **Liste I :** ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).
[DIERGOSPRAY 4 mg/ml sol p pulv nasale](#)
[GYNERGENE CAFEINE cp](#)
[MIGWELL cp enrobé séc](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitements divers de **l'obésité** : spécialités à visée anti-œdémateuse ou lipolytique locale - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance.
[PERCUTAFAINE gel p appl locale](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antalgique / antipyrétique** : association non opiacée
[ACTRON cp efferv](#)
[ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL cp](#)
[ASPROACCEL cp efferv séc](#)
[ASPROACCEL cp séc](#)
[CEFALINE HAUTH pdre p susp buv](#)
[CEPHYL cp](#)
[CLARADOL CAFEINE cp efferv séc](#)

[CLARADOL CAFEINE cp quadriséc](#)
[DOLIDON 500 mg/50 mg cp pelliculé](#)
[EXIDOL 500 mg/50 mg cp efferv](#)
[METASPIRINE cp](#)
Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).
[CEFALINE-PYRAZOLE A LA NORAMIDOPYRINE pdre p sol buv](#)
[POLYPIRINE gél](#)
[OPTALIDON A LA NORAMIDOPYRINE cp pelliculé](#)
[OPTALIDON A LA NORAMIDOPYRINE suppos](#)
[VEGANINE cp](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL :
Antalgique / antipyrétique : association opiacée : codéine
[GELUMALINE gél](#)
[MIGRALGINE gél](#)
[MIGRALGINE sol buv](#)
[PRONTALGINE cp](#)
[SEDASPIR cp](#)
[SUPPOMALINE suppos](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antalgique** : dextropropoxyphène associé - **Liste I :** ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).
[LAMALINE gél](#)
[LAMALINE suppos](#)
[PROPOFAN cp](#)

Classement pharm.-thér. VIDAL : **Décongestionnant : antihistaminique H1 + antipyrétique** \ Oto-Rhino-Laryngologie
[RUMICINE cp enrobé](#)
[THEINOL sol buv](#)

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL :
Antémétique : antihistaminique H1 - Médicament non inscrit sur une liste
[MERCALM cp pelliculé séc](#)

Classement pharmaco-thér. VIDAL : : Autres

vasodilatateur et anti-ischémique - Déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé : dérivé de l'ergot
VASOBRAL cp séc

VASOBRAL sol buv

Théophylline = Base anhydre (cp., gélules) :

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

Classement pharm.-thér. VIDAL : **Antiasthmatique / bronchodilatateur** : théophylline (Formes orales à libération immédiate) - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance.

DILATRANE 1 % sirop
DILATRANE 350 mg suppos
DILATRANE LP 100 mg gél LP
DILATRANE LP 200 mg gél LP
DILATRANE LP 300 mg gél LP
DILATRANE LP 50 mg gél LP
EUPHYLLINE L.A. 100 mg gél (microgranules LP)
EUPHYLLINE L.A. 200 mg gél (microgranules LP)
EUPHYLLINE L.A. 300 mg gél (microgranules LP)
EUPHYLLINE L.A. 400 mg gél (microgranules LP)
EUPHYLLINE L.A. 50 mg gél (microgranules LP)
PNEUMOGEINE 1 % sirop
TEDRALAN 200 mg gél LP
THEOPHYLLINE TEVA LP 100 mg gél LP
THEOPHYLLINE TEVA LP 200 mg gél LP

THEOPHYLLINE TEVA LP 300 mg gél LP
THEOPHYLLINE TEVA LP 400 mg gél LP
THEOPHYLLINE TEVA LP 50 mg gél LP
THEOSTAT LP 100 mg cp séc LP
THEOSTAT LP 200 mg cp séc LP
THEOSTAT LP 300 mg cp séc LP

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Traitement adjuvant des affections bronchopulmonaires - Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).
HYPNASMINE suppos Ad théophylline 250 mg ; butobarbital 100 mg

Liste II : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).
XANTHIUM 200 mg gél LP
XANTHIUM 300 mg gél LP
XANTHIUM 400 mg gél LP

Drogues à bases puriques - Monographies

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

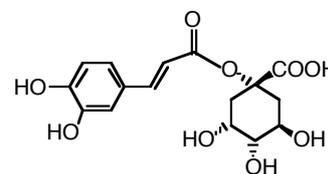
Botanique :

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

Composition chimique :

5% d'ac. phénols (caféyl-tartrique = chlorogénique).

0,6-2 % de caféine



ac. caféylquinique

Actions physiologiques

Emplois

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

Botanique :

la drogue = feuille

vert ou noir (Ph. Fse, 10^{ème} Éd.), oolong, aromatisé ... plante hygiénique

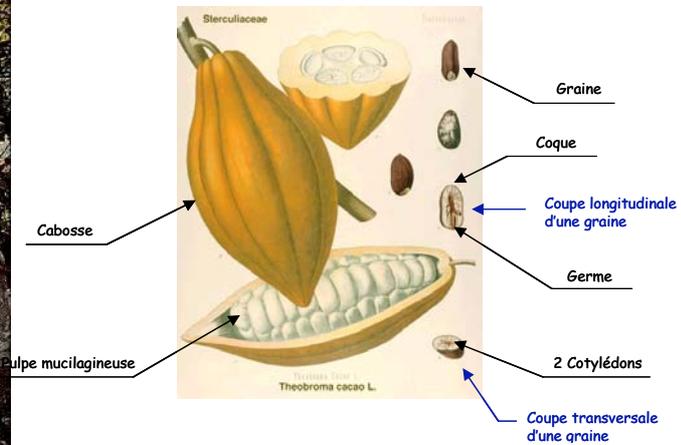
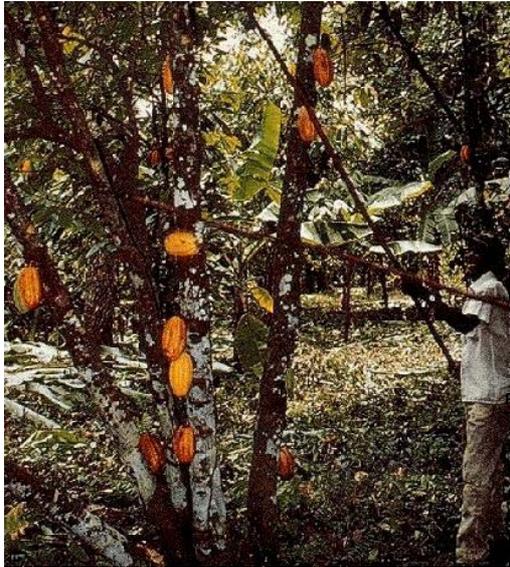
Composition chimique

Actions physiologiques

Emplois

3- Les cacaoyers, *Theobroma cacao* L., Sterculiacées

Botanique :
 la drogue = fève

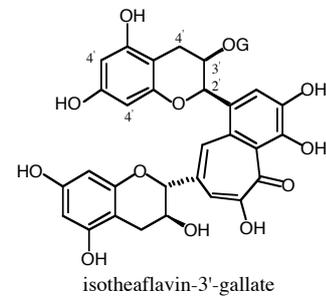


Composition chimique :
 50% de beurre de cacao
 tanins, dimères oxydés (théaflavines, théarubigines).

théobromine

Actions physiologiques

Emplois



			Production en tonne pour l'année 1997-1998
Principaux pays producteurs de cacao	Afrique	Côte d'Ivoire	1 200 000
		Ghana	410 000
		Nigéria	180 000
		Cameroun	120 000
	Asie et Océanie	Indonésie	385 000
	Amérique	Brésil	120 000
		Equateur	105 000

Principaux pays producteurs de cacao et production (Source : ICCO en 1999)