

Université de Montpellier
Laboratoire de Pharmacognosie



UE13 du DFGSP3 - Pharmacognosie
3^{ème} Année de Pharmacie



Université de Montpellier



Années 2019-2020 (corr. 24 janv. 2025)

ex Pr J. Vercauteren (non émérite)

TABLE DES MATIÈRES

Pharmacognosie Générale

1- GENERALITES.....	2
1-A- Définition :	2
1-B- Enseignements :	2
1-C- Lexique-glossaire :	2
1-D- Sources de documentation – bibliographie	3
1-D-1 - Ouvrages généraux.....	3
1-D-2 - Ouvrages de vulgarisation de Phytothérapie	3
1-D-3 - Ouvrages sur les Plantes toxiques	3
1-D-4 - Revues Scientifiques Spécialisées.....	3
1-D-5 - Revues Pharmaceutiques générales.....	4
2- INTRODUCTION AU COURS – HISTORIQUE	5
2-A- Période empirique	5
2-B- Période scientifique (isolement et caractérisation des SAM).....	5
3- TERMINOLOGIE	7
3-A- Plantes médicinales	7
3-B- Drogues végétales	7
3-C- SAM.....	7
3-D- Autres définitions	7
4- BUTS DE LA PHARMACOGNOSIE	7
5- METHODES DE RECHERCHE	7
5-A- A partir des végétaux.....	7
5-B- A partir d'autres sources.....	8
6- PRODUCTION - CONSOMMATION	9
6-A- Tableau général des échanges de P.M.	9
6-B- Importations annuelles de P.M.	9
6-C- Origines.....	9
6-D- Lieux de Production en France.....	9
7- CULTURE ET AMELIORATION DES PLANTES MEDICINALES	9
7-A- Plantes de cueillette.....	9
7-B- Plantes de culture	9
8- RECOLTE - CONSERVATION - CONTROLES – NORMALISATION DES DROGUES VEGETALES.....	10
8-A- Récolte	10
8-B- Conservation.....	10
8-C- Contrôles.....	10
Les falsifications de plantes peuvent avoir des conséquences dramatiques	10
les « plantes chinoises »	10
8-D- Normalisation.....	11
9- UTILISATION ACTUELLE DES PLANTES MEDICINALES.....	11
9-A- En nature	11
9-B- Transformées : "Formes galéniques"	11
9-C- Source de SAM	11
9-D- Source de Matières Premières pour l'hémisynthèse.....	11
9-E- Utilisations	11
10- LEGISLATION	12
Les « médicaments à base de plantes » sont des « médicaments ».....	12
La vente libre au détail, et le « monopole »	12
1- Droit des herboristes :	12
2- Les plantes en vente libre :	13
La responsabilité du Pharmacien	17
Liste A Des Plantes Médicinales (janvier 2019)	18

Liste B Des Plantes Médicinales (janvier 2019) dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu.....24

SITES INTERNET® D'INTERET : 28

Pharmacognosie Spéciale

LES VEGETAUX - GENERALITES	32
<i>Plantes et photosynthèse</i>	32
<i>Plante (définition).....</i>	33
<i>Plantes (classifications).....</i>	33
La classification systématique classique	33
La classification phylogénétique (des angiospermes)	34
Notes sur la classification botanique utilisée dans ce plan de cours.....	34
Plantes - Intérêts	34
Les domaines d'intérêt.....	35
<i>Les diverses catégories de SAM d'origine végétale (tableau synoptique).....</i>	35
DROGUES A ALCALOÏDES – GENERALITES	37
1- Définition.....	37
2- Etat naturel.....	37
2-A- Monocotylédones.....	37
2-B- Dicotylédones	37
2-C- Animaux	37
2-D- Champignons	38
2-E- Bactéries	38
3- répartition - Rôle	38
3-A- Répartition géographique.....	38
3-B- Localisation dans les structures végétales.....	38
3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante	38
4- Structure des Alcaloïdes	38
4-A- Remarques générales	38
4-B- Noyaux de base (classification).....	39
4-B-1- Quelques rappels (nomenclature, structures).....	39
4-B-2 - Biogenèse des alcaloïdes – Généralités	39
5- Propriétés physico-chimiques.....	40
5-1 - Caractères physiques	40
5-2 – Solubilité.....	40
6- Extraction.....	40
6-A- Par solvants organiques non polaires.....	40
6-B- Par solvants organiques polaires	40
6-C- Par eau acide.....	40
7- Caractérisation.....	41
7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes	41
7-B- Caractérisation spécifique - Réactions de précipitation	41
8- Dosages.....	42
8-A- Gravimétriques	42
8-B- Volumétriques	42
8-B-1- indirect (dosage « en retour »).....	42
8-B-2- Protométrie en milieu non aqueux (acOH glacial/HClO ₄).....	42
8-C - CLHP.....	42
9-Emplois-Intérêts	42
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES	43
1- Généralités - définitions	43
2- Répartition dans la nature	43
3- Biogenèse à partir de la lysine	43
DROGUES A ALCALOÏDES QUINOLIZIDINIQUES - MONOGRAPHIE	45
Le Genêt à balais, Cytisus scoparius (L.) Link. = Sarothamnus scoparius (L.) Wimmer ex Koch, Fabacées	45
Falsifications.....	45
G. d'Espagne (Spartium junceum)	45
Cytise, Cytisus laburnum L., Laburnum anagyroides Med., Fabacées	45

DROGUES A ALCALOÏDES ET AMIDES PIPERIDIINIQUES - MONOGRAPHIES.....	47
<i>Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques</i>	47
La Lobélie enflée, Lobelia inflata L., Campanulacées (ex Lobéliacées)	47
Le Grenadier, Punica granatum L., Lythracées (ex Punicacées).....	47
<i>Les drogues à amides pipéridiniques</i>	47
Le Poivrier commun, Piper nigrum L., Pipéracées	47
<i>Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques toxiques</i>	47
La grande ciguë, Conium maculatum L., Apiacées	48
DROGUES A ALCALOÏDES PYRIDINIQUES – MONOGRAPHIES	49
<i>Drogues à alcaloïdes dérivés de l'ac. nicotinique</i>	49
Les tabacs, Nicotiana spp. (N. tabacum L., N. rustica L.), Solanacées	49
L'aréquier, Arecaceae catechu , L. Arécacées (ex Palmiers).....	49
DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES	51
1 - Introduction.....	51
2 – Structure des alcaloïdes.....	51
3 - Répartition botanique	52
4 - Biogenèse du noyau tropane.....	52
5- Propriétés physico-chimiques.....	52
6- Caractérisation des alcaloïdes. à noyau tropane	52
7- Propriétés Pharmacologiques	53
DROGUES A ALCALOÏDES TROPANIQUES - MONOGRAPHIES	55
A- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol	55
A1- La Belladone, Atropa belladonna L., (liste I).....	55
A2- Le Datura officinal, (= la stramoine), Datura stramonium L. (liste I).....	57
A3- La Jusquiame noire, Hyoscyamus niger L. (liste I)	58
B- Autres Solanacées sources d'alcaloïdes parasympholytiques.....	60
B-1- Solanacées sources de hyoscyamine - atropine	60
Duboisia leichardtii.....	60
Jusquiame d'Egypte, Hyoscyamus muticus	60
B-2- Solanacées sources de scopolamine	60
Datura metel L.....	60
Duboisia myoporoides.....	60
C - Érythroxyllacées à alcaloïdes dérivés du pseudotropanol.....	61
Le Cocaier, (= la Coca), Erythroxylum ssp , Érythroxyllacées (ex Linacées)	61
• E. coca Lam. :	61
• E. novogranatense (D.Morris) Hieron. :	61
• E. coca Lam. var. coca (0,6% de cocaïne).....	61
• E. coca Lam. var. ipadu Plowman (0,25% de cocaïne)	61
• E. novogranatense (D.Morris) Hieron. var. novogranatense (0,8% de cocaïne).....	61
• E. novogranatense (D.Morris) Hieron. var. truxillense (Rusby) Machado (0,7% de cocaïne)	61
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES	65
1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :	65
1-A- Types de noyaux et classification	65
1-B- Exemples de structures rencontrées	65
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phényléthylamine	65
2 - Biogenèse du noyau iso (ou tétrahydro)-isoquinoléique	66
3 - Répartition botanique	67
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE MORPHINANE - MONOGRAPHIES.....	69
1- Les Papavéracées	69
A - Le Pavot somnifère, Papaver somniferum L.....	69
A-1- Botanique :	69
A-2- Drogues fournies par Papaver somniferum :	69
A-2-I - L'opium brut.....	69
A-2-II- les capsules : (de P. somniferum)	80
A-2-III- les feuilles : (de P. somniferum)	80
A-2-IV- la "paille" : (de P. somniferum "var." nigrum (→ pavot "œillette")	80
B - Le Pavot à bractées, Papaver bracteatum L.	81
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE APORPHINE.....	83
1- Généralités.....	83
Le Boldo, Peumus boldus , Monimiacées	83
1-A- Botanique (voir E.D. et ci-dessus).....	83

1-B- Chimie	83
1-C- Action pharmacologique.....	83
1-D- Emplois	83
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE BISBENZYL-THIQ - MONOGRAPHIE	85
1- Introduction - Généralités sur les BBTHIQ.....	85
2- Généralités sur les curares	85
2-A- Historique	85
2-B- Classification des curares.....	85
2-B-1- Curares en tubes ("tubo-curares")	85
2-B-2- Curares en pots.....	85
2-B-3- Curares en Calebasses ("C-curares").....	85
2-C- Origine botanique.....	85
Curares en Calebasses (I et II ; \cong 1800).....	85
<i>Strychnos toxifera</i> , <i>S. diabolii</i> , <i>S. nux-vomica</i> , <i>S. lethalis</i>, Loganiacées	85
Curares en tubes (III ; \cong 1900)	85
<i>Chondodendron</i> , <i>Abuta</i> , <i>Cocculus</i> , Ménispermacées	85
Curares en pots d'argile (IV) : origine mixte	85
3- Composition chimique des Curares.....	85
3-A- Curares des Ménispermacées.....	86
3-B- Curares des Loganiacées.....	86
4- Actions physiologiques des curares.....	87
4-A- Voie d'introduction.....	87
4-B- Action curarisante.....	87
4-C- Sur S.N.C. : dépresseurs.....	87
4-D- Sur S.N.A. : (tubocurarine \cong ganglioplégique)	87
5- Essais physiologiques	87
5-A- pouvoir curarisant	87
5-B- toxicité aiguë.....	87
6- Emplois des curares.....	87
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE PROTOBERBERINE - MONOGRAPHIES	89
1- Introduction	89
1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbérine.....	89
2- Drogue à alcaloïdes de type protoberbérine - Monographie.....	89
Epine-vinette = berbérís, <i>Berberis vulgaris</i> , Berbéridacées	89
3- Drogues à alcaloïdes de type phtalyloisoquinoléine - Monographie.....	89
Hydrastis (sceau d'or), <i>Hydrastis canadensis</i> L., Renonculacées	89
4- Drogues à alcaloïdes de type protopine - Monographie.....	90
Fumeterre , <i>Fumaria officinalis</i> L., Fumariacées	90
5- Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine - Monographie.....	90
Chélidoine, <i>Chelidonium majus</i> L., Papavéracées	90
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DE TYPE TROPOLONIQUE - MONOGRAPHIE.....	91
Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques.....	91
Colchique, <i>Colchicum autumnale</i> L., Liliacées	91
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES DES AMARYLLIDACEES - MONOGRAPHIE	94
Biogenèse des alcaloïdes de type galanthamine.....	94
<i>Galanthus</i> , <i>Galanthus sp.</i> , Amaryllidacées	94
DROGUES A ALCALOÏDES ISOQUINOLEINO-MONOTERPENIQUES	97
1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques	97
MONOGRAPHIES.....	97
<i>Ipéca officinal</i> , <i>Cephælis</i> = <i>Psychotria</i> = <i>Carapichea sp.</i> , Rubiacées	97
1- Historique, espèces	97
2- Composition chimique	97
3- Biogenèse des SAM	97
4- Essais physicochimiques.....	98
5- Actions physiologiques et emplois.....	98
DROGUES A PHENETHYLAMINES	101
Généralités sur les phénéthylamines.....	101
MONOGRAPHIES.....	101
Éphédras, <i>Ephedra spp.</i> , Éphédracées	101
Composition chimique	101

Actions physiologiques et emplois	101
<i>Khat, Catha edulis (Vahl) Forssk. Ex Endl., Célestracées</i>	104
Composition chimique	104
Propriétés physiologiques - toxicité	104
<i>Peyotl, Lophophora williamsii J. Coulter, Cactacées</i>	104
Composition chimique :	104
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLIQUES - GENERALITES	105
1- Généralités - Définition	105
2- Origine biogénétique – types d'alcaloïdes	105
2-A- indoléthanamines + aldéhyde → β-carbolines et tétrahydro-β-carbolines	105
2-B- cyclisation intramoléculaire → Alcaloïdes de l'Eséré	106
2-C- isoprénique → dérivés de l'acide lysergique	107
2-D- terpénique (sécologanoside) → isovincoside → dérivés indolo-monoterpéniques	107
4- Intérêts thérapeutiques.....	107
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOISOPRENIQUES – MONOGRAPHIE : L'ERGOT DE SEIGLE	109
<i>Ergot de Seigle, Claviceps purpurea (Fries) Tulasne</i>	109
1- Introduction	109
2- Botanique	109
2-A- Position botanique	109
2-B- Cycle évolutif	109
2-C- Sources des SAM.....	109
2-C-1- la drogue (ergot) : culture sur Seigle (300 kg/ha).....	109
2-C-2- culture saprophytique (<i>Claviceps paspali</i>) : 2 g/L de milieu de culture.....	109
3- Composition chimique de l'ergot	110
3-A- Composés banals	110
3-B- Généralités sur les P.A. de l'ergot (1% max)	110
3-B-1- Gr. des amides simples :	110
3-B-2- Gr. des amides peptidiques	110
3-B-3- Les alcaloïdes de type clavine et chanoclavine	110
4- Biogenèse des alcaloïdes indoloisopréniques.....	110
5- Essais	111
5-A- Botaniques.....	111
5-B- Physicochimiques	111
6- Propriétés pharmacologiques	111
6-A- ergotisme	111
6-B- action de la drogue	111
6-C- action des alcaloïdes naturels.....	112
6-C-1- Analogies structurales avec les amines biogènes.....	112
6-C-2- Actions de l'ergométrine (amide simple, hydrosoluble).....	112
6-C-3- Actions de l'ergotamine et de l'ergotoxine (amides peptidiques, insolubles dans l'eau)	112
6-C-4- Actions des clavines	112
6-D- Action des dérivés hémisynthétiques.....	112
6-D-1- filiations chimiques	112
6-D-2- Actions des dérivés (dihydro, bromés et méthylés), des amides et du lisuride.....	114
6-D-4- Emplois - usages des SAM issues de l'ergot (naturelles et hémisynthétiques).....	114
6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses	117
6-E-1- Effets secondaires et toxicité des dérivés de l'ergot	117
6-E-2- Interactions médicamenteuses graves des dérivés de l'ergot	118
6-E-3- information importante de pharmacovigilance de l'ANSM.....	118
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPENIQUES - GENERALITES	119
1- Généralités - Introduction	119
2- Biogenèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques.....	119
3- Répartition	119
DROGUES A ALCALOÏDES INDOLOMONOTERPENIQUES - MONOGRAPHIES.....	121
1- Les LOGANIACÉES (<i>Strychnos, Gelsemium</i>)	121
1-A- Le Vomiquier, <i>Strychnos nux-vomica</i>	121
1-A-1- Botanique : la drogue = "noix vomique"	121
1-A-2- Composition chimique :	121
1-A-3- Essais	121
1-A-4- Actions physiologiques	121
1-A-5- Emplois	121

Fève de St. Ignace, <i>Strychnos ignatii</i> (<i>ignatia amara</i>).....	121
Jasmin de la Caroline, <i>Gelsemium sempervirens</i> (L) Ait.....	122
2- Les APOCYNACÉES.....	123
2-A- Les <i>Rauwolfia</i>	123
<i>Rauwolfia serpentina</i> (Sarpagandha de l'Inde) et <i>R. vomitoria</i> et <i>tetraphylla</i>	123
2-A-1- Botanique - la drogue.....	123
2-A-2- Composition chimique.....	123
2-A-3- Essais.....	123
2-A-4- Propriétés physiologiques.....	123
2-A-5- Emplois.....	124
2-B- La Pervenche.....	124
2-B-1- La Pervenche de Madagascar (<i>P. tropicale</i>), <i>Catharanthus roseus</i> , Apocynacées.....	124
2-B-1-a- Botanique.....	124
2-B-1-b Composition chimique.....	124
2-B-1-c- Essais.....	124
2-B-1-d- Propriétés pharmacologiques.....	124
2-B-1-e- Emplois.....	125
2-B-1-e-1 Produits naturels.....	125
2-B-1-e-2 Produits hémisynthétiques.....	125
2-C- Iboga, <i>Tabernanthe iboga</i> , Apocynacées.....	126
2-C-1- Botanique.....	126
2-C-2- Chimie.....	126
2-C-3- Actions physiologiques.....	126
3- Les RUBIACÉES.....	127
3-A- Le Yohimbe <i>Pausinystalia yohimbe</i> , (K. Schum.) Pierre, Rubiacées.....	127
3-A-1- Botanique.....	127
3-A-2- Composition chimique.....	127
3-A-3- Essais.....	127
3-A-4- Actions physiologiques.....	127
3-A-5- Emplois.....	127
3-B- Les Quinquinas : <i>Cinchona pubescens</i> = <i>Cinchona succirubra</i>	127
3-B-1- Historique.....	127
3-B-2- Botanique: <i>Cinchona pubescens</i> Vahl (= <i>succirubra</i> Pavon), <i>Cinchona succirubra</i> , Rubiacées (Ph. Eur., 10 ^{ème} Ed. 01/2011:0174 ; corr. 10.0).....	128
3-B-3- Composition chimique des écorces.....	128
3-B-4- Biogenèse de la quinine.....	129
3-B-5- Propriétés physicochimiques.....	130
3-B-6- Essais.....	130
3-B-7- Propriétés pharmacologiques.....	131
Quelques données supplémentaires sur le paludisme (Vidal) :.....	132
3-B-8- Emplois.....	134
4- Les Nyssacées (APG IV) (ex Cornacées, APG III).....	137
4-A- Le <i>Camptotheca camptotheca acuminata</i> , Decn., Nyssacées.....	137
4-A-1- Botanique.....	137
4-A-2- Composition chimique.....	137
4-A-3- Propriétés physico-chimiques.....	137
4-A-4- Actions physiologiques.....	137
4-A-5- Emplois.....	138
DROGUES A BASES PURIQUES (DER. XANTHIQUES).....	139
Généralités sur les bases xanthiques.....	139
Actions physiologiques des bases puriques.....	139
DROGUES A BASES PURIQUES - MONOGRAPHIES.....	139
1- Les caféiers, <i>Coffea spp.</i>, Rubiacées.....	139
Botanique :.....	139
la drogue = grain vert (Ph. Fse, XI ^{ème} Éd.). <i>C. arabica</i> L., <i>C. canephora</i> Pierre ex. Fröhner (moins riches caféine / « <i>robusta</i> »).....	139
Composition chimique :.....	139
Actions physiologiques (voir ci-dessus).....	139
Emplois (voir à la fin).....	139
2- Les Théiers, <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze, (= <i>Thea sinensis</i> L.) Théacées.....	140
Botanique :.....	140

Composition chimique	140
Actions physiologiques (voir ci-dessus).....	140
Emplois (voir à la fin).....	140
3- Les <i>cacaoyers</i>, <i>Theobroma cacao</i> L., Malvacées (ex Sterculiacées)	140
Botanique :	140
Composition chimique :	140
Emplois	140
Emplois des bases puriques (xanthiques) comme SAM :	140
DROGUES A COMPOSES (POLY)PHENOLIQUES - GENERALITES	142
1- Définition, rappels.....	142
2- Biogenèse et diversité des (poly)phénols	142
2-A- "Aromagenèse" (origine du noyau aromatique)	143
2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"	143
2-B-1- Biogenèse de l'ac. shikimique.....	143
2-B-2- Biogenèse des acides "cinnamiques" C6-C3.....	143
2-B-3 - Lactonisation des acides "cinnamiques"	143
2-B-4- Oxydation et couplage radicalaire des acides "cinnamiques"	144
2-B-5- Dégradation oxydante des cinnamates → acides hydroxybenzoïques	144
2-B-6- Décarboxylation (perte du C1) → phénols simples	144
2-C- Voie mixte : "acétates" + "shikimates"	144
2-C-1- Biogenèse du noyau flavanone → les flavonoïdes (au sens large).....	144
2-C-2- Biogenèse du noyau stilbénique.....	145
3- Répartition des (poly)phénols - Fonctions (rôles).....	145
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols	145
4-A Supports de la couleur	145
4-B Hydro/lipo-solubilité	145
4-C- Chélatants des métaux lourds	146
5- Propriétés spécifiques des polyphénols.....	146
5-A- Sont des tanins	146
5-B- Les anthocyanes et la copigmentation	146
5-C- Oxydabilité de l'ion phénate → pouvoir redox.....	146
5-C-1 Le "couplage oxydatif" des phénols.....	147
5-C-2 Les (poly)phénols « antioxydants », piègeurs de radicaux libres.....	147
5-C-2-a énergie, mitochondries, respiration et « métabolisme de l'oxygène ».....	147
5-C-3 Les polyphénols, des « vitamines antioxydantes »	152
5-D- Oxydabilité du cycle aromatique	154
6- Mise en évidence – dosage des polyphénols	155
7- propriétés, emplois des polyphénols.....	156
1- DROGUES A DERIVES PHENOLIQUES SIMPLES - MONOGRAPHIES	157
1-A- La Busserole, <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng., Ericacées	157
1-B- L'Arbousier, <i>Arbutus unedo</i> L., Ericacées	157
1-C- La Bruyère cendrée, <i>Erica cinerea</i> L., Ericacées	157
2- DROGUES A ACIDES PHENOLS (BENZOÏQUE ET CINNAMIQUE) - MONOGRAPHIES	157
2-A- Drogues à acides benzoïques - Monographies	158
2-A-1- Reine des prés (Ulmaire), <i>Spiraea ulmaria</i> = <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim., Rosacées.....	158
2-A-2- Saules, <i>Salix</i> sp : <i>S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill. et <i>S. fragilis</i> L., Salicacées	159
2-B- Drogues à acides cinnamiques - Monographies	163
2-B-1- L'Artichaut, <i>Cynara scolymus</i> L., Asteracées (ex Composées)	163
2-B-2- Le Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L., Lamiacées (ex Labiées).....	163
2-C- Drogues à baumes – Monographies	164
2-C-1- Les Baumiers - Fabacées.....	164
2-C-1-a- Le Baume de Tolu	164
2-C-1-b- Le Baume du Pérou	164
2-C-2- Les arbres à benjoin – Styracacées → "Styrax"	165
2-C-2-a- Benjoin du Laos	165
2-C-2-b- Benjoin de Sumatra	165
3- LES DROGUES A COUMARINES (BENZO-α-PYRONES)	167
3-A - Généralités.....	167
3-B - Structures et classification	167
3-B-1- Coumarines simples.....	167

3-B-2- Coumarines prénylées.....	167
3-B-2-A- Pyrano-coumarines.....	167
3-B-2-B- Furano-coumarines (= furo-coumarines).....	167
3-C- Propriétés physicochimiques. Extraction.....	167
3-D- Caractérisation. Dosage.....	168
3-E- Propriétés pharmacologiques et emplois.....	168
3- DROGUES A COUMARINES - MONOGRAPHIES.....	169
3-F-1- Fève Tonka, <i>Dipteryx odorata</i> Willd. (= <i>Coumarouna odorata</i>), Fabacées.....	169
3-F-2- Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> , Hippocastanacées.....	169
3-F-3- Mélilot, <i>Melilotus officinalis</i> (L) Lam., Fabacées.....	169
3-F-4- Aspérule odorante, <i>Galium odoratum</i> (L) Scop. = <i>Asperula odorata</i> L, Rubiacées.....	170
3-F-5- Angélique, <i>Angelica archangelica</i> L, Apiacées.....	170
3-G- Drogues à "Furocoumarines photosensibilisantes".....	170
Persil, <i>Petroselinum sativum</i> , Apiacées (Ombellifères).....	171
Angélique, <i>Angelica archangelica</i> et sp., Apiacées.....	171
Céleri, <i>Apium graveolens</i> , Apiacées.....	171
Ammi, <i>Ammi majus</i> , Apiacées.....	171
Figuier, <i>Ficus carica</i> , Moracées.....	171
4- LES DROGUES A LIGNANES.....	173
4-A- Généralités.....	173
4-B- Biogénèse.....	173
4-C- Intérêts thérapeutiques.....	173
4- DROGUES A LIGNANES - MONOGRAPHIES.....	175
4-D-1- La Podophylle d'Amérique, <i>Podophyllum peltatum</i> L., Berbéridacées.....	175
4-D-2- Dérivés utilisés comme SAM : « glucosides ».....	176
4-D-3- Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i> , Asteracées (ex Composées).....	177
4-D-4- Le Gaïac, <i>Guaicum officinale</i> L. (= <i>G. sanctum</i>), Zygophyllacées.....	177
5 - DROGUES A COMPOSES POLYPHENOLS MIXTES (CINNAMATE-ACETATE) = FLAVONOÏDES.....	179
5-A- Généralités - définitions.....	179
5-B- Répartition, rôle des flavonoïdes.....	179
5-C- Structure chimique des flavonoïdes.....	179
5-D- Caractères physicochimiques, extraction, caractérisation, dosage.....	181
5-E- Propriétés physiologiques.....	182
5-F- Emplois.....	182
5- DROGUES A FLAVONOÏDES - MONOGRAPHIES.....	183
5-G-1- Les Drogues à citroflavonoïdes.....	183
5-G-1-a- Citron, Pamplemousse, Oranges, <i>Citrus</i> sp., Rutacées.....	183
5-G-2- Les drogues à rutoside.....	184
5-G-2-a- Rue, <i>Ruta graveolens</i> , Rutacées (historique).....	184
5-G-2-b- Sophora, <i>Sophora japonica</i> L., Fabacées.....	184
5-G-2-c- Eucalyptus, <i>Eucalyptus macrorrhyncha</i> F. Muell., Myrtacées.....	184
5-G-2-d- Sarrasin, <i>Fagopyrum esculentum</i> Moench., <i>F. tataricum</i> (L.) Gaertn., <i>Polygonum fagopyrum</i> , Polygonacées.....	184
5-G-3- Autres drogues à flavonoïdes (au sens strict).....	188
5-G-3-a- Ginkgo, <i>Ginkgo biloba</i> , Ginkgoacées.....	188
5-G-3-b- Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i> , Asteracées (ex Composées).....	189
5-G-3-c- Genêt à balai, <i>Sarothamnus scoparius</i> , Fabacées.....	190
5-G-3-d- Réglisse, <i>Glycyrrhiza glabra</i> , Fabacées.....	190
6- DROGUES A ANTHOCYANES - GENERALITES.....	193
6-A- Généralités.....	193
6-B- Structure chimique des anthocyanes : "hétérosides".....	193
6-C- Caractères physicochimiques.....	194
6-D- Biogénèse.....	194
6-E- Propriétés physiologiques et emplois.....	194
6- DROGUES A ANTHOCYANES - MONOGRAPHIES.....	195
6-F-1- Cassis, <i>Ribes nigrum</i> L., Saxifragacées.....	195
6-F-2- Myrtille (Airelle), <i>Vaccinium myrtillus</i> L., Ericacées.....	195
7- DROGUES A TANINS CONDENSES ET SAPONIFIABLES.....	197

7-A- Généralités - définitions.....	197
7-B- Etat naturel.....	197
7-C- Structure chimique et nomenclature des tanins.....	197
7-C-1 tanins hydrolysables.....	197
7-C-2 tanins condensés "catéchiques" ou "procyanidoliques".....	197
7-D- Biogenèse.....	198
7-E- Caractères physicochimiques.....	199
7-F- Dosage.....	200
7-G- Propriétés physiologiques et emplois.....	200
7- DROGUES A TANINS SAPONIFIABLES ET CONDENSES - MONOGRAPHIES.....	201
7-H-1- Drogues à tanins saponifiables.....	201
7-H-1-A- Chêne à galle, <i>Quercus infectoria</i> Olivier, Fagacées.....	201
7-H-1-B- Hamamélis, <i>Hamamelis virginiana</i> L., Hamamélidacées.....	201
7-H-1-C- Salicaire, <i>Lythrum salicaria</i> , Lythracées.....	202
7-H-2- Drogues à tanins condensés.....	202
7-H-2-A- Vigne, <i>Vitis vinifera</i> L., Vitacées (pépins, marcs, vin, rafles).....	202
7-H-2-C- Aubépine, <i>Crataegus monogyna</i> , Jacq., <i>C. laevigata</i> (Poir.) DC, Rosacées.....	204
7-H-2-D- Quebracho , <i>Schinopsis balansae</i> , Anacardiacees.....	205
7-H-2-E- Myrobalan noir , <i>Terminalia chebula</i> (Gaertner) Retz., Combretacées.....	205
DROGUES A DERIVES POLYACETATES.....	206
1- Généralités – Définition.....	206
2- Les principaux types de polyacétates.....	206
2-A- Formation des poly-β-cétothioacides (Claisen).....	206
2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation).....	206
2-C- Formation des phloroacétophénones.....	206
2-D- Formation des chromones, isocoumarines.....	206
2-E- Formation de quinones.....	207
3- État naturel des quinones.....	207
4- Propriétés particulières des quinones.....	207
4-A- Accepteurs de "Michael".....	207
4-B- Oxydo-réduction.....	208
DROGUES A ANTHRACENOSIDES (LAXATIFS ANTHRACENIQUES).....	210
1- Généralités - définitions.....	210
2- Répartition dans la nature.....	210
3- Biogenèse.....	210
3-1- voie des polyacétates.....	210
3-2- voie mixte de l'ac. shikimique.....	211
4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...).....	211
4-A- Formes libres = "génines".....	211
4-B- Formes combinées = "hétérosides".....	212
4-C- Variations "plante fraîche - plante sèche". Conséquences.....	212
5- Propriétés pharmacologiques.....	212
5-A- Selon la dose.....	212
5-B- Selon la nature des Principes-Actifs.....	212
5-C- Métabolisme - Note.....	212
5-D- Mécanisme d'action.....	213
6- Propriétés physico-chimiques.....	213
6-A- les génines.....	213
6-B- leurs hétérosides.....	213
7- Caractérisation et dosage.....	213
7-A- Réactions colorées.....	213
7-B- Dosages.....	215
8- Emplois pharmaceutiques.....	216
DROGUES A ANTHRACENOSIDES -MONOGRAPHIES.....	217
1- Les <i>Rhamnacées</i>	217
1-a- Bourdaine, <i>Rhamnus frangula</i> L. (= <i>Frangula alnus</i> , Miller).....	217
1-b- Cascara , <i>Rhamnus purshiana</i> D.C. (<i>Frangula purshiana</i>) (DC) A. Gray ex JC Cooper.....	218
2- Les <i>Fabacées</i> , <i>Césalpiniciacées</i>	218
2-A- Séné de l'Inde (Séné de Tinnevely), <i>Cassia angustifolia</i> Vahl.....	218
2-B- Séné de Khartoum (Séné d'Alexandrie), <i>Cassia acutifolia</i> Del. (= <i>C. senna</i> L.).....	219
3- Les <i>Xanthorrhoeacées</i> (ex <i>Liliacées</i>).....	221
3-A- Aloès du Cap , <i>Aloe ferox</i> Miller.....	221
3-B- Aloès des Barbades , <i>Aloe barbadensis</i> (L.) Burm.....	221

4- Les Polygonacées	221
4-A- Rhubarbe de Chine, <i>Rheum officinale</i> H.Bn., <i>Rheum palmatum</i> L.....	221
4-B- Rhapontics, <i>Rheum compactum</i> L. et <i>Rheum rhaponticum</i> L.....	222
DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS.....	223
Généralités, biogenèse.....	223
MONOGRAPHIES DES DROGUES A ORCINOLS ET PHLOROGLUCINOLS.....	223
1- Chanvre indien, <i>Cannabis sativa</i> L. <i>Cannabacées</i>	223
2- Le Houblon	227
Houblon, <i>Humulus lupulus</i> , <i>Cannabacées</i>	227
DROGUES A DERIVES DES ACIDES ORSELLINIQUES (MYCOTOXINES).....	229
Généralités, biogenèse.....	229
MONOGRAPHIE DES DROGUES A DERIVES DES ACIDES ORSELLINIQUES (MYCOTOXINES).....	229
<i>Penicillium stoloniferum</i> ou <i>P. echinulatum</i> , <i>Trichocomacées</i>	229
DROGUES A TERPENOÏDES	231
1- Généralités.....	231
2- Les principaux types de terpénoïdes	231
DROGUES A HUILES ESSENTIELLES (MONOTERPENES ET SESQUITERPENES).....	233
1- Définitions.....	233
1-A- entraînement à la vapeur d'eau	233
1-B- expression des zestes	233
2- État Naturel.....	233
2-A- répartition.....	233
2-B- localisation.....	233
3- Fonction (rôle) des huiles essentielles dans la plante.....	233
4- Propriétés physiques des huiles essentielles	233
5- Composition chimique des huiles essentielles.....	234
5-A- Série terpénique issue du mévalonate	234
5-A-1- Exemples de terpènes acycliques.....	234
5-A-2- Exemples de monoterpènes monocycliques.....	234
5-A-3- Exemples de monoterpènes bicycliques	234
5-A-4- Exemples de sesquiterpènes.....	235
5-B. Série aromatique issue du shikimate	235
5-B-1- Exemples de composés en C6-C3	235
5-B-2- Exemples de composés en C6-C1	235
5-C- Biogenèse de la série terpénique	235
5-C-1. Formation de l'isoprène "activé"	235
5-C-1-a- Voie du mévalonate	235
5-C-1-b- Autre voie "non-mevalonate pathway" = voie du « MEP »	236
5-C-1-c- Formation de l'« isoprène activé » (ionisation après isomérisation en DMAPP)	237
5-C-2- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 (prénylation)	237
5-C-3 Formation des terpènes (C-10) à partir du GPP.....	237
5-C-4- Formation des sesquiterpènes (C-15).....	238
5-D- Biogenèse de la série aromatique (aromagenèse)	238
5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles	239
6-Extraction.....	239
6-A- Distillation et entraînement par la vapeur d'eau.....	239
6-B- Expression à froid	239
6-C- Autres méthodes industrielles.....	239
7- Caractérisation-Essais.....	240
7-A- Essais sur les drogues	240
7-B- Essais sur les huiles essentielles	240
8- Propriétés pharmacologiques des Huiles Essentielles.....	240
8-A- Pouvoir antiseptique	240
8-B- Pouvoir irritant → propriétés expectorantes, diurétiques.....	240
8-C- Propriétés spasmolytiques, sédatives.....	241
8-D- Autres propriétés.....	241
8-E- Toxicité.....	241
9- Emplois.....	241
9-A- En pharmacie	241
9-A-1- Pour leurs propriétés physiologiques.....	241
9-A-2- Source de Matières Premières.	241

9-A-3- Excipient	242
9-B- Dans l'industrie	242
9-B-1- Parfumerie et cosmétologie	242
9-B-2- Alimentation	242
9-C- Le droit et le devoir du Pharmacien	242
LES DROGUES A HUILES ESSENTIELLES -MONOGRAPHIES	243
<i>Schisandracées (ex Illiciacées)</i>	<i>243</i>
• Badianier de Chine, <i>Illicium verum</i> Hook. f.	243
• Shikimi, <i>Illicium anisatum</i> (l. <i>religiosum</i> , l. <i>japonicum</i>), Schisandracées (ex Illiciacées)	243
<i>Lauracées</i>	<i>243</i>
• Camphrier du Japon, <i>Cinnamomum camphora</i> = <i>Camphora officinarum</i> ,	243
• Cannelier de Ceylan, <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees,	244
<i>Myristicacées</i>	<i>244</i>
• Muscadier, <i>Myristica fragrans</i> Houtt.,	244
<i>Rutacées (= Aurantiées)</i>	<i>245</i>
• Oranger amer = Bigaradier, <i>Citrus aurantium</i> L., var. <i>amara</i> Link	245
• Oranger doux, <i>Citrus aurantium</i> , var. <i>dulcis</i>	245
• Citronnier, <i>Citrus limonum</i> L. = <i>Citrus medica</i>	245
• Bergamotier, <i>Citrus limetta</i> , var. <i>bergamia</i>	245
• Rue fétrade, <i>Ruta graveolens</i> L.	245
<i>Myrtacées</i>	<i>245</i>
• Eucalyptus ("gommière bleue"), <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	245
• Niaouli, <i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) S.T. Blake	246
• Giroflier, <i>Eugenia caryophyllata</i> = <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry	246
<i>Apiacées (ex Umbellifères)</i>	<i>246</i>
• Anis vert, <i>Pimpinella anisum</i> L.	246
• Fenouil, <i>Foeniculum vulgare</i> Miller	247
• Persil, <i>Petroselinum sativum</i> L.	247
• Carvi, <i>Carum carvi</i> L.	247
• Cumin, <i>Cuminum cyminum</i> L.	247
• Coriandre, <i>Coriandrum sativum</i> L.	247
<i>Verbénacées</i>	<i>247</i>
• Verveine odorante, <i>Aloysia triphylla</i> , Palau (ex : <i>Lippia citriodora</i> Kunth)	247
<i>Lamiacées (ex Labiées)</i>	<i>247</i>
• Lavande vraie, <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. ou <i>vera</i> DC.	247
• Lavande aspic, <i>L. latifolia</i> (L.f.) Medik. (L. <i>spica</i> auct., non L.)	247
• Basilic, <i>Ocimum basilicum</i> L.	247
-Sauge officinale, <i>S. officinalis</i> L.	248
-Sauge d'Espagne, <i>S. lavandulifolia</i> Vahl.	248
-Sauge sclarée, <i>S. sclarea</i> L.	248
-Sauge trilobée, <i>S. fruticosa</i> Mill. (syn. <i>Salvia triloba</i> L.f.)	248
-M. poivrée, <i>Mentha x piperita</i> L.	248
-M. verte = M. crépue = M. douce, <i>M. viridis</i> = <i>M. spicata</i> L.	249
-M. des champs, <i>M. arvensis</i> L.	249
-M. pouliot, <i>M. pulegium</i> L.	249
• Mélisse (citronnelle), <i>Melissa officinalis</i> L.	249
• Marjolaine, <i>Origanum majorana</i> L.	249
• Origans : ou Marjolaine sauvage, <i>Origanum vulgare</i> L.	249
• Thyms : commun, <i>Thymus vulgaris</i> L.	249
• Serpolet, <i>T. serpyllum</i> L.	249
• Romarin, <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	249
• Hysope, <i>Hyssopus officinalis</i> L.	249
<i>Astéracées (ex Composées)</i>	<i>250</i>
• Matricaire = Camomille allemande, <i>Matricaria recucita</i> L.	250
• Camomille romaine, <i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	250
• Armoise, <i>Artemisia vulgaris</i> L.	250
• Absinthe, <i>Artemisia absinthium</i> L.	250
DROGUES A OLEORESINES	251
1-Définitions	251
2-Etat naturel	251
3-Emplois	251
DROGUES A OLEORESINES - MONOGRAPHIES	252
Pin maritime = P. des Landes, <i>P. pinaster</i> Aiton = <i>P. maritima</i> Lam.),	252
• Pin Sylvestre, <i>Pinus sylvestris</i> L., Pinacées	252
• Cyprès (cônes), <i>Cupressus sempervirens</i> L., Cupressacées	252

• Genévrier, <i>Juniperus communis</i> L., Cupressacées.....	252
• <i>Juniperus oxycedrus</i> L., Cupressacées.....	252
• Sabine, <i>Juniperus sabina</i> L., Cupressacées.....	252
DROGUES A IRIDOÏDES.....	253
1- Définition.....	253
2- État naturel – Répartition.....	253
3- Structures de base.....	253
4- Biogenèse.....	253
5- Caractérisation - Essais.....	253
6- Propriétés physiologiques - Emplois.....	254
DROGUES A IRIDOÏDES – MONOGRAPHIES.....	255
A) Valériane, <i>Valeriana officinalis</i> L., Valérianacées.....	255
B) Harpagophyton, <i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC ex Meissn., Pédaliacées.....	255
C - L'olivier, <i>Olea europaea</i> L., Oléacées.....	256
D) Gentiane jaune, <i>Gentiana lutea</i> L., Gentianacées.....	256
Elébore blanc ou vératre, <i>Veratrum album</i> , Mélanthiacées (ex Liliacées).....	257
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - GENERALITES.....	259
1- Définition.....	259
2- Etat naturel.....	259
3- Biogenèse.....	259
3-1. Rappels biogenèse de l'isoprène.....	259
3-2. Aspects particuliers aux pyrèthrinoïdes.....	259
4- Préparation - Extraction.....	259
5- Propriétés physiologiques - Emplois.....	259
DROGUES A PYRETHRINOÏDES - MONOGRAPHIE.....	261
Drogue à "pyrèthres".....	261
• Pyrèthre de Dalmatie (Chrysanthème insecticide) <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> (Trev.) Vis. = <i>Tanacetum cinerariifolium</i> (Trev.) Schultz Bip., Astéracées (ex Composées).....	261
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES.....	263
1- Définition - nomenclature.....	263
2- État Naturel.....	263
3- Structures.....	263
3-1. Biogenèse des sesquiterpènes.....	263
3-2. Les principaux squelettes.....	263
4- Extraction.....	263
5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes lactones.....	263
5-1. Principes "amers".....	263
5-2. Pouvoir antiparasitaire et anthelminthique.....	263
5-3. Cytotoxicité et propriétés antinéoplasiques.....	263
6- Plantes toxiques à sesquiterpènes lactones.....	263
6-1. Sesquiterpènes lactones de pollens d'Ambrosies et allergies.....	263
Ambrosies, <i>Ambrosia maritima</i> L., <i>A. trifida</i> , <i>A. artemisiifolia</i> , Astéracées.....	263
Corroyère = Redoul, <i>Coriaria myrtifolia</i> (Bauhin) L., Coriariacées : (= redoul, Sumac de Montpellier).....	264
7- Emplois des drogues à lactones sesquiterpéniques.....	264
LES DROGUES A LACTONES SESQUITERPENIQUES - MONOGRAPHIES.....	265
1- Armoise annuelle, Quinghao, <i>Artemisia annua</i> L., Astéracées.....	265
2- Autres lactones antiparasitaires d'origine naturelle : les avermectines.....	266
2- Grande camomille, <i>Tanacetum parthenium</i> L., Schultz-Bip., Astéracées.....	268
3- Arnica, <i>Arnica montana</i> L., Astéracées.....	268
4- Aunée, <i>Inula helenium</i> (L.), Astéracées.....	269
DROGUES A DITERPENES - GENERALITES.....	271
1-Généralités - nomenclature.....	271
2-Etat Naturel.....	271
3-Structures - Biogenèse.....	271
3-1. Biogenèse des diterpènes.....	271
3-2. Cyclisation par hétérolyse du résidu pyrophosphate.....	271
3-3. Cyclisation par protonation :.....	271
4. Propriétés pharmacologiques des taxanes d'intérêt.....	271
5. Emplois des taxanes.....	272
6. Plantes toxiques par la présence de diterpènes.....	272
DROGUES A DITERPENES - MONOGRAPHIES.....	273

Ifs, <i>Taxus</i> sp., Taxacées	273
If du Canada, <i>Taxus brevifolia</i> Nutt.	273
If à baies, <i>Taxus baccata</i> L., (if européen)	274
Obtention du taxotère® (Docétaxel, DCI).....	275
Autres plantes à composés diterpéniques	277
• <i>Grindelia robusta</i> Nutt., Astéracées	277
• Coléus, <i>Coleus forskohlii</i> (Willd.) Briq., Lamiacées	277
• Ballote fétide, <i>Ballota nigra</i> L., Lamiacées,	277
• Stévia, <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni, Astéracées	278
Plantes à diterpènes toxiques	278
Lamiacées	278
• Germandrée petit-chêne, <i>Teucrium chamaedrys</i> L.,	278
Thymélacées	278
<i>D. laureola</i> L., Laurier des bois	278
<i>D. mezereum</i> L., “bois gentil”	278
<i>D. gnidium</i> L., “garou”	278
Euphorbiacées	278
<i>Croton flavens</i> L.,	278
<i>Euphorbia lathyris</i> L., “épurge”	278
<i>Euphorbia verrucosa</i> L., “herbe aux verrues”	278
CATEGORIES D’AGENTS CHIMIQUES « CANCERIGENES »	279
1- <i>Cancérigènes primaires</i>	279
2- <i>Secondaires ou « procancérigènes »</i>	279
3- <i>« Cocancérigènes »</i>	279
LES HETEROSIDES (RAPPELS)	280
A- <i>Définition</i>	280
B- <i>Nomenclature</i>	280
C- <i>Propriétés physicochimiques</i>	281
D- <i>Détermination de leur structure</i>	281
E- <i>Importance des hétérosides en thérapeutique</i>	281
EXEMPLES D’HETEROSIDES	282
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES	283
1- <i>Généralités</i>	283
2- <i>Localisation - Répartition dans le règne végétal</i>	283
3- <i>Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.)</i>	283
3-A- Les génines	283
3-A-1- Biogenèse du squelette.....	283
3-A-2- Caractéristiques structurales.....	284
3-A-3 Variations structurales.....	284
3-B- Les oses :	284
4- <i>Relations Structure-Activité</i>	285
5- <i>Propriétés physico-chimiques - Extraction</i>	285
6- <i>Propriétés pharmaco-physiologiques</i>	285
6-A- Sur la contractilité.....	285
6-B- Sur la conductibilité	285
6-C- Sur l’automatisme	285
6-D- Actions secondaires	286
6-E- Conséquences	286
6-F- Pharmacocinétique	286
6-G- Métabolisme	286
6-H- Effets indésirables	286
6-H-1- digestifs :	286
6-H-2- neurologiques :	286
7- <i>Caractérisation</i>	287
7-A- Réactions colorées.....	287
7-A-1- des sucres	287
7-A-2- des génines	287
7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B)	287
7-C- C.C.M.....	287
8- <i>Dosages</i>	287
8-A- Méthodes Physicochimiques	287

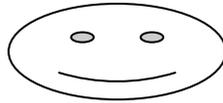
8-A-1- Colorimétrie : spectrophotométrie à 540 nm (réactif de Kedde → rouge).....	287
8-A-2- Densitométrie	287
8-A-3- CLHP (les hét. directement sur les extraits)	287
8-B- Méthode biologique	287
9- Emplois.....	288
9-A- Formes d'utilisation	288
9-B- Indications thérapeutiques.....	288
9-C- Principe de la prescription	288
9-D- Précautions d'emploi/Contre-indications	288
DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES -MONOGRAPHIES	289
• Digitale pourpre : <i>Digitalis purpurea</i> L., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)	289
• Digitale laineuse : <i>Digitalis lanata</i> Ehrh., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)	289
*DIGOXINE NATIVELLE	290
*HEMIGOXINE NATIVELLE.....	290
• La scille : <i>Drimia maritima</i> (L.) Stearn, (syn : <i>Urginea maritima</i> (L.) Baker, <i>Urginea pancration</i> , <i>Urginea scilla</i> , <i>Scilla maritima</i>), Asparagacées (ex Liliacees)	291
• Les strophanthus : <i>S. gratus</i> (Wall. et Hook.) Franchet (<i>S. kombe</i>), Apocynacées	292
• Les plantes toxiques à Hétérosides Cardiotoxiques	292
• <i>Convallaria majalis</i> L., Asparagacées (ex Liliacées), Muguet	292
• <i>Helleborus niger</i> L., Renonculacées (Hellébore).....	292
• <i>Nerium oleander</i> L., Apocynacées (Laurier-rose).....	292
DROGUES A SAPONOSIDES	293
1- Généralités - Définition	293
2- Structure des saponosides (ou saponines).....	293
2-A- Structure des génines.....	293
2-A-1- Saponosides stéroïdiques.....	293
2-A-1-a- hexacycliques à 27 carbones : « spirostaniques »	293
2-A-1-b- Biogenèse des Saponosides stéroïdiques :	293
2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones).....	294
2-A-2-a- Saponosides triterpéniques tétracycliques	294
2-A-2-b- Saponosides triterpéniques pentacycliques	294
2-A-2-c- Biogenèse des saponosides triterpéniques :.....	294
2-B- Structure des sucres	295
2-C- Variations.....	295
3- Propriétés physico-chimiques des saponosides.....	295
4- Extraction, purification.....	295
5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques.....	296
6- Emplois des saponosides.....	296
6-A- en pharmacie	296
6-B- Extrapharmaceutiques.....	296
DROGUES A SAPONOSIDES - MONOGRAPHIES	297
1- Drogues à saponosides triterpéniques à 5 cycles.....	297
La Réglisse, <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., Fabacées	297
Le Marronnier d'Inde, <i>Aesculus hippocastanum</i> L., Sapindacées (ex Hippocastanacées)	298
Hydrocotyle, <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban, Apiacées (ex Umbellifères) (plante).....	298
*Polygale de Virginie, <i>Polygala senega</i> L., Polygalacées	299
*Lierre, <i>Hedera helix</i> , Araliacées :	299
*Saponaire, <i>Saponaria officinalis</i> L., Caryophyllacées.....	299
* Ficaire, <i>Ficaria ranunculoides</i> Roth., Renonculacées.....	299
2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles.....	299
Le Ginseng, <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, (sp.), Araliacées	299
Eleuthérocoque, <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim., Araliacées.....	300
3- Drogues à saponosides stéroïdiques	301
• Le petit houx, <i>Ruscus aculeatus</i> L., Asparagacées (ex Liliacées ; rhizome).....	301
4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes	301
4-A- La diosgénine comme matière première.....	301
<i>D. composita</i> <i>D. floribunda</i> <i>D. spiculiflora</i> <i>D. mexicana</i>	301
4-B- Hecogénine comme matière première.....	301
Les Agaves, <i>Agave sisalana</i> Perr., Amaryllidacées (Sisal).....	301
4-C- Stigmastérol + sitosterols comme matières premières	302
Le Soja, <i>Glycine soja</i> Siebold et Zucc. = <i>Soja hispida</i> , Fabacées, Papilionacées	302
Le Pin maritime, <i>Pinus pinaster</i> Aiton, Abiétacées.....	302
4-D- Alcaloïdes stéroïdiques comme matières premières	302

<i>Solanum aviculare</i> Forst., Solanacées (feuilles) ;	302
<i>Solanum laciniatum</i> Ait., Solanacées (fruit) ;	302
<i>Solanum khasianum</i> Clarke, Solanacées (fruit)	302
4-E- Acides biliaires comme matières premières	302
4-F- graisses : cholestérol (27 C) comme matières premières	302
5- Plantes à saponosides toxiques.....	302
Les baies du Lierre, <i>Hedera helix</i> , Araliacées	302
Fruits du Tamier, <i>Tamus communis</i> , Dioscoréacées	302
Fruits du Phytolaque, <i>Phytolacca decandra</i> , Phytolaccacées.....	302
Fruits du Sceau de Salomon, <i>Polygonatum sp</i> , Asparagacées (ex Liliacées)	303
Fruits du Camérisier (Chèvrefeuille), <i>Lonicera etrusca</i> Santi, Caprifoliacées	303
Morelle douce-amère : <i>Solanum dulcamara</i> L., Solanacées	303
Morelle noire : <i>Solanum nigrum</i> L., Solanacées	303
Pommier d'amour : <i>Solanum pseudocapsicum</i> L., Solanacées	303
LES DROGUES A GLUCIDES	305
I- Les OSES.....	305
I-A-Nature.....	305
I-B- Propriétés physicochimiques	305
I-B-1- dues aux carbones asymétriques	305
I-B-2- dues aux hydroxyles	305
I-B-3- dues aux carbonyles	305
I-B-4- Conformations, isoméries, anomérie, mutarotation.....	305
I-C- Principaux Oses.....	306
I-C-1- Pentoses	306
I-C-2- Hexoses.....	306
I-C-3- Désoxysucres	306
I-C-4- Aminosucres	306
I-D- Dérivés des oses	307
I-D-1- Acides uroniques (oxydation).....	307
I-D-2- Polyols = "itols" (réduction).....	307
I-D-3- Dérivé des itols	307
I-E- Extraction, Caractérisation, Dosage	307
I-F- Usages pharmaceutiques	307
I-F-1- Hexoses	307
le D-Glucose = dextrose (Ph.Fr).....	307
le D-Galactose (Ph.Fr)	309
le D-Fructose = lévulose.....	309
I-F-2- Itols	309
le D-mannitol (E421)	309
le D-sorbitol (= D-glucitol) (E420).....	310
I-F-3- Dérivé des itols	310
La Vitamine C (= acide ascorbique)	310
I-F-4- Dérivé aminés	311
La D-glucosamine	311
Remarques : propriétés chimiques des sucres et conséquences dans les affections métaboliques :	312
II- Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes).....	314
II-1- Diholosides.....	314
II-1-A- Diholosides homogènes	314
II-1-B- Diholosides hétérogènes	314
II-2- Oligoholosides (= oligosides).....	315
II-3- Polyhosides (= polyosides).....	315
II-3-A- Polyosides homogènes	315
II-3-A-1- Polyosides homogènes Neutres	315
II-3-A-2. Polyosides homogènes acides	316
II-3-B- Polyosides hétérogènes	316
II-3-B-1- Polyosides hétérogènes extraits des Algues	316
II-3-B-2- Polyosides hétérogènes extraits des Plantes Supérieures.....	322
DROGUES A LIPIDES (HUILES FIXES).....	329
1- Définition - Généralités	329
2- Etat Naturel – Localisation.....	329
3- Structure des triglycérides (esters du glycérol et d'Ac. Gras)	329
3-a- nature des A.G. :	329

3-a-1 A.G. saturés: de C ₆ à C ₂₂	329
3-a-2 A.G. insaturés : en C ₁₈ majoritaires.....	329
3-a-3 A.G. alicycliques :	330
3-B- Structure des esters du glycérol	330
3-B-1- Les triglycérides	330
3-B-2- Les phospholipides	330
4- propriétés physicochimiques.....	330
4-a- Des triglycérides.....	330
4-b- Des A.G.....	331
5- Obtention des huiles végétales	331
5-a- Extraction	331
5-b- Opérations de raffinage.....	331
5-c- Les tourteaux.....	331
6- Essais et contrôles.....	331
6-a- sur les Drogues à huiles végétales	331
6-b- sur les huiles "fixes"	331
7- Biogenèse chez les végétaux et importance pour les animaux	332
8- Emplois.....	333
DROGUES A HUILES FIXES - MONOGRAPHIES	335
1- Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique	335
1-A- à la Ph. Eur., 10 ^{ème} Éd.....	335
1-B- Huiles de « Flacourtiacées » antilépreuses (Achariacées)	337
2- Les dérivés des huiles à intérêt thérapeutique	337
2-A- Les plantes à Acides gras polyinsaturés (« Vit. F »)	337
Lin, <i>Linum usitatissimum</i> L., Linacées	337
Pavot oeillette, <i>Papaver somniferum</i> var. <i>nigrum</i>	337
2-B- Les plantes à Insaponifiables	337
2-C- Les Excipients	338
2-C-1- huileux	338
Huile d'Arachide (cacaahuète), <i>Arachis hypogaea</i> L., Fabacées	338
Huile d'Olive, <i>Olea europaea</i> , Oléacées	338
2-C-2- solides pour suppositoires.....	338
Beurre de cacao, <i>Cacaoyer</i> , <i>Theobroma cacao</i> , Malvacées (ex Sterculiacées)	338
Le Coprah (du Cocotier), <i>Cocos nucifera</i> , Arécacées	338
2-C-3- émulsifiants	338
Lécithines de Soja, <i>Glycine max</i> (L.) Merr. ou <i>Glycine soja</i> Sieb. et Zucc. Fabacées	338
Stéarates et oléates de sorbitanes, → Tween® et Spans®.....	338
2-C-4- émulsions lipidiques pour voie parentérale	338
Huiles de Soja et de Coton, <i>Gossypium herbaceum</i> , Malvacées	338
2-D- Les Huiles en dermopharmacie et cosmétologie.....	338
2-D-1- Huile d'Amande douce	338
Amandier, <i>Prunus dulcis</i> (Miller) D.A. Webb var <i>dulcis</i>	338
2-D-2- Huile de noyaux (Ph. F., X éd.) <i>Prunus</i> sp.	338
<i>P. persica</i> (pêcher), <i>P. domestica</i> (prunier), Rosacées	338
<i>P. cerasus</i> (cerisier), <i>P. armeniaca</i> (abricotier), Rosacées.....	338
2-D-3- Huile de noisette	338
Noisettier, <i>Corylus avellana</i> , Corylacées	338
3- Les huiles (fixes) à usage alimentaire principal.....	339
3-A- Remarques préliminaires.....	339
3-B- Notion d'Acides Gras Essentiels = A.G.E.	340
3-C- Acides Gras et peroxydation non-enzymatique (stress oxydant)	341
3-D- Les plantes sources d'A.G.E.	342
3-D-1- GLA :	342
Onagre, <i>Oenothera biennis</i> , L., Onagracées.....	342
Bourrache, <i>Borago officinalis</i> , Boraginacées.....	342
3-D-2- LA et ALA : Huile alimentaires "d'assaisonnement"	342
Huile de Colza, Colza, <i>Brassica napus</i> , L. Brassicacées	342
3-D-3- LA et ALA : Huiles alimentaires de "friture"	342
Huile d'olive, <i>Olea europaea</i> L., Oléacées,	342
Huile d'Arachide <i>Arachis hypogaea</i> L., Fabacées	342
Huile de Tournesol, <i>Helianthus annuus</i> , L. Asteracées (ex Composées)	342
3-D-5- Huiles alimentaires "concrètes"	343

Huile de Coprah, Cocotier (voir ci-dessus).....	343
Huile de palme, Palmier, Elaeis guinensis , Arécacées (ex Palmiers)	343
Huile de sésame, Sesamum indicum , Pédaliacées	343
Beurre de Karité, Vitellaria paradoxa Gaertner f. (Butyrospermum parkii Kotschy), Sapotacées	343
Graisses et Alimentation – conseils diététiques.....	343
3-E- Les A.G. et les antioxydants	344
3-E-1- Additifs alimentaires.....	344
4- Les Drogues à huiles à usage industriel.....	345
Huile de Lin Linum usitatissimum L., Linacées	345
Huile de Ricin, Ricinus communis L., Euphorbiacées	345

Pharmacognosie Générale



Définitions
Historique
Législation
Terminologie
Sites Internet®

1- Généralités

1-A- Définition :

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

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

- **Plante** : définir identité, morphologie, origine, modes de production et leur influence sur la composition chimique.
- **SAM** d'origine naturelle : propriétés physico-chimiques = stabilité, solubilité, extractibilité (**VASAM en UE3 du DFGSP2**), structure, réactivités, et activités pharmacologiques.
- Connaissance de l'utilisation optimale des plantes et des produits qui en dérivent (indications, contre-indications, effets secondaires, interactions médicamenteuses, plantes toxiques ...)
- Méthodes objectives de contrôle de la qualité des drogues végétales.

1-B- Enseignements :

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

SCC : Cours UE13 du DFGSP3

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

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

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

* Master 2 (bac + 5).

* Doctorat d'Université (bac + 8).

1-C- Lexique-glossaire :

Glossaire des principaux termes utilisés pour décrire les actions pharmacologiques des SAM/médicaments

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)
Béchuque	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).
Émétique	Substance qui provoque le vomissement.
Éméto-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.
Spasmolytique	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

Voir aussi Cours VASAM UE3 du DFGSP2, p. 10.

1-D-1 - Ouvrages généraux

Précis de Matière Médicale : R.R. PARIS, H. MOYSE, (tomes I : 1976, II : 1967, III : 1971)

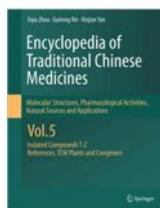
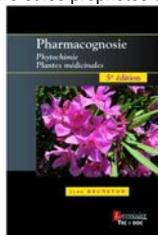
Abrégé de Matière Médicale : M. PARIS, M. HURABIELLE (en 2 tomes : 1981)

Les Plantes dans la thérapeutique moderne : L. BEZANGER-BEAUQUESNE, M. PINKAS et M. TORCK - (1986)

Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales (5^{ème} édition) : J. BRUNETON, 2016, 1504 pages.

Phytothérapie. Les données de l'évaluation : J. BRUNETON, 2002, 242 pages.

Encyclopedia of Traditional Chinese Medicines - Molecular Structures, Pharmacological Activities, Natural Sources and Applications : Jiaju Zhou, Guirong Xie, Xinjian Yan, Springer, 2011, 6 volumes (7 000 espèces de la Médecine Traditionnelle Chinoise (TCM), avec leurs noms communs et scientifiques, la structure moléculaire et les propriétés des 23 000 SAM isolées).



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)

Pharmathèmes, Expliquez-moi les plantes : voyage en botanique : P. DELAVEAU, illustrations de J.-C. GUÉGUEN, (2003)

Plantes Thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique (2^{ème} édition) : M. Wichtl, R. Anton (2003)

1-D-3 - Ouvrages sur les Plantes toxiques

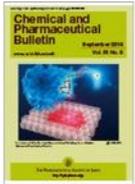
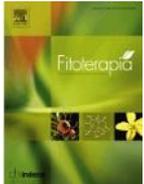
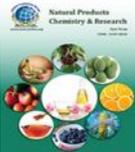
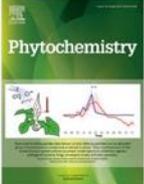
Plantes agressives et poisons végétaux : P. DELAVEAU (1974)

Guide des Plantes dangereuses : A. M. DEBELMAS et P. DELAVEAU (1978)

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

1-D-4 - Revues Scientifiques Spécialisées

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

<p><i>Chem Pharm Bull</i></p>  <p>(12 n°/an, Ph Soc Japan)</p>	<p><i>Fitoterapia</i></p>  <p>(8 n°/an, Italie)</p>	<p><i>J Nat Prod</i></p>  <p>(12 n°/an, ex <i>Lloydia</i> ; ACS)</p>	<p><i>J Pharm Sci</i></p>  <p>(12 n°/an, American Pharmacists Association)</p>
<p><i>Natural Products Chemistry & Research (Open Access)</i></p> 	<p><i>Phytochemistry</i></p>  <p>(12 n°/an, PSE and PSNA)</p>	<p><i>Planta Medica</i></p>  <p>(18 n°/an, Allemagne)</p>	

1-D-5 - Revues Pharmaceutiques générales

Les Actualités Pharmaceutiques (Elsevier Ed.)

Annales Pharmaceutiques françaises (Académie Nationale de Pharmacie, 3 n°/an, Elsevier Ed.)

Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux (SPB)

Le Journal de l'Ordre national des pharmaciens (2011 →)

La Lettre de Phytothérapie (Lab. Pierre Fabre)

2- Introduction au cours – Historique

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

2-A- Période empirique

≈ 400 av JC **Hippocrate**, médecin grec (460-377), souvent appelé le "père de la médecine". On lui doit le **Corpus Hippocratum** (plus de 200 plantes) et les **aphorismes** (« sentences, proverbes » du genre : « à grands maux, grands remèdes » ou « il faut manger pour vivre, et non vivre pour manger »).

≈ 50 ap JC **Dioscoride** (20-70) : "**de Materia Medica**" (5 vol., plus de 600 produits) ; notion importante : « il existe une plante pour chaque maladie ».

≈ 190 ap JC **Galien**, médecin grec (130-200), appelé le "**père de la pharmacie**". Il préparait lui-même (mettait en « forme ») les « médicaments » qu'il prescrivait. Celui qui a le plus contribué à la promotion de la « **théorie des humeurs internes** » : En Occident, se développe la médecine classique basée sur la pensée d'Hippocrate, qui oppose les "éléments" et leurs "qualités" pour entretenir ou rétablir l'équilibre du corps. C'est ainsi qu'un remède feu/chaud saura guérir une maladie eau/froid, par exemple le gingembre contre le rhume.

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

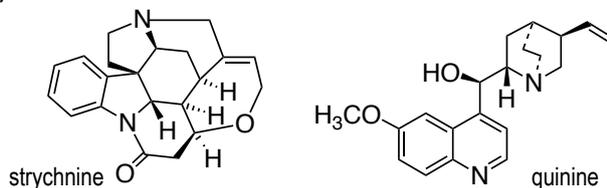
≈ 1530 ap JC **Paracelse** (1493-1541) : voir cours VASAM, p. 3.
C'est le père de la **Théorie des Signatures**.

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

≈ 1800 ap JC **DEROSNE** Charles (pharmacien français,) isole la **morphine** en 1802 sous le nom de "sel narcotique" (voir p. 72). En mélange, à l'époque, avec la **narcotine**, sa structure ne sera élucidée qu'en 1923.

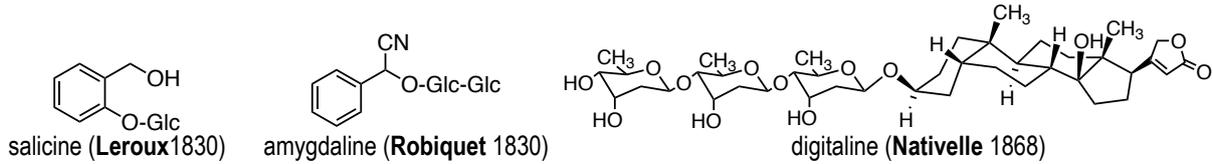


≈ 1820 ap JC **PELLETIER** et **CAVENTOU** (chimistes et pharmaciens français, 1788-1842 et 1795-1877). Il découvrirent la **strychnine** (1818), la **quinine** et la **caféine** (1820), et mirent au point un procédé de fabrication du sulfate de quinine (voir p. 127).



Joseph Caventou

≈ 1830 ap JC Pierre-Joseph **LEROUX** pharmacien français (1795-1870), isole le premier la salicine (1830).
Pierre-Jean **ROBIQUET** pharmacien chimiste français (1780-1840), l'amygdaline (1830).
Claude-Adolphe **NATIVELLE** pharmacien et chimiste français (1812-1889), cristallise la digitaline en 1868.



Liste des dates d'isolement à l'état pur des principaux alcaloïdes et de leurs découvreurs :

Année	alcaloïde	Chercheur
1806	morphine	Serturmer
1817	narcotine	Robiquet
1818	strychnine	Caventou & Pelletier
1818	vératine	Meissner & Caventou
1819	colchicine	Meissner & Caventou
1820	caféine	Runge ; Caventou & Pelletier
1820	quinine	Caventou & Pelletier
1822	émétine	Pelletier & Magendie
1827	coniine	Giesecke ; Geiger & Hess

Année	alcaloïde	Chercheur
1828	nicotine	Posselt & Reimann
1831	aconitine	Mein ; Geiger & Hess
1832	codéine	Robiquet
1833	atropine	Geiger & Hess
1833	thébaïne	Pelletier & Dumas
1842	théobromine	Woskresenky
1848	papavérine	Merck
1860	cocaïne	Niemann

≈ 1870
ap JC

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

≈ 2000
ap JC

De nos jours : le Pr. **Pierre POTIER** pharmacien chimiste français (1934-2006), directeur de l'ICSN, Gif sur Yvette (entré dans la « pharmacie du Père Bon Dieu », le 3 février 2006), offre 2 des SAM modernes les plus efficaces de la thérapeutique anticancéreuse :

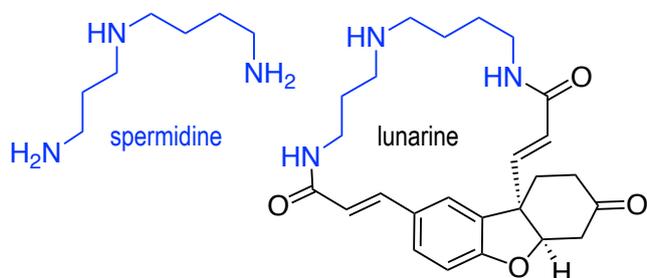
- Taxotère® (1980, à partir de la 10-décacétylbaccatine-III, de l'If européen ou if à baies, *Taxus baccata*, Taxacées)
- Navelbine® (1979, hémisynthétisée par réaction de Polonovski-modifiée Potier sur la vinblastine, de la Pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*, Apocynacées)



Pr. Pierre POTIER, au 25^{ème} anniversaire du décès du Pr. Jean LE MEN, nov. 2003 – Faculté de Pharmacie de Reims



fruits (silique) et graines de la Lunaire monnaie du Pape, *Lunaria annua*, Brassicacées (ex Crucifères).



3- Terminologie

3-A- Plantes médicinales

voir cours VASAM, p. 3 et 4.

3-B- Drogues végétales

voir cours VASAM, p. 4.

3-C- SAM

voir cours VASAM, p. 4.

3-D- Autres définitions

Voir cours VASAM p. 4 et 5

-Les *médicaments à base de plantes*

-Les *drogues végétales*

-Les *préparations à base de drogue(s) végétale(s)*

-Les *constituants à effet thérapeutique*

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

4- Buts de la Pharmacognosie

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

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

5- Méthodes de recherche

5-A- A partir des végétaux

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

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

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

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

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

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



crédit : Dr B. David, Lab. PF

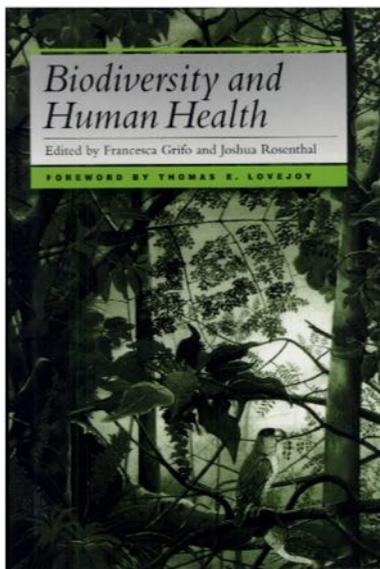
4) **le hasard** ...! : certainement plus mal considéré qu'il ne devrait l'être. Sans le hasard, la découverte de la pénicilline (A. FLEMING, suite à une pollution par *P. notatum*), ou des « anti-leucémiques » majeurs du *Catharanthus roseus*, dont les extraits induisaient une chute conséquente du nombre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

5-B- A partir d'autres sources

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

Origine des médicaments (99 principales SAM) :

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

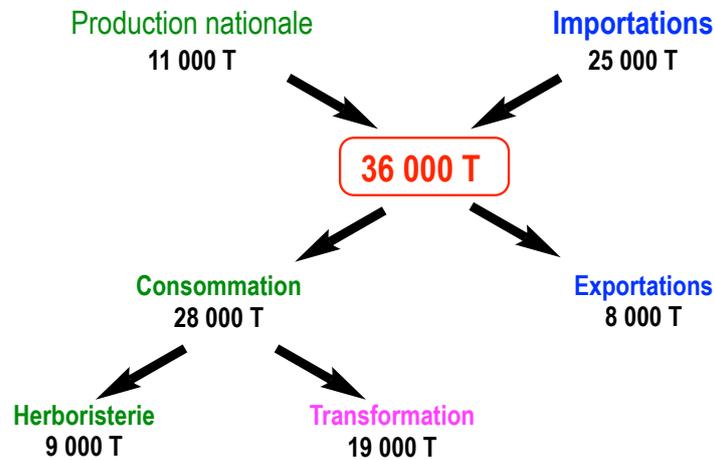


Données tirées de : F. GRIFO et J. ROSENTHAL, *The origins of Prescription Drugs*, in *Biodiversity & Human Health*, Island Press 1997. IMS America, Top 150 "Prescription Drugs" = 99 molécules

6- Production - Consommation

(quantités, nature)

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



6-B- Importations annuelles de P.M.

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

6-C- Origines

Europe de l'Est : Tilleul, Menthe, pervenche
Chine : Badiane, boutons floraux de Sophora
Inde, Afrique : Rauwolfia

Chili : Boldo.
Corée : Ginseng.
Madagascar : Vanille, Catharanthus.

6-D- Lieux de Production en France

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

Chemillé (Anjou) : Camomille, Catharanthus.

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

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

7- Culture et amélioration des Plantes Médicinales

7-A- Plantes de cueillette

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

7-B- Plantes de culture

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

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

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

Voir cours VASAM du DFGSP2.

8-A- Récolte

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

8-B- Conservation

- a) dessiccation.
- b) stabilisation.
- c) conditionnement, stockage à l'officine : récipients carton, papier Kraft double enveloppe. Abri de la lumière, de l'air et des insectes xylophages (charençons, mites,...). Péremption d'un an maximum (le plus souvent).

8-C- Contrôles

8-C-a) identité (classification binominale de C von Linné)

Les falsifications de plantes peuvent avoir des conséquences dramatiques

Accéder aujourd'hui, à des plantes, parties de plantes, ou même, extraits de plantes, est largement facilité par Internet®. Les accidents récents, dus « aux plantes chinoises », donnent la mesure du risque, lié à une connaissance imprécise de la nature de la plante utilisée.

les « plantes chinoises »

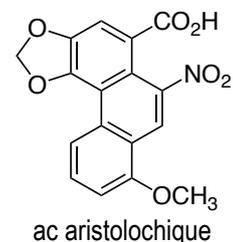
Plus de 100 femmes, en Belgique, souffraient de **néphropathies sévères**. Elles avaient toutes utilisé une préparation renfermant du *Stephania tetrandra* (racines) et du *Magnolia officinalis* pour ses propriétés « amaigrissantes ».



Stephania tetrandra (Menispermaceae)



Aristolochia fangchi (Aristolochiaceae)



Une équipe de l'UCL a montré que les racines de *Stephania tetrandra* (**Han Fang Ji**, en chinois), avaient été remplacées par erreur ("falsifiées"), par celles d'*Aristolochia fangchi* (**Guang Fang Ji**). Même si elles ont des noms très voisins, ces plantes ont des toxicités très différentes : l'aristoloche contient de l'**acide aristolochique** (nitrophénanthrénique), **néphrotoxique**. Les femmes exposées ont développé, d'abord une **fibrose rénale interstitielle** (→ dialysées à vie), compliquée ensuite, pour la moitié d'entre elles, par l'apparition de **cancer urothélial**.

8-C-b) pureté :

Pouvoir s'assurer de la pureté des drogues végétales est de première importance : le cas récent de la Badiane de Chine (anis étoilé), dont la suspension de son autorisation, plus de 6 ans par l'AFSSAPS n'a été levée que parce que la monographie a intégré le moyen formel de diagnostiquer sa « substitution » même partielle par la Badiane du Japon (voir p. 243), illustre bien cette importance.

8-C-c) activité.

8-D- Normalisation

8-D-a) Essais botaniques.

8-D-b) Essais physicochimiques.

8-D-c) Essais biologiques.

9- Utilisation actuelle des Plantes Médicinales

9-A- En nature

Cigarettes (inuitées).

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

Poudres en **gélule**.

9-B- Transformées : "Formes galéniques"

Voir cours VASAM UE3 du DFGSP2.

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

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

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

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

9-C- Source de SAM

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

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

9-E- Utilisations

«Para- et extra-pharmaceutiques.

10- Législation ...

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

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

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

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

Quelques étapes :

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

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

Cette liste sera mise à jour au fur et à mesure de l'évolution des textes réglementaires ou des connaissances scientifiques concernant le médicament à base de plantes. Mais, la tendance est à la « simplification », dans un sens évident : à partir de 2005, la liste A indique 326 plantes médicinales au lieu de 454 précédemment. La liste B en comprend 113 au lieu de 79.

Des plantes ont donc été retirées en 2005, pour les motifs suivants : usage désuet, indications cosmétiques ou alimentaires exclusives, but autre que thérapeutique (excipient, colorant, aromatisant...).

Leur présence « dans le monopole pharmaceutique » permet néanmoins d'en éviter une exploitation annexe, risquée pour la santé publique ». Bull. du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, 2012.

La vente libre au détail, et le « monopole »

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

1- Droit des herboristes :

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

2- Les plantes en vente libre :

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

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

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

- 2006** Un arrêté du 2 octobre 2006 a inscrit les compléments alimentaires parmi les marchandises dont les pharmaciens pouvaient faire le commerce dans leur officine.
- 2008** Un texte en date du 22 août 2008 (Décret no 2008-839) indique que les compléments alimentaires qui contiennent des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et d'emploi autorisé en application du décret n° 2006-352, peuvent être vendues par des personnes autres que les pharmaciens, sauf si ce sont des plantes inscrites sur la liste IV.7.B (voir liste ci-dessous).
- 2008** Un autre décret, du 22 août 2008, relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée, modifie l'article D. 4211-11 du code de la santé publique :

Article 1

L'article D. 4211-11 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes : « Art.D. 4211-11. — Les plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée qui figurent dans la liste suivante peuvent, sous la forme que la liste précise, être vendues par des personnes autres que les pharmaciens : il fixe la liste des **plantes médicinales dont la vente est autorisée hors du monopole pharmaceutique**. Cette liste comporte actuellement **148 plantes vendues en l'état** ou même, pour quelques unes, sous la forme **d'extraits**.

Liste des **148 Plantes Médicinales en vente libre** (Décret du **22 août 2008**)

Elle compte 192 entrées, correspondant à 148 plantes différentes :

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Drogue	forme
1	Acacia à gomme.	«Acacia senegal (L.) Willd. et autres espèces d'acacias d'origine africaine.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme arabique.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
2	Ache des marais.	Apium graveolens L.	Apiaceae	Souche radicante.	En l'état En poudre
3	Achillée millefeuille. Millefeuille.	Achillea millefolium L.	Asteraceae	Sommité fleurie.	En l'état
4	Agar-agar.	Gelidium sp., Euchema sp., Gracilaria sp.	Rhodophyceae	Mucilage = gélose.	En l'état En poudre
5	Ail.	Allium sativum L.	Liliaceae	Bulbe.	En l'état En poudre
6	Airelle myrtille. Voir Myrtille.				
7	Ajowan.	Carum copticum Benth. et Hook. f. (= Psychotis ajowan DC.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
8	Alchémille.	Alchemilla vulgaris L. (sensu latiore).	Rosaceae	Partie aérienne.	En l'état
9	Alkékenge. Coqueret.	Physalis alkekengi L.	Solanaceae	Fruit.	En l'état
10	Alliaire.	Sisymbrium alliarum Scop.	Brassicaceae	Plante entière.	En l'état En poudre
11	Aloès des Barbades.	Aloe barbadensis Mill. (= Aloe vera L.).	Liliaceae	Mucilage.	En l'état En poudre
12	Amandier doux.	Prunus dulcis (Mill.) D. Webb var. dulcis.	Rosaceae	Graine, graine mondée.	En l'état En poudre
13	Ambrette.	Hibiscus abelmoschus L.	Malvaceae	Graine.	En l'état En poudre
14	Aneth.	Anethum graveolens L. (= Peucedanum graveolens Benth. et Hook.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état. En poudre
15	Aneth fenouil. Voir Fenouil doux.				
16	Angélique. Angélique officinale.	Angelica archangelica L. (= Archangelica officinalis Hoffm.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
17	Anis. Anis vert.	Pimpinella anisum L.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
18	Anis étoilé. Voir Badianier de Chine.				
19	Ascophyllum.	Ascophyllum nodosum Le Jol.	Phaeophyceae	Thalle.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
20	Aspérule odorante.	Galium odoratum (L.) Scop. (= Asperula odorata L.).	Rubiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
21	Aspic. Lavande aspic.	Lavandula latifolia (L. f.) Medik.	Lamiaceae	Sommité fleurie.	En l'état
22	Astragale à gomme. Gomme adragante.	Astragalus gummifer (Labiil.) et certaines espèces du genre Astragalus d'Asie occidentale.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme adragante.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
23	Aubépine. Epine blanche.	Crataegus laevigata (Poir.) DC., C. monogyna Jacq. (Lindm.) (= C. oxyacanthoides Thuill.).	Rosaceae	Fruit.	En l'état
24	Aunée. Aunée officinale.	Inula helenium L.	Asteraceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
25	Avoine.	Avena sativa L.	Poaceae	Fruit.	En l'état En poudre
26	Badianier de Chine. Anis étoilé. Badiane de Chine.	Illicium verum Hook. f.	Magnoliaceae	Fruit = badiane de Chine ou anis étoilé.	En l'état, non fragmenté
27	Balsamite odorante. Menthe coq.	Balsamita major Desf. (= Chrysanthemum balsamita [L.] Baill.).	Asteraceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
28	Bardane (grande).	Arctium lappa L. (= A. majus [Gaertn.] Bernh.) (= Lappa major Gaertn.).	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état
29	Basilic. Basilic doux.	Ocimum basilicum L.	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
30	Baumier de Copahu. Baume de Copahu.	Copaifera officinalis L., C. guyanensis Desf., C. lansdorffii Desf.	Fabaceae	Oléo-résine dite « baume de copahu ».	En l'état
31	Bétoine.	Stachys officinalis (L.) Trevis. (= Betonica officinalis L.).	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
32	Bigaradier. Voir Oranger amer.				
33	Blé.	Triticum aestivum L. et cultivars (= T. vulgare Host) (= T. sativum Lam.).	Poaceae	Son.	En l'état En poudre
34	Bouillon blanc.	Verbascum thapsus L., V. densiflorum Bertol. (= V. thapsiforme Schrad.), V. phlomoides L.	Scrophulariaceae	Corolle mondée.	En l'état
35	Bourrache.	Borago officinalis L.	Boraginaceae	Fleur.	En l'état
36	Bruyère cendrée.	Erica cinerea L.	Ericaceae	Fleur.	En l'état
37	Camomille allemande. Voir Matricaire.				
38	Camomille romaine.	Chamaemelum nobile (L.) All. (= Anthemis nobilis L.).	Asteraceae	Capitule.	En l'état
39	Camomille vulgaire. Voir Matricaire.				
40	«Canéficier.	Cassia fistula L.	Fabaceae	Pulpe de fruit.	En l'état
41	Cannelier de Ceylan. Cannelle de Ceylan.	Cinnamomum zeylanicum Nees.	Lauraceae	Ecorce de tige raclée = cannelle de Ceylan.	En l'état En poudre
42	Cannelier de Chine. Cannelle de Chine.	Cinnamomum aromaticum Nees, C. cassia Nees ex Blume.	Lauraceae	Ecorce de tige = cannelle de Chine.	En l'état En poudre
43	Capucine.	Tropaeolum majus L.	Tropaeolaceae	Feuille.	En l'état
44	Cardamome.	Elettaria cardamomum (L.) Maton.	Zingiberaceae	«Fruit.	En l'état En poudre
45	Caroubier. Gomme caroube.	Ceratonia siliqua L.	Fabaceae	«Graine mondée = gomme caroube.	En l'état En poudre
46	Carrageen. Mousse d'Irlande.	Chondrus crispus Lingby.	Gigartinales	Thalle.	En l'état
47	Carthame.	Carthamus tinctorius L.	Asteraceae	Fleur.	En l'état
48	Carvi. Cumin des prés.	Carum carvi L.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
49	Cassissier. Groseiller noir.	Ribes nigrum L.	Grossulariaceae	Feuille, fruit.	En l'état
50	Centaurée (petite).	Centaurium erythraea Raf. (= Erythraea centaurium [L.] Persoon) (= C. minus Moench) (= C. umbellatum Gilib.).	Gentianaceae	Sommité fleurie.	En l'état
51	Cerisier griottier. Voir Griottier.				

Pharmacognosie Générale - Liste des Plantes médicinales en vente libre

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Drogue	forme
52	Chicorée.	Cichorium intybus L.	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état
53	Chiendent (gros). Chiendent pied de poule.	Cynodon dactylon (L.) Pers.	Poaceae	Rhizome.	En l'état
54	Chiendent. Chiendent (petit).	Elytrigia repens [L.] Desv. ex Nevski (= Agropyron repens [L.] Beauv.) (= Elymus repens [L.] Goudl.).	Poaceae	Rhizome.	En l'état
55	Citronnelles	Cymbopogon sp.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
56	Citrouille. Voir Courge citrouille.				
57	Clou de girofle. Voir Giroflier.				
58	Cochléaire.	Cochlearia officinalis L.	Brassicaceae	Feuille.	En l'état
59	Colatier. Voir Kolatier.				
60	Coquelicot.	Papaver rhoeas L., P. dubium L.	Papaveraceae	Pétale.	En l'état
61	Coqueret. Voir Alkékenge.				
62	Coriandre.	Coriandrum sativum L.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
63	Courge citrouille. Citrouille.	Cucurbita pepo L..	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
64	Courge. Potiron.	Cucurbita maxima Lam.	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
65	Criste marine. Perce-pierre.	Crithmum maritimum L..	Apiaceae	Partie aérienne.	En l'état
66	Cumin des prés. Voir Carvi.				
67	Curcuma long.	Curcuma domestica Vahl (= C. longa L.).	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
68	Cyamopsis. Gomme guar. Guar.	Cyamopsis tetragonolobus (L.) Taub.	Fabaceae	Graine mondée = gomme guar.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
69	Eglantier. Cynorrhodon. Rosier sauvage.	Rosa canina L., R. pendulina L. et autres espèces de Rosa.	Rosaceae	Pseudo-fruit = cynorrhodon.	En l'état
70	Eleuthérocoque.	Eleutherococcus senticosus Maxim.	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état
71	Estragon.	Artemisia dracunculus L.	Asteraceae	Partie aérienne.	En l'état En poudre
72	Eucalyptus. Eucalyptus globuleux.	Eucalyptus globulus Labill.	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
73	Fenouil amer.	Foeniculum vulgare Mill. var. vulgare.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
74	Fenouil doux. Aneth fenouil.	Foeniculum vulgare Mill. var. dulcis.	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
75	Fenugrec.	Trigonella foenum-graecum L.	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre
76	Févier. Voir Gléditschia.				
77	Figuier.	Ficus carica L.	Moraceae	Pseudo-fruit.	En l'état
78	Frêne.	Fraxinus excelsior L., F. oxyphylla M. Bieb.	Oleaceae	Feuille.	En l'état
79	Frêne à manne.	Fraxinus ornus L.	Oleaceae	Suc épaissi dit « manne ».	En l'état En poudre
80	Fucus.	Fucus serratus L., F. vesiculosus L.	Fucaceae	Thalle.	En l'état En poudre
81	Galanga (grand).	Alpinia galanga (L.) Willd.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
82	Galanga (petit).	Alpinia officinarum Hance.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
83	Genévrier. Genièvre.	Juniperus communis L.	Cupressaceae	Cône femelle dit « baie de genièvre ».	En l'état
84	Gentiane. Gentiane jaune.	Gentiana lutea L.	Gentianaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
85	Gingembre.	Zingiber officinale Roscoe.	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
86	Ginseng. Panax de Chine.	Panax ginseng C.A. Meyer (= Aralia quinquefolia Decne. et Planch.).	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
87	Giroflier.	Syzygium aromaticum (L.) Merr. et Perry (= Eugenia caryophyllus (Sprengel) Bull. et Harr.).	Myrtaceae	Bouton floral = clou de girofle.	En l'état En poudre
88	Gléditschia. Févier.	Gleditschia triacanthos L., G. ferox Desf.	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
89	Gomme adragante. Voir Astragale à gomme.				
90	Gomme arabique. Voir Acacia à gomme.				
91	Gomme caroube. Voir Caroubier.				
92	Gomme de sterculia. Voir Sterculia.				
93	Gomme guar. Voir Cyamopsis.				
94	Gomme Karaya. Voir Sterculia.				
95	Gomme M'Bep. Voir Sterculia.				
96	Griottier. Cerisier griottier. Queue de cerise.	Prunus cerasus L., P. avium (L.) L.	Rosaceae	Pédoncule du fruit = queue de cerise.	En l'état
97	Groseiller noir. Voir Cassissier.				
98	Guar. Voir Cyamopsis.				
99	Guarana. Voir Paullinia.				
100	Guimauve.	Althaea officinalis L.	Malvaceae	Feuille, fleur, racine.	En l'état En poudre (racine)
101	Hibiscus. Voir Karkadé.				
102	Houblon.	Humulus lupulus L.	Cannabaceae	Inflorescence femelle dite « cône de houblon ».	En l'état
103	Jujubier.	Ziziphus jujuba Mill. (= Z. sativa Gaertn.) (= Z. vulgaris Lam.) (= Rhamnus zizyphus L.).	Rhamnaceae	Fruit privé de graines.	En l'état
104	Karkadé. Oseille de Guinée. Hibiscus.	Hibiscus sabdariffa L.	Malvaceae	Calice et calicule.	En l'état
105	Kolatier. Kolatier. Kola.	Cola acuminata (P. Beauv.) Schott et Endl. (= Sterculia acuminata P. Beauv.), C. nitida (Vent.) Schott et Endl. (= C. vera K. Schum.) et variétés.	Sterculiaceae	Amande dite « noix de kola ».	En l'état En poudre
106	Lamier blanc. Ortie blanche.	Lamium album L.	Lamiaceae	Corolle mondée, sommité fleurie.	En l'état
107	Laminaire.	Laminaria digitata J.P. Lamour., L. hyperborea (Gunnerus) Foslie, L. cloustonii Le Jol.	Laminariaceae	Stipe, thalle.	En l'état Extrait sec aqueux (thalle)
108	Laurier commun. Laurier sauce.	Laurus nobilis L.	Lauraceae	Feuille.	En l'état En poudre
109	Lavande. Lavande vraie.	Lavandula angustifolia Mill. (= L. vera DC.).	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
110	Lavande aspic. Voir Aspic.				
111	Lavande stoechas.	Lavandula stoechas L.	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
112	Lavande vraie. Voir Lavande.				
113	Lavandin « Grosso ».	Lavandula × intermedia Emeric ex Loisel.	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
114	Lemongrass de l'Amérique centrale.	Cymbopogon citratus (DC.) Stapf.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
115	Lemongrass de l'Inde.	Cymbopogon flexuosus (Nees ex Steud.) J.F. Wats.	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre

Pharmacognosie Générale - Liste des Plantes médicinales en vente libre

	Nom vernaculaire	Nom latin	Famille	Drogue	forme
116	Lichen d'Islande.	Cetraria islandica (L.) Ach. sensu lato.	Parmeliaceae	Thalle.	En l'état
117	Lierre terrestre.	Glechoma hederacea L. (= Nepeta glechoma Benth.).	Lamiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
118	Lin.	Linum usitatissimum L.	Linaceae	Graine.	En l'état En poudre
119	Livèche.	Levisticum officinale Koch.	Apiaceae	Feuille, fruit, partie souterraine.	En l'état En poudre
120	Macis. Voir Muscadier aromatique.				
121	Marjolaine. Origan marjolaine.	Origanum majorana L. (= Majorana hortensis Moench).	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
122	Maté. Thé du Paraguay.	Ilex paraguariensis St.-Hil. (= I. paraguayensis Lamb.).	Aquifoliaceae	Feuille.	En l'état Extrait sec aqueux
123	Matricaire. Camomille allemande. Camomille vulgaire.	Matricaria recutita L. (= Chamomilla recutita [L.] Rausch.) (= M. chamomilla L.).	Asteraceae	Capitule.	En l'état
124	Mauve.	Malva sylvestris L.	Malvaceae	Feuille, fleur.	En l'état
125	Mélisse.	Melissa officinalis L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
126	Menthe cog. Voir Balsamite odorante.				
127	Menthe poivrée.	Mentha x piperita L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
128	Menthe verte.	Mentha spicata L. (= M. viridis L.).	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
129	Méyanthe. Trèfle d'eau.	Menyanthes trifoliata L.	Menyanthaceae	Feuille.	En l'état
130	Millefeuille. Voir Achillée millefeuille.				
131	Mousse d'Irlande. Voir Carragaheen.				
132	Moutarde junciforme.	Brassica juncea (L.) Czern.	Brassicaceae	Graine.	En l'état En poudre
133	Muscadier aromatique. Macis. Muscade.	Myristica fragrans Houtt. (= M. moschata Thunb.).	Myristicaceae	Graine dite « muscade » ou « noix de muscade », arille dite « macis ».	En l'état En poudre (graine)
134	Myrte.	Myrtus communis L.	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
135	Myrtille. Airelle myrtille.	Vaccinium myrtillus L.	Ericaceae	Feuille, fruit.	En l'état
136	Olivier.	Olea europaea L.	Oleaceae	Feuille.	En l'état
137	Oranger amer. Bigaradier.	Citrus aurantium L. (= C. bigaradia Duch.) (= C. vulgaris Risso).	Rutaceae	Feuille, fleur, péricarpe dit « écorce » ou zeste.	En l'état En poudre (péricarpe)
138	Oranger doux.	Citrus sinensis (L.) Pers. (= C. aurantium L.).	Rutaceae	Péricarpe dit « écorce » ou zeste.	En l'état En poudre
139	Origan.	Origanum vulgare L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
140	Origan marjolaine. Voir Marjolaine.				
141	Ortie blanche. Voir Lamier blanc.				
142	Ortie brûlante.	Urtica urens L.	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
143	Ortie dioïque.	Urtica dioica L.	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
144	Oseille de Guinée Voir Karkadé.				
145	Panax de Chine Voir Ginseng.				
146	Papayer.	Carica papaya L.	Caricaceae	Suc du fruit, feuille.	En l'état En poudre (suc du fruit)
147	Passerose. Voir Rose trémière.				
148	Paullinia. Guarana.	Paullinia cupana Kunth. (= P. sorbilis Mart.).	Sapindaceae	Graine, extrait préparé avec la graine = guarana.	En l'état En poudre (extrait)
149	Pensée sauvage. Violette tricolore.	Viola arvensis Murray, V. tricolor L.	Violaceae	Fleur, partie aérienne fleurie.	En l'état
150	Perce-pierre. Voir Criste marine.				
151	Piment de Cayenne. Piment enragé. Piment (petit).	Capsicum frutescens L.	Solanaceae	Fruit.	En l'état En poudre
152	Pin sylvestre.	Pinus sylvestris L.	Pinaceae	Bourgeon.	En l'état
153	Pissenlit. Dent de lion.	Taraxacum officinale Web.	Asteraceae	Feuille, partie aérienne.	En l'état
154	Pommier.	Malus sylvestris Mill. (= Pyrus malus L.).	Rosaceae	Fruit.	En l'état
155	Potiron. Voir Courge.				
156	Prunier.	Prunus domestica L.	Rosaceae	Fruit.	En l'état
157	Queue de cerise. Voir Griottier.				
158	Radis noir.	Raphanus sativus L. var. niger (Mill.) Kerner.	Brassicaceae	Racine.	En l'état
159	Raifort sauvage.	Armoracia rusticana Gaertn., B. Mey. et Scherb. (= Cochlearia armoracia L.).	Brassicaceae	Racine.	En l'état En poudre
160	Réglisse.	Glycyrrhiza glabra L.	Fabaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
161	Reine-des-prés. Ulmaire.	Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (= Spiraea ulmaria L.).	Rosaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
162	Romarin.	Rosmarinus officinalis L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
163	Ronce.	Rubus sp.	Rosaceae	Feuille.	En l'état
164	Rose trémière. Passerose.	Alcea rosea L. (= Althaea rosea L.).	Malvaceae	Fleur.	En l'état
165	Rosier à roses pâles.	Rosa centifolia L.	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
166	Rosier de Damas.	Rosa damascena Mill.	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
167	Rosier de Provins. Rosier à roses rouges.	Rosa gallica L.	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
168	Rosier sauvage. Voir Eglantier.				
169	Safran.	Crocus sativus L.	Iridaceae	Stigmate.	En l'état En poudre
170	Sarriette des jardins.	Satureja hortensis L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
171	Sarriette des montagnes.	Satureja montana L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
172	Sauge d'Espagne.	Salvia lavandulifolia Vahl.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
173	Sauge officinale.	Salvia officinalis L.	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
174	Sauge sclérée. Sclérée toute-bonne.	Salvia sclarea L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
175	Sauge trilobée.	Salvia fruticosa Mill. (= S. triloba L. f.).	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
176	Seigle.	Secale cereale L.	Poaceae	Fruit, son.	En l'état En poudre
177	Serpolet. Thym serpolet.	Thymus serpyllum L. sensu lato.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
178	Sterculia. Gomme Karaya. Gomme M'Bep. Gomme de Sterculia.	Sterculia urens Roxb., S. tomentosa Guill. et Perr.	Sterculiaceae	Exsudation gommeuse = gomme de Sterculia, gomme Karaya, gomme M'Bep.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux

Pharmacognosie Générale - Liste des Plantes médicinales en vente libre

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

La responsabilité du Pharmacien

La responsabilité du pharmacien, dans le cadre de l'existence d'un certain monopole, est pleine et entière par rapport à la commercialisation des plantes médicinales. Ne jamais oublier que c'est toujours **celui qui met à la disposition du public, in fine, qui assume la responsabilité de l'acte**, que la falsification soit frauduleuse ou accidentelle ! D'où, une bonne connaissance de ce domaine, et la faculté d'utiliser de méthodes objectives et efficaces de contrôle de la nature et de la qualité des "drogues végétales" qui s'imposent donc, à lui.



Liste A Des Plantes Médicinales (janvier 2019)

Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement portant la mention « Pharmacopée française janvier 2019 » qui remplace le texte Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement portant la mention « Pharmacopée française janvier 2017 », est fixée au 1^{er} janvier 2019.

Ces textes de la onzième édition de la Pharmacopée française sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. (additif n°116 à la Pharmacopée Française du 6 décembre 2018).

LISTE A DES PLANTES MÉDICINALES

UTILISÉES TRADITIONNELLEMENT

Pharmacopée française janvier 2019

Les plantes dont le nom français est sur fond vert dans cette liste ont été identifiées comme pouvant avoir également des usages alimentaires et/ou condimentaires

Les plantes dont le nom français est sur fond jaune dans cette liste ont été ajoutées le 4 janvier 2019 à la liste précédente de janvier 2017

Elle compte **560 entrées**, correspondant à environ **458 plantes différentes**.

- a -usage en médecine traditionnelle européenne et outre-mer
- b -usage en médecine traditionnelle chinoise
- c usage en médecine traditionnelle ayurvédique

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacognosie Générale – Liste A des Plantes médicinales « utilisées traditionnellement ... »

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE	PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE
1	Abelmoche manihot	<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) Medik.	Malvaceae	feuilles	
2	Absinthe (grande)	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	tous organes
3	Absinthe (petite) Voir Armoise pontique				
4	Absinthe maritime	<i>Artemisia maritima</i> L.	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	tous organes
5	Acacia à gomme	<i>Acacia senegal</i> (L.) Willd. et autres espèces d'acacias d'origine africaine	Fabaceae	exsudation gommeuse = gomme arabique a	
6	Acalypha arvensis Armoise tipompon	<i>Acalypha aristata</i> Kunth	Euphorbiaceae	feuille *, a	
7	Acanthopanax	<i>Eleutherococcus gracilistylus</i> (W.W.Sm.) Hoo et Tsen var. <i>nodiflorus</i> (Dunn) Hoo et Tsen. (= <i>Acanthopanax gracilistylus</i> W.W.Sm.)		écorce de racine b	
8	Ache des marais	<i>Aquilegia vulgaris</i> L.	Apiaceae	souche radicante a	
9	Achillée millefeuille Millefeuille	<i>Achillea millefolium</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie a	
10	Achyranthes bidentata	<i>Achyranthes bidentata</i> Blume	Amaranthaceae	racine b	
11	Acore vrai	<i>Acorus calamus</i> L. var. <i>americanus</i>	Acoraceae	rhizome a, b	
12	Actée à grappes Cimifuga	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	Ranunculaceae	partie souterraine a	
13	Adonis	<i>Adonis vernalis</i> L.	Ranunculaceae	partie aérienne a	
14	Agar-agar	<i>Gelidium</i> sp., <i>Eucheama</i> sp., <i>Gracilaria</i> sp.	Rhodophyceae	mucilage = gélose a	
15	Agaratumonyzoides Herbe à femme	<i>Agaratum conyzoides</i> (L.) L.	Asteraceae	feuille *, a	
16	Agrilus	<i>Leonurus cardiaca</i> L.	Lamiaceae	sommité fleurie a	
17	Aigremoine	<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	Rosaceae	sommité fleurie a	
18	All	<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	bulbe a	
19	Airelle myrtille Voir Myrtille				
20	Ajowan	<i>Trachyspermum ammi</i> (L.) Sprague ex. Turill (= <i>Carum copticum</i> (L.) C.B. Clarke)	Apiaceae	fruit a	
21	Achémille	<i>Thymus serpyllifolius</i> Rothm. (= <i>A. vulgaris</i> L. sensu lato)	Rosaceae	partie aérienne a	
22	Alkékenge Coqueret	<i>Physalis alkekengi</i> L.	Solanaceae	fruit a	
23	Alliaire	<i>Sisymbrium officinalis</i> Scop.	Brassicaceae	plante entière a	
24	Aloès des Barbades	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. (= <i>A. vera</i> L.)	Liliaceae	suc concentré provenant des feuilles a, b	
25	Aloès des Barbades	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. (= <i>A. vera</i> L.)	Liliaceae	mucilage a	
26	Aloès du Cap	<i>Aloe ferox</i> Mill. et hybrides	Liliaceae	suc concentré provenant des feuilles a, b	
27	Alpina zerumbet A tous maux Zerumbet	<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm	Zingiberaceae	feuille a, fleur a, racine a, graine a	
28	Amandier doux	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D. Webb var. <i>dulcis</i>	Rosaceae	graine a	
29	Ambrette	<i>Hibiscus abelmoschus</i> L.	Malvaceae	graine a	
30	Ambrosia peruviana	<i>Ambrosia peruviana</i> Willd.	Asteraceae	feuille fraîche et sèche a	tous organes
31	Amomum	<i>Amomum villosum</i> Lour. <i>Amomum longiligulare</i> T.L. Wu <i>Amomum krengvan</i> Pierre ex Gagnep.	Zingiberaceae	fruit b fruit rond b	
32	Anacardium occidentale Anacardier Cajou	<i>Anacardium occidentale</i> L.	Anacardiaceae	écorce a	
33	Anemarrhena asphodeloides	<i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bge. (= <i>Terauchi anemarrhenifolia</i> Nakai)	Liliaceae	rhizome b	
34	Anémone pulsatile	<i>Pulsatilla vulgaris</i> Mill. (= <i>Anemone pulsatilla</i> L.)	Ranunculaceae	partie aérienne fleurie a	
35	Aneth	<i>Anethum graveolens</i> L. (= <i>Pseudeanum graveolens</i> Benth. et Hook.)	Apiaceae	fruit a	
36	Aneth fenouil Voir Fenouil doux				
37	Angelica dahurica	<i>Angelica dahurica</i> (Fisch. ex Hoffm.) Benth et Hook. f.	Apiaceae	racine b	
38	Angelica pubescens	<i>Angelica pubescens</i> Maxim.	Apiaceae	racine b	
39	Angelica sinensis	<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels	Apiaceae	racine b	
#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE	PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE
40	Abelmoche manihot	<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) Medik.	Malvaceae	feuilles	
41	Absinthe (grande)	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	tous organes
42	Absinthe (petite) Voir Armoise pontique				
43	Absinthe maritime	<i>Artemisia maritima</i> L.	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	tous organes
44	Acacia à gomme	<i>Acacia senegal</i> (L.) Willd. et autres espèces d'acacias d'origine africaine	Fabaceae	exsudation gommeuse = gomme arabique a	
45	Acalypha arvensis Armoise tipompon	<i>Acalypha aristata</i> Kunth	Euphorbiaceae	feuille *, a	
46	Acanthopanax	<i>Eleutherococcus gracilistylus</i> (W.W.Sm.) Hoo et Tsen var. <i>nodiflorus</i> (Dunn) Hoo et Tsen. (= <i>Acanthopanax gracilistylus</i> W.W.Sm.)		écorce de racine b	
47	Ache des marais	<i>Aquilegia vulgaris</i> L.	Apiaceae	souche radicante a	
48	Achillée millefeuille Millefeuille	<i>Achillea millefolium</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie a	
49	Armoise commune	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	
50	Armoise pontique Absinthe (petite) Armoise (petite)				
51	Armoise pontique Absinthe (petite) Armoise (petite)	<i>Artemisia pontica</i> L.	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	
52	Arnieba euechroma	<i>Arnebia euechroma</i> (Royle) I. M. Johnston	Boraginaceae	racine b	
53	Arnieba guttata	<i>Arnebia guttata</i> Bunge	Boraginaceae	racine b	
54	Arnica	<i>Arnica montana</i> L., <i>Arnica chamissonis</i> Less.	Asteraceae	capitule*, a	
55	Artichaut	<i>Cynara scolymus</i> L.	Asteraceae	feuille a	
56	Artichaut				
57	Ascophyllum	<i>Ascophyllum nodosum</i> Le Jol.	Phaeophyceae	thalle a	
58	Asé fétide	<i>Ferula asa-foetida</i> L.	Apiaceae	gomme oléo-résine a	
59	Asperge	<i>Asparagus officinalis</i> L.	Liliaceae	partie souterraine a	
60	Aspérule odorante Muguet des bois	<i>Galium odoratum</i> (L.) Scop. (= <i>Asperula odorata</i> L.)	Rubiaceae	partie aérienne fleurie a	
61	Aspic Lavande essic	<i>Lavandula latifolia</i> (L.) Medik.	Lamiaceae	sommité fleurie a	
62	Astragal à gomme Gomme adragante	<i>Astragalus gummi</i> (L.) DC. et certains espèces du genre <i>Astragalus</i> d'Asie occidentale	Fabaceae	exsudation gommeuse = gomme adragante a	
63	Astragalus mongholicus	<i>Astragalus mongholicus</i> var. <i>mongholicus</i> (= <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge var. <i>mongholicus</i> (Bunge) P.K. Hsiao) <i>Astragalus mongholicus</i> var. <i>dahuricus</i> (DC.) Podelch. (= <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge)	Fabaceae	racine b	
64	Aubépine Epine blanche	<i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) DC. (= <i>C. monogyna</i> Jacq. (Lindl.) (= <i>C. oxyacanthoides</i> Thunb.))	Rosaceae	fruit a	
65	Aubépine Epine blanche	<i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) DC. (= <i>C. monogyna</i> Jacq. (Lindl.) (= <i>C. oxyacanthoides</i> Thunb.)), <i>C. pentagona</i> Waldst. et Kit. ex Willd., <i>C. nigra</i> Waldst. et Kit., <i>C. agraria</i> L.	Rosaceae	fruit a, sommité fleurie a	
66	Aunée Aunée officinale	<i>Inda helotum</i> L.	Asteraceae	partie souterraine a	
67	Aurone femelle Voir Santoline				
68	Avoine	<i>Avena sativa</i> L.	Poaceae	partie aérienne a	
69	Avoine				
70	Avopana triplinervis Avopana	<i>Avopana triplinervis</i> (Vahl) R.M. King et H. Rob. (= <i>Eupatorium triplinervis</i> Vahl) (= <i>Eupatorium avopana</i> Vahl.)	Asteraceae	feuille a	
71	Badianier de Chine	<i>Illicium verum</i> Hook. f.	Magnoliaceae	fruit = badiane de Chine ou anis étoilé a, b	
72	Ballote noire Ballote fétide Marrube noir	<i>Ballota nigra</i> L. (= <i>B. foetida</i> Lam.)	Lamiaceae	sommité fleurie a	
73	Balsamite odorante Menthe coq	<i>Balsamita major</i> Desf. (= <i>Chrysanthemum balsamita</i> (L.) Ball.)	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	
74	Bardane (grande)	<i>Arctium lappa</i> L. (= <i>A. majus</i> (Gaertn.) Bernh.) (= <i>Lappa major</i> Gaertn.)	Asteraceae	feuille a, racine a	
75	Basilic Basilic doux	<i>Ocimum basilicum</i> L.	Lamiaceae	feuille a	
76	Baumier de Copahu Copahu officinale L.	<i>Copaifera officinalis</i> L. (= <i>C. guianensis</i> Desf. (= <i>C. lancifolia</i> Desf.))	Fabaceae	oléo-résine dite « baume de copahu » a	
77	Baumier de Tolu	<i>Mroxylon balsamum</i> (L.) Harms. (= <i>Mroxylon toluiferum</i> H.B. & K.)	Fabaceae	oléo-résine dite « baume de tolu » a	
78	Baumier du Pérou	<i>Mroxylon balsamum</i> (L.) Harms. var. <i>peruviana</i> (Royle) Harms.	Fabaceae	oléo-résine dite « baume du Pérou » a	
79	Belladone	<i>Atropa belladonna</i> L.	Solanaceae	feuille a, racine a, sommité fleurie a	tous organes
80	Benjoin de Sumatra Styrax benjoin	<i>Styrax benzoin</i> Dryand.	Syraceae	oléo-résine a, b	
81	Benjoin du Laos Benjoin de Siam	<i>Styrax tonkinensis</i> (Pierre) Crab et Hartwich	Syraceae	oléo-résine a, b	
82	Benoite	<i>Geum urbanum</i> L.	Rosaceae	partie souterraine a	
83	Berbéris Voir Epine-vinette				
84	Bétoine	<i>Stachys officinalis</i> (L.) Trevis. (= <i>Betonica officinalis</i> L.)	Lamiaceae	feuille a	
85	Bidens pilosa Herbe aigulle	<i>Bidens pilosa</i> L.	Asteraceae	feuille a, plante entière a	
86	Bigaradier Voir Oranger amer				
87	Bistorte Renouée bistorte	<i>Polygonum bistorta</i> (L.) Samp. (= <i>Polygonum bistorta</i> L.)	Polygonaceae	partie souterraine a, b	
88	Bis	<i>Triticum aestivum</i> L. et cultivars (= <i>T. vulgare</i> Host) (= <i>T. sativum</i> Lam.)	Poaceae	son a	
89	Bleuet	<i>Centaurea cyanea</i> L.	Asteraceae	capitule a	
90	Boerhavia diffusa Patagon rouge	<i>Boerhavia diffusa</i> L.	Nyctaginaceae	feuille a, racine a	
91	Boldo	<i>Peumus boldus</i> Molina	Moniaceae	feuille a	
92	Bouillon blanc	<i>Verbascum thapsus</i> L. V. densiflorum Bertol. (= V. thapsiforme Schrad.), V. phoeniceum L.	Scrophulariaceae	corolle mondée a	
93	Bouleau	<i>Betula pendula</i> Roth (= <i>B. alba</i> L.) (= <i>B. verrucosa</i> Ehrh.), <i>B. pubescens</i> Ehrh.	Betulaceae	écorce de tige a, feuille a	
94	Bourdaïne Franquile	<i>Franquilla alnus</i> Mill. (= <i>Rhamnus franquilla</i> L.)	Rhamnaceae	écorce de tige a	
95	Bourache	<i>Borago officinalis</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne a	
96	Bourache	<i>Borago officinalis</i> L.	Boraginaceae	fleur a	
97	Bourse à pasteur Thlappi	<i>Capella bursa-pastoris</i> (L.) Medik.	Brassicaceae	partie aérienne fleurie a	
98	Brunelle commune Petite consoude Charbonnière Prunelle Herbe au charpentier Brunette	<i>Prunella vulgaris</i> (L.)	Lamiaceae	api fructifère a,b	
99	Bruyère cendrée	<i>Erica ceneria</i> L.	Ericaceae	feuille a	
100	Bruyère cendrée				
101	Buchu	<i>Aphosma betulina</i> (Berg.) Pill. <i>A. crenulata</i> (L.) Pill. <i>A. serratifolia</i> (Curt.) Spreth.	Rutaceae	feuille a	
102	Bugrane Arrête-bœuf	<i>Ononis spinosa</i> L.	Fabaceae	racine a	
103	Bursaria simaruba Gommier rouge	<i>Bursaria simaruba</i> (L.)	Burseraceae	feuille a, écorce a	
104	Busserole Raisin d'ours Uva-ursi	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Ericaceae	feuille a	
105	Cadier Génévrier oxycadre	<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	Cupressaceae	bois a	
106	Cajanus cajan Pois de bois	<i>Cajanus cajan</i> (L.) Huil.	Fabaceae	feuille a	
107	Calament	<i>Satureja montana</i> (Host) Fritsch (= <i>C. menthifolia</i> Host) (= <i>Calamintha sylvatica</i> Brong.) (= <i>C. officinalis</i> Moench.)	Lamiaceae	sommité fleurie a	
108	Callune vulgaire Bruyère (fausse)	<i>Calluna vulgaris</i> (L.) Huil.	Ericaceae	sommité fleurie a	
109	Calophylle	<i>Calophyllum inophyllum</i> L.	Clusiaceae	oléo-résine a	
110	Camomille (grande)	<i>Taraxacum parthenium</i> (L.) Schultz Bip.	Asteraceae	partie aérienne a	
111	Camomille allemande				
112	Voir Matricaire				
113	Camomille romaine	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All. (= <i>Artemisia nobilis</i> L.)	Asteraceae	capitule a	
114	Camomille vulgaire Voir Matricaire				
115	Canfiefier	<i>Cassia fistula</i> L.	Fabaceae	pulpe de fruit a	
116	Cannelier de Ceylan	<i>Cinnamomum verum</i> J.S. Presl	Lauraceae	écorce de tige racine = cannelle de Ceylan a	
117	Cannelier d'Inde	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume (= <i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees)	Lauraceae	écorce de tige = cannelle de Chine a, b	
118	Capillaire du Canada	<i>Adiantum nodosum</i> L.	Adiantaceae	fronde a	
119	Caprarie biflora Thé pays	<i>Caprarie biflora</i> L.	Scrophulariaceae	partie aérienne a	
120	Capucine	<i>Tropaecium majus</i> L.	Tropaeciacae	feuille a	

Pharmacognosie Générale – Liste A des Plantes médicinales « utilisées traditionnellement ... »

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE	PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE
121	Cardamome	<i>Elettaria cardamomum</i> (L.) Maton	Zingiberaceae	fruit a	
122	Carménine	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Acanthaceae	partie aérienne a	
123	Caroubier	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Fabaceae	graine a = gomme caroube a pulpe de fruit a	
124	Caroubier	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Fabaceae	pulpe de fruit a	
125	Carrageheen Mousse d'Irlande	<i>Chondrus crispus</i> Lindeb.	Goartiniaceae	thalle a	
126	Carthame	<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Asteraceae	fleur a, b	
127	Carvi Cumin des prés	<i>Carum carvi</i> L.	Apiaceae	fruit a	
128	Cassara	<i>Fraxinus purshiana</i> (DC.) A. Gray ex R.C. Cooper (= <i>Fraxinus purshiana</i> (DC.)	Rhamnaceae	écorce de tige a	
129	Cassissier Groseillier noir	<i>Ribes nigrum</i> L.	Grossulariaceae	feuille a, fruit a	
130	Cecropia obtusa Bois canon	<i>Cecropia obtusa</i> Treubl (= <i>Ambaiba obtusa</i> (Treubl) Kuntze) (= <i>Cecropia litoralis</i> Smetth) (= <i>Collopatulus obtusa</i> (Treubl) M. Gomez)	Urticaceae	feuille *, a, écorce*, a	
131	Cèdre blanc Voir Thuya				
132	Centauree (petite)	<i>Centaurea erythraea</i> Rafn s. l. C. majus (H. et L.) Zellner C. suffruticosum (Grieb.) Ronn. (= <i>Erythraea centaureum</i> Persoon) (= C. minus Gars.) (= C. umbellatum Gilb.)	Genianaceae	sommets fleurie a	
133	Cerisier griottier Voir Griottier				
134	Chardon Marie	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	Asteraceae	feuille a fruit a	
135	Chélidoine Eclair (grande) Herbe aux versues	<i>Chelidonium majus</i> L.	Papaveraceae	partie aérienne*, a	
136	Chelonanthus alatus Grand Centorel	<i>Chelonanthus alatus</i> (Aubl.) Pullé	Genianaceae	feuille *, a	
137	Chêne	<i>Quercus robur</i> L. (= Q. pedunculata Hoffm.), Q. petraea (Matt.) Liebl. (= Q. sessilis Ehrh.), Q. humilis Mill. (= Q. pubescens Willd.)	Fagaceae	écorce de tige a	
138	Chénopode vermifuge Anérine vermifuge Thé du Mexique	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (syn. C. anthelminticum L.)	Chenopodiaceae	partie aérienne a	partie aérienne
139	Chicorie	<i>Cichorium intybus</i> L.	Asteraceae	feuille a racine a	
140	Chiendent (gros) Pied de poule	<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers.	Poaceae	rhizome a	
141	Chiendent Chiendent (petit)	<i>Elytigia repens</i> (L.) Desv. ex Nevski (= <i>Agropyron repens</i> (L.) Beauv.) (= <i>Elymus repens</i> (L.) Goudl.)	Poaceae	rhizome a	
142	Chromolaena odorata Fleuret-Noël	<i>Chromolaena odorata</i> (L.) R.M. King & H. Rob. (= <i>Eupatorium clematidis</i>) (= <i>Eupatorium conyzoides</i>)	Asteraceae	feuille a	fleur, racine
143	Chrysanthellum	<i>Chrysanthellum indicum</i> DC. var. afroamericanum B.L. Turner	Asteraceae	partie aérienne a	
144	Cimifuga Voir Actée à grappes				
145	Cissus verticillata Liane molle	<i>Cissus verticillata</i> (L.) Nicolson & C.E. Jarvis	Vitaceae	feuille *, a	
146	Citronnelles	<i>Cymbopogon</i> sp.	Poaceae	feuille a	
147	Citrouille Voir Courge citrouille				
148	Cochéaire Herbe aux cuillères	<i>Cochlearia officinalis</i> L.	Brassicaceae	feuille a	
149	Codonopsis	<i>Codonopsis pilosula</i> ssp. tangshen (Oliv.) (= <i>Codonopsis tangshen</i> Oliv.)	Campanulaceae	racine b	
150	Coffea mauritiana Café marron	<i>Coffea mauritiana</i> Lam.	Rubiaceae	feuille a	
151	Cosaiier Voir Koliatier				
152	Colchique	<i>Colchicum autumnale</i> L.	Colchicaceae	bulbe a graine a	tous organes
153	Commiphora Voir Myrrhe				
154	Concombre sauvage Voir Elaterium				
155	Condurango	<i>Marsdenia condurango</i> Robt. F. (= <i>Gonolobus condurango</i> Triana)	Asclepiadaceae	écorce de tige a	
156	Consoude (grande)	<i>Symphitum officinale</i> L. (= S. consolidae Guedenst ex Ledeb.)	Boraginaceae	racine*, a	tous organes
157	Copahu	<i>Coulatia latifolia</i> Sesse et Moc. ex DC.	Rubiaceae	racine a	
158	Copalicot	<i>Papaver rhoeas</i> L. P. dubium L.	Papaveraceae	pedicé a	
159	Couret Voir Alkénose				
160	Cordia martinicensis Maho nwé Marron noir	<i>Cordia martinicensis</i> (Jacq.) Rem & Schult.	Boraginaceae	feuille *, a	
161	Coriandre	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Apiaceae	fruit a	
162	Cornuta pyramidata	<i>Cornuta pyramidata</i> L. (= C. grandifolia (Schltdt & Cham.) Schauer)	Verbenaceae	feuille fraîche a	
163	Corydalis yanhuisuo	<i>Corydalis yanhuisuo</i> (Y.H. Chou & Chun C. Hsu) W.T. Wang ex Z.Y. Su & C.Y. Wu	Papaveraceae	Tubercules pivoté de racines b	
164	Coudrier Voir Nostelier				
165	Courge citrouille Citrouille	<i>Cucurbita pepo</i> L.	Cucurbitaceae	graine a	
166	Courge Potiron	<i>Cucurbita maxima</i> Lam.	Cucurbitaceae	graine a	
167	Cousson Kousson	<i>Bryeria arthelmatica</i> Kunth. (= <i>Hagenia abyssinica</i> J.F. Gmel.)	Rosaceae	inflorescence femelle a	
168	Cresson de Para	<i>Solanthes filiculis</i> Schumacher et Thoon. (= <i>S. acmella</i> Murray) (= <i>S. oleracea</i> Jacq.)	Asteraceae	capitule a, feuille a	
169	Criste marine Perce-pierre	<i>Citrinum maritimum</i> L.	Apiaceae	partie aérienne a	
170	Cumin des prés Voir Carvi				
171	Curcuma long	<i>Curcuma domestica</i> Vahl (= C. longa L.)	Zingiberaceae	rhizome a, b	
172	Cyamopsis Guar	<i>Cyamopsis tetragonoloba</i> (L.) Taub.	Fabaceae	graine a, pulpe de fruit = gomme guar a	
173	Cyprès	<i>Cupressus sempervirens</i> L.	Cupressaceae	cône dit « noix de cyprès » a	
174	Dartrier	<i>Senna alata</i> (L.) Roxb.	Fabaceae	feuille a	
175	Datura Stramoine	<i>Datura stramonium</i> L.	Solanaceae	feuille a	tous organes
176	Dent de lion Voir Pissenlit				
177	Dictame de Crète	<i>Origanum dictamnus</i> L.	Lamiaceae	partie aérienne fleurie a	
178	Digiale pourpre	<i>Digitalis purpurea</i> L.	Scrophulariaceae	feuille a	tous organes
179	Dioscorea nipponica	<i>Dioscorea nipponica</i> Makino	Dioscoreaceae	rhizome b	
180	Dioscorea oppositifolia Igname de Chine	<i>Dioscorea oppositifolia</i> L. (= <i>Dioscorea opposita</i> Thunb.)	Dioscoreaceae	rhizome b	
181	Dodonaea viscosa Bois de reinette des hauts	<i>Dodonaea viscosa</i> (L.) Jacq.	Sapindaceae	feuille a	
182	Doréna	<i>Dorema ammoniacum</i> L. Don	Apiaceae	gomme ammoniacque a	
183	Douc-amère	<i>Solanum dulcamara</i> L.	Solanaceae	tige a	tous organes
184	Drosera	<i>Drosera rotundifolia</i> L. D. intermedia Hayne, D. longifolia L. (= D. anglica Huds.)	Droseraceae	plante entière a	
185	Drynaria	<i>Drynaria fortunei</i> (Kunze) J. Sm.	Polypodiaceae	rhizome b	
186	Echinacée à feuilles étroites	<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	Asteraceae	partie souterraine a	
187	Echinacée pâle	<i>Echinacea pallida</i> Nutt.	Asteraceae	partie souterraine a	
188	Echinacée pourpre	<i>Echinacea purpurea</i> Moench	Asteraceae	partie aérienne fleurie a, partie souterraine a	
189	Eclair (grande) Voir Chélidoine				
190	Eclair (petite) Voir Ficaire				
191	Eclipta prostrata	<i>Eclipta prostrata</i> (L.) L. (= <i>Eclipta alba</i> (L.) Hassk.) (= <i>Eclipta erecta</i> L.)	Asteraceae	partie aérienne b	
192	Eglantier Rosier sauvage	<i>Rosa canina</i> L., <i>R. pendulina</i> L. et autres espèces de <i>Rosa</i>	Rosaceae	pseudo-fruit = cynorrhodon a	
193	Elaterium Concombre sauvage	<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A. Rich.	Cucurbitaceae	fruit a	
194	Eleutherie bulbosa L'envers Envers rouge	<i>Eleutheria bulbosa</i> (Miller) Urb. (= <i>Eleutheria americana</i> (Aubl.) Merr. ex K. Hayne.)	Indicaceae	bulbe *, a	
195	Eleuthérocoque	<i>Eleutherooccus senticosus</i> (Rupr. ex Maxim.) Maxim. (= <i>Acanthopanax senticosus</i> (Rupr. ex Maxim.)	Araliaceae	partie souterraine a, b	
196	Epevière piloselle Voir Piloselle				
197	Epine blanche Voir Aubépine				
198	Epine-vinette Berberis	<i>Berberis vulgaris</i> L.	Berberidaceae	écorce de racine a	tous organes
199	Erigeron Voir Vergerette du Canada				
200	Eryngium foetidum Herbe à fer	<i>Eryngium foetidum</i> L.	Apiaceae	feuille a	
201	Erysimum Vélar Herbe aux chantres	<i>Symbrium officinale</i> (L.) Scop. (= <i>Erysimum officinale</i> L.)	Brassicaceae	feuille a	
202	Eschscholtzia Pavot de Californie	<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.	Papaveraceae	partie aérienne a	
203	Estragon	<i>Artemisia dracunculoides</i> L.	Asteraceae	partie aérienne a	
204	Eucalyptus Eucalyptus globuleux	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Myrtaceae	feuille a	
205	Euphorbia hirta	<i>Euphorbia hirta</i> L. (= <i>E. pulifera</i> L.)	Euphorbiaceae	partie aérienne a	
206	Fenouil amer	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>vulgare</i>	Apiaceae	fruit a, b	
207	Fenouil doux Aneth fenouil	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>dulce</i>	Apiaceae	fruit a, b	
208	Fenouil doux Aneth fenouil	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>dulce</i>	Apiaceae	partie souterraine a	
209	Fenugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fabaceae	graine a, b	
210	Févier Voir Gleditschia				
211	Ficaire Eclair (petite) Renoncule (fausse)	<i>Ranunculus ficaria</i> L. (= <i>Ficaria ranunculoides</i> Roth.)	Ranunculaceae	partie souterraine a	tous organes
212	Figuier	<i>Ficus carica</i> L.	Moraceae	pseudo-fruit a	
213	Fragon épineux Voir Houx (petit)				
214	Fraisier	<i>Fragaria vesca</i> L.	Rosaceae	partie souterraine a	
215	Frangula Voir Bourdaine				
216	Fraxinus rhynchophylla	<i>Fraxinus rhynchophylla</i> Hance	Oleaceae	écorce b	
217	Frêne	<i>Fraxinus excelsior</i> L., <i>F. oxyphylla</i> M. Bieb.	Oleaceae	feuille a	
218	Frêne à manne	<i>Fraxinus ornus</i> L.	Oleaceae	suc épais dit « manne » a	
219	Fucus	<i>Fucus serratus</i> L., <i>F. vesiculosus</i> L.	Fucaceae	thalle a	
220	Fumeterre	<i>Fumaria officinalis</i> L. et espèces voisines	Fumariaceae	partie aérienne fleurie a	
221	Galéga (grand)	<i>Alpinia galanga</i> (L.) Walld.	Zingiberaceae	rhizome a, b	
222	Galéga (petit)	<i>Alpinia officinarum</i> Hance	Zingiberaceae	rhizome a, b	
223	Galbanum	<i>Ferula gummosa</i> Boiss. (= <i>F. galbanifera</i> Boiss. et Buhse)	Apiaceae	gomme-oléo-résine a	
224	Galéga	<i>Gallega officinalis</i> L.	Fabaceae	partie aérienne fleurie a	graine
225	Gastrodia elata	<i>Gastrodia elata</i> Blume	Orchidaceae	rhizome b	
226	Gardenia jasminoides Jasmin du Cap	<i>Gardenia jasminoides</i> J. Ellis	Rubiaceae	fruit b	
227	Gatilier	<i>Vilox agrae-castell</i> L.	Verbenaceae	sommets fleurie a, fruit a	
228	Gelsemium Jasmin de la Caroline	<i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) Ait. f.	Loganiaceae	partie souterraine a	tous organes
229	Genêt à balai	<i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link. (= <i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) Wimmer ex Koch)	Fabaceae	fleur a	
230	Genévrier	<i>Juniperus communis</i> L.	Cupressaceae	cône femelle dit « baie de genévrier » a	
231	Gentiane Gentiane jaune	<i>Gentiana lutea</i> L.	Genianaceae	partie souterraine a	
232	Géranium herbe à Robert Géranium Robert	<i>Geranium robertianum</i> L.	Geraniaceae	plante entière a	
233	Géranium Robert Voir Géranium herbe à Robert				
234	Ginsembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	rhizome a, b	
235	Ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgoaceae	feuille a	
236	Ginseng Panax de Chine	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer (= <i>Aralia quinquefolia</i> Deane. et Planch.)	Araliaceae	partie souterraine a, b	
237	Griottier	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perry (= <i>Eugenia caryophyllus</i> (Sprengel) Bull. et Harr.)	Myrtaceae	bouton floral = clou de girofle a, b	
238	Gleditschia Févier	<i>Gleditschia triacanthos</i> L., <i>G. ferax</i> Desf.	Fabaceae	graine a	
239	Globulaire purgative Séné de Provence	<i>Globularia alypum</i> L.	Globulariaceae	feuille a	
240	Gnaphale dioïque Voir Pied de chat				
241	Gomme adragante Voir Astragalé à gomme				
242	Gomme ammoniacque Voir Doréna				
243	Gomme arabeque Voir Acacia à gomme				
244	Gomme de Sterculia Voir Sterculia				
245	Gomme Karava Voir Sterculia				
246	Gomme M'Beq Voir Sterculia				

Pharmacognosie Générale – Liste A des Plantes médicinales « utilisées traditionnellement ... »

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE	PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE
247	Grande ortie Voir Ortie dioïque	<i>Urtica graminifera</i> L.	Rubiaceae	écorce de racine a, écorce de tige a	tous organes sauf graine
248	Grandradier	<i>Cnidium rubra</i> Nutt. G. camponum Greene, G. humilis Hook et Arn., G. squarrosa (Pursh) Donal	Rubiaceae	écorce de racine a	tous organes sauf graine
249	Grindelia	<i>Grindelia robusta</i> Nutt. G. camponum Greene, G. humilis Hook et Arn., G. squarrosa (Pursh) Donal	Asteraceae	sommité fleurie a	
250	Griottier Cerisier griottier	<i>Prunus cerasus</i> L. P. avium (L.) L.	Rosaceae	portioncule du fruit = queue de cerise a	
251	Groesellier noir Voir Cassissier				
252	Guar Voir Cyamopsis				
253	Guarana Voir Paulinia				
254	Guimauve	<i>Althaea officinalis</i> L.	Malvaceae	feuille a, fleur a, racine a	
255	Hamamelis de Virginie	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	Hamamelidaceae	écorce de tige a, feuille a	
256	Hamella patens	<i>Hamamelis patens</i> Jacq.	Rubiaceae	feuille fraîche* a	
257	Harpagophyton	<i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC. ex Messen.	Pedaliaceae	racine secondaire tubérisée a	
258	Herbe aux chèvres Voir Erysimum				
259	Herbe aux chats Voir Valériane				
260	Herbe aux cuillers Voir Cochléaire				
261	Herbe aux verrues Voir Chélideine				
262	Hibiscus Voir Karkadé				
263	Houblon	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	inflorescence femelle dite « cône de houblon » a	
264	Houblon	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	poil glanduleux = lupulin a	
265	Houx (petit)Fragon épineux	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	Liliaceae	partie souterraine a	fruit
266	Hubertia ambavilla Ambaville	<i>Hubertia ambavilla</i> var. <i>ambavilla</i> Bory (= <i>Senecio ambavilla</i> (Bory) Pers.)	Asteraceae	feuille a	
267	Hydrastis	<i>Hydrastis canadensis</i> L.	Ranunculaceae	partie souterraine a	tous organes
268	Hydrocotyle	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. (= <i>Hydrocotyle asiatica</i> L.)	Asteraceae	partie aérienne a, b	
269	Hypericum lanceolatum Fleur jaune	<i>Hypericum lanceolatum</i> Lam. ssp. <i>lanceolatum</i>	Hypericaceae	sommité fleurie a, fleur a, feuille a	
270	Hyptis atrorubens Herbe à mouche	<i>Hyptis atrorubens</i> Poir.	Lamiaceae	feuille * a	
271	Hyptis suaveolens Gwo bom Gros baume	<i>Hyptis suaveolens</i> (L.) Poit.	Lamiaceae	feuille * a	
272	Hysope	<i>Hyssopus officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
273	Ipéacuanha Ipéacuanha de Costa Rica Ipéacuanha de Matto Grosso	<i>Cephaelis acuminata</i> H. Karst., C. <i>ipeacuanha</i> (Brot.) A. Rich.	Rubiaceae	racine a	tous organes
274	Isagholu	<i>Plantago ovata</i> Forsk. (= P. <i>isagholu</i> Roxb.)	Plantaginaceae	graine a, légument de la graine a	
275	Jaborandi	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes (= P. <i>microphyllus</i> Staefl, P. <i>peruvialis</i> Lemm.)	Rutaceae	feuille a	tous organes
277	Jasmin de la Caroline Voir Gelsémiun				
278	Jujubier	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill. (= Z. <i>salva</i> Gaertn.) (= Z. <i>vulgaris</i> Lam.) (= <i>Rhamnus zizyphus</i> L.)	Rhamnaceae	fruit privé de graines a, b	
279	Jumellea fragrans Faham	<i>Jumellea fragrans</i> (Thou) Schltr.	Orchidaceae	feuille a	
280	Jusquiame noir	<i>Hyoscyamus niger</i> L.	Solanaceae	feuille a, partie aérienne a	tous organes
281	Justicia secunda Herbe tension	<i>Justicia secunda</i> Vahl	Acanthaceae	feuille a	
282	Kalanchoe pinnata	<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers.	Crassulaceae	feuille fraîche* a	
283	Karkadé Oselle de Guinée Hibiscus	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Malvaceae	calice et calicule a	
284	Khella	<i>Artemisia afra</i> (L.) Lam.	Apiaceae	fruit a	
285	Kinkiliba	<i>Combretum micranthum</i> G. Don (= C. <i>altum</i> Gullamin et Perrotet ex DC.)	Combretaceae	feuille a	
286	Kolatiér Colatiér	<i>Cola acuminata</i> (P. Beauv.) Schott et Endl. (= <i>Sterculia acuminata</i> P. Beauv.), C. <i>niliola</i> (Vent.) Schott et Endl. (= C. <i>vira</i> K. Schum.) et variétés	Sterculiaceae	amande dite « noix de kola » a	
287	Koussou Voir Coussou				
288	Kudou Voir Pueraria lobata				
289	Laitue vireuse	<i>Lactuca virosa</i> L.	Asteraceae	feuille a, suc épaissi dit « lactucarium » a	
290	Lamier blanc Ortie Blanche	<i>Lamium album</i> L.	Lamiaceae	corolle monolobe, sommité fleurie a	
291	Laminaria	<i>Laminaria digitata</i> J.P. Lamour., L. <i>hyperborea</i> (Gunnarus) Foslie, L. <i>doustonii</i> Le Jol.	Laminariaceae	stipe a, thalle a	
292	Larme de Job	<i>Cox lacryma-jobi</i> L.	Poaceae	graine b	
293	Laurier commun Laurier sauce	<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	feuille a	fruit
294	Lavande Lavande vraie	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (= L. <i>vera</i> DC.)	Lamiaceae	fleur a, sommité fleurie a	
295	Lavande aspic Voir Aspic				
296	Lavande stoechas	<i>Lavandula stoechas</i> L.	Lamiaceae	fleur a, sommité fleurie a	
297	Lavande vraie Voir Lavande				
298	Lavandin « Grosso »	<i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel.	Lamiaceae	fleur a, sommité fleurie a	
299	Lemongrass de l'Amérique centrale	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	Poaceae	feuille a	
300	Lemongrass de l'Inde	<i>Cymbopogon flexuosus</i> (Nees ex Steud.) J.F. Wats.	Poaceae	feuille a	
301	Leonotis nepetifolia Pompon-soldat	<i>Leonotis nepetifolia</i> (L.) R. Br.	Lamiaceae	feuille a	
302	Leucas lavandulifolia Tombé Petit tombé	<i>Leucas lavandulifolia</i> Sm.	Lamiaceae	feuille, racine * a	
303	Lichen d'Islande	<i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach. <i>sensu lato</i>	Parmeliaceae	thalle a	
304	Lierre rampant Lierre commun	<i>Hedera helix</i> L.	Araliaceae	feuille a, bos a	
305	Lierre terrestre	<i>Glechoma hederacea</i> L. (= <i>Nepeta glechoma</i> Benth.)	Lamiaceae	partie aérienne fleurie a	
306	Lin	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Liliaceae	graine a, b	
307	Lis blanc	<i>Lilium candidum</i> L.	Liliaceae	bulbe a, fleur a	
308	Livêches de Chine Gaoben Chuanxiong	<i>Ligusticum sinense</i> Oliv., <i>Ligusticum johannis</i> Nakai et Kitag, <i>Chuanxiong</i> ; <i>Ligusticum chuanxiong</i> Hort.	Apiaceae	racine b rhizome b	
309	Livêche	<i>Ligusticum officinale</i> Koch.	Apiaceae	feuille a, fruit a, partie souterraine a	
310	Lobelia enflée	<i>Lobelia inflata</i> L.	Lobeliaceae	sommité fleurie a	tous organes
311	Lycium barbarum Baie de lyciet Baie de goji	<i>Lycium barbarum</i> L. (= <i>Lycium chinense</i> Mill.)	Solanaceae	fruit b	
312	Lysimaque pourprée Voir Salicaire				
313	Maclura tinctoria Murier-pays	<i>Maclura tinctoria</i> (L.) D. Don ex Steud.	Moraceae	feuille a	
314	Magnolia biondii	<i>Magnolia biondii</i> Pamp.	Magnolaceae	bouton floral b	
315	Magnolia officinalis	<i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils.	Magnolaceae	écorce de tronc, de racine et de branche, bouton floral b	
316	Mais	<i>Zea mays</i> L.	Poaceae	style a	
317	Mandarine	<i>Citrus reticulata</i> Blanco (= C. <i>nobilis</i> Andrews)	Rutaceae	épicarpe, mésocarpe b	
318	Marjolaine Origan marjolaine	<i>Origanum majorana</i> L. (= <i>Majorana hortensis</i> Moench)	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
319	Marronnier d'Inde	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Hippocastanaceae	écorce de tige a, graine a	
320	Marrube Marrube blanc	<i>Marrubium vulgare</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
321	Marrube blanc Voir Marrube				
322	Marrube noir Voir Balote noire				
323	Marsippanthes chamaedryf. Petit baume blanc	<i>Marsippanthes chamaedryf</i> (Vahl) Kurtze	Lamiaceae	partie aérienne a	
324	Maté Thé du Paraguay	<i>Ilex paraguayensis</i> St-Hil. (= I. <i>paraguayensis</i> Lamb.)	Aquifoliaceae	feuille a	
325	Matricaire Camomille allemande Camomille vulgaire	<i>Matricaria recutita</i> L. (= <i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rausch.) (= M. <i>chamomilla</i> L.)	Asteraceae	capitule a	
326	Mauve	<i>Malva sylvestris</i> L.	Malvaceae	feuille a, fleur a	
327	Mélicot	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	Fabaceae	partie aérienne a	
328	Mélisse	<i> Melissa officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
329	Menthe coq Voir Balsamite odorante				
330	Menthe poivrée	<i>Mentha x piperita</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
331	Menthe pouliot Pouliot commun	<i>Mentha pulegioides</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
332	Menthe verte	<i>Mentha spicata</i> L. (= M. <i>viridis</i> L.)	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
333	Ményanthe Tréfle d'eau	<i>Menyanthes trifoliata</i> L.	Menyanthaceae	feuille a	
334	Millefeuille Voir Achille millefeuille				
335	Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Cutiferae	sommité fleurie a	
336	Momordica charantia	<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	partie aérienne* a	
337	Morelle noire	<i>Solanum nigricum</i> L.	Solanaceae	tige feuillée a	fruit
338	Mousse d'Irlande Voir Carrageen				
339	Moutan	<i>Paeonia suffruticosa</i> Andr.	Ranunculaceae	écorce de racine b	
340	Moutarde juncoforme	<i>Brassica juncea</i> (L.) Czern.	Brassicaceae	graine a	
341	Muguet des bois Voir Asperule odorante				
342	Muscadier aromatique	<i>Myristica fragrans</i> Houtt. (= M. <i>moschata</i> Thunb.)	Myristicaceae	graine a dite « muscade » ou « noix de muscade », arille dit « macis » a	
343	Mussaenda arcuata Lingue café	<i>Mussaenda arcuata</i> For.	Rubiaceae	feuille a	
344	Myrthe Commiphora	<i>Commiphora abyssinica</i> Engelm., C. <i>molmol</i> Engl., C. <i>myrrha</i> Engl., C. <i>schimperi</i> Engl.	Burseraceae	gomme oléo-résine a	
345	Myrte	<i>Myrtus communis</i> L.	Myrtaceae	feuille a	
346	Myrtille Airelle myrtille	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Ericaceae	feuille a, fruit a	
347	Nénuphar jaune	<i>Najas luteum</i> (L.) Smith et Small.	Nymphaeaceae	rhizome a	
348	Nerprun	<i>Rhamnus cathartica</i> L.	Rhamnaceae	fruit a	
349	Noisetier Coudrier	<i>Corylus avellana</i> L.	Corylaceae	feuille a	
350	Notoginseng	<i>Panax pseudoginseng</i> Wal. var. <i>notoginseng</i> (Burk.) Hooet Tseng (= P. <i>notoginseng</i> (Burk.) F.H. Chen ex C.Y. Wu et K.M. Fung)	Araliaceae	racine b	
351	Notopterygium franchetii	<i>Notopterygium franchetii</i> H. Bossieu (= <i>Notopterygium forbesii</i> H. Bossieu)	Apiaceae	rhizome, racine b	
352	Notopterygium incisiun	<i>Notopterygium incisiun</i> K.C. Ting ex H.T. Cheng	Apiaceae	rhizome, racine b	
353	Noyer	<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	feuille a, péricarpe a	
354	Nuxia verticillata Bois maigre	<i>Nuxia verticillata</i> Lam.	Silbaceae	feuille a	
355	Olea lancea Bois d'olive blanc	<i>Olea lancea</i> Lam. (= <i>Steganothrus lanceus</i> (Lam.) Knobl.)	Oleaceae	feuille a	
356	Oliver Bois d'olive noir	<i>Olea europaea</i> L. (= <i>Olea europaea</i> ssp. <i>africana</i> (Mill.) P.S. Green) (= <i>Olea africana</i> Mill.)	Oleaceae	feuille a	
357	Oranger amer Bigaradier	<i>Citrus aurantium</i> L. (= C. <i>bigaradia</i> Duch.) (= C. <i>vulgaris</i> Risso)	Rutaceae	feuille a, fleur, péricarpe dit « écorce » ou zeste a	
358	Oranger doux	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Pers. (= C. <i>aurantium</i> L.)	Rutaceae	péricarpe dit « écorce » ou zeste a	
359	Oselle de souris Voir Pisolelle				
360	Origan	<i>Origanum vulgare</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
361	Origan marjolaine Voir Marjolaine				
362	Orpin rose	<i>Sedum roseum</i> (L.) Scop. (= <i>Rhodola rosna</i> L.)	Crassulaceae	rhizome a, racine a	
363	Orthosiphon Thé de Java	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth. (= O. <i>anisatus</i> Miq.) (= O. <i>spicatus</i> Bak.)	Lamiaceae	tige feuillée a	
364	Ortie Blanche Voir Lamier blanc				
365	Ortie brûlante	<i>Urtica urens</i> L.	Urticaceae	racine a	
366	Ortie brûlante	<i>Urtica urens</i> L.	Urticaceae	partie aérienne a	
367	Ortie dioïque Grande ortie	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	partie aérienne a	
368	Ortie dioïque Grande ortie	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	partie souterraine a	
369	Oselle de Guinée Voir Karkadé				
370	Paeonia alba	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	Ranunculaceae	racine stabilisée dite « racine blanche » b	
371	Paeonia rubra	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall., P. <i>velutina</i> Lynch.	Ranunculaceae	racine b	

Pharmacognosie Générale – Liste A des Plantes médicinales « utilisées traditionnellement ... »

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE	PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE
372	Pallure	<i>Pallurus spina-christi</i> Mill. (= <i>P. aculeatus</i> Lam.)	Rhamnaceae	fruit a	
373	Palmier de Floride Voir Sabal				
374	Panama	<i>Quillaia saponaria</i> Molina s. l. (= <i>Q. smegademos</i> DC.)	Rosaceae	écorce de tige dite « bois de Panama » a	
375	Panax de Chine Voir Ginseng				
376	Papayer	<i>Carica papaya</i> L.	Caricaceae	suc du fruit a, feuille a	
377	Pariétaire	<i>Parietaria officinalis</i> L., <i>P. judaica</i> L. (= <i>P. diffusa</i> Mert. et Koch)	Urticaceae	partie aérienne a	
378	Pas d'âne Voir Tussilage				
379	Passerose Voir Rose trémière				
380	Passiflore	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passifloraceae	partie aérienne a	
381	Pastel	<i>Isatis tinctoria</i> L. (= <i>I. indigofera</i> Fortune)	Brassicaceae	racine b	
382	Patience	<i>Rumex patientia</i> L.	Polygonaceae	racine a	
383	Paulinia Guarana	<i>Paulinia cupana</i> Kunth.	Sapindaceae	graine a, extrait préparé avec la graine = guarana a	
384	Pavot	<i>Papaver somniferum</i> L.	Papaveraceae	feuille a, capsule, latex = opium a	tous organes sauf graine
385	Pavot de Californie Voir Eschscholtzia				
386	Pélagonium	<i>Pelargonium sidoides</i> DC. <i>Pelargonium reniforme</i> Curt.	Geraniaceae	racine a	
387	Pensée sauvage Violette tricolore	<i>Viola arvensis</i> Murray, <i>V. tricolor</i> L.	Violaceae	fleur a, partie aérienne fleurie a	
388	Peperomia pellucida Cochlarie	<i>Peperomia pellucida</i> (L.) Kunth.	Piperaceae	partie aérienne a	
389	Perce-pierre Voir Criste marine				
390	Persil	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman ex A.W. Hill (= <i>Carum petroselinum</i> (L.) Benth. et Hook.f.) (= <i>P. sativum</i> Hoffm.)	Apiaceae	fruit a, racine a	
391	Pervenche (petite)	<i>Viola minor</i> L.	Violaceae	feuille a	
392	Pervenche tropicale Pervenche de Madagascar Pervenche rose	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	Apocynaceae	feuille *, a	
393	Petiveria alliacea	<i>Petiveria alliacea</i> L.	Phyllanthaceae	racine a, feuille fraîche a	
394	Peuplier noir	<i>Populus nigra</i> L.	Salicaceae	bourgeon a, feuille a	
395	Phyllanthus amarus Graines en bas feuilles	<i>Phyllanthus amarus</i> Schum. & Thonn. (= <i>Phyllanthus niruri</i> var. <i>amarus</i> (Schum. & Thonn.)	Phyllanthaceae	partie aérienne a	
396	Phyllanthus casticum Bois de demoiselle	<i>Phyllanthus casticum</i> Soy. - Will. (= <i>Phyllanthus casticum</i> Willenet)	Phyllanthaceae	écorce a	
397	Pied de chat Gnaphale dioïque	<i>Antennaria dioica</i> (L.) Gaertn. (= <i>Gnaphalium dioicum</i> L.)	Asteraceae	capitule a	
398	Pied de poule Voir Chiendent (gros)				
399	Piloselle Epervière piloselle Oreille de souris	<i>Hieracium pilosella</i> L.	Asteraceae	plante entière a	
400	Piment de Cayenne Piment erraqué Piment (petit)	<i>Capsicum frutescens</i> L.	Solanaceae	fruit a	
401	Pimenta racemosa Bois d'Inde Quatre-épices	<i>Pimenta racemosa</i> (Mill.) J. W. Moore	Myrtaceae	feuille *, a	
402	Pin de Boston Pin de la Caroline	<i>Pinus palustris</i> Mill. (= <i>P. australis</i> F. Michx.)	Pinaceae	terébinthine dite « d'Amérique » a	
403	Pin maritime	<i>Pinus pinaster</i> Ait. (= <i>P. maritima</i> Lam.)	Pinaceae	ramen a, terébinthine dite « de Bordeaux » a, colophane a, poix noire a	
404	Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinaceae	bourgeon a	
405	Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinaceae	ramen a	
406	Pissenlit Dent de lion	<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Asteraceae	racine a	
407	Pissenlit Dent de lion	<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Asteraceae	feuille a, partie aérienne a	
408	Pitosporum senacia Bois de joli coeur	<i>Pitosporum senacia</i> Pult. ssp. <i>senacia</i>	Pitosporaceae	feuille *, a	
409	Pivone	<i>Paesonia officinalis</i> L.	Paeoniaceae	racine a	
410	Plantain	<i>Plantago major</i> L., <i>P. intermedia</i> L., <i>P. lanceolata</i> L.	Plantaginaceae	feuille a	
411	Plantain des sables Voir Psyllium				
412	Plantain pucier Voir Psyllium				
413	Platyodon	<i>Platyodon grandiflorum</i> (Jacq.) DC.	Campanulaceae	racine b	
414	Plectranthus amboinicus Grains-thym	<i>Plectranthus amboinicus</i> (Lour.) Spreng. (= <i>Coleus amboinicus</i> Lour.) (= <i>Coleus aromaticus</i> Benth.)	Lamiaceae	feuille a	
415	Pluchea carolinensis Goué-tout	<i>Pluchea carolinensis</i> (Jacq.) G. Don	Asteraceae	feuille a	
416	Poivre long	<i>Piper longum</i> L., <i>P. retrofractum</i> Vahl (= <i>P. zaba</i> Hunter) (= <i>P. officinarum</i> (Mill.) C. DC.)	Piperaceae	fruit b	
417	Poivre noir	<i>Piper nigrum</i> L.	Piperaceae	fruit b	
418	Polygala paniculata Ester fragile	<i>Polygala paniculata</i> L. (= <i>Polygala tenella</i> Willd.)	Polygalaceae	plante entière a	
419	Polygala de Virginie	<i>Polygala senega</i> L.	Polygalaceae	partie souterraine a	
420	Polygonum orientale	<i>Persicaria orientalis</i> (L.) Spach. (= <i>Polygonum orientale</i> L.)	Polygonaceae	fruit *, a	
421	Polygonum renoué Voir Renoué des oiseaux				
422	Pommier	<i>Malus sylvestris</i> Mill. (= <i>Prunus malus</i> L.)	Rosaceae	fruit a	
423	Poria	<i>Wolfporia extensa</i> (Peck) Ginns (syn. <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf)	Polyporaceae	sclette b	
424	Potentille Tormentille	<i>Potentilla erecta</i> (L.) Rausch. (= <i>P. tormentilla</i> (L.) Neck.)	Rosaceae	rhizome a	
425	Potiron Voir Courge				
426	Poullot commun Voir Menthe pouillot				
427	Prêle des champs	<i>Equisetum arvense</i> L.	Equisetaceae	partie aérienne stérile a	
428	Primevère	<i>Primula veris</i> L. (= <i>P. officinalis</i> (L.) Hill)	Primulaceae	racine a	
429	Primevère	<i>Primula elatior</i> (L.) Hill, <i>Primula veris</i> L. (= <i>P. officinalis</i> (L.) Hill)	Primulaceae	partie souterraine a	
430	Prunier	<i>Prunus domestica</i> L.	Rosaceae	fruit a	
431	Prunier d'Afrique	<i>Prunus africana</i> (Hook. f.) Kalkm. (= <i>Pygeum africanum</i> Hook. f.)	Rosaceae	écorce de tige a	
432	Psidium quajava Govavier	<i>Psidium quajava</i> L.	Myrtaceae	feuille a	
433	Psaloxylon mauritanium Bois de pêche marron	<i>Psaloxylon mauritanium</i> (Bouton ex Hook.f.) Bail. (= <i>Fraxinea mauritana</i> Bouton ex Hook. f.)	Psiloxylaceae	feuille a	
434	Psyllium Plantain pucier Plantain des sables	<i>Plantago alba</i> L. (= <i>P. psyllium</i> L.), <i>P. indica</i> L. (= <i>P. arenaria</i> Walldt. et Kl.)	Plantaginaceae	graine a	
435	Pueraria lobata Kudzu	<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi.	Fabaceae	racine a	
436	Pueraria thomsonii Kudzu	<i>Pueraria thomsonii</i> Benth.	Fabaceae	racine b	
437	Pyréthre d'Afrique	<i>Anacyclus pyrethrum</i> DC.	Asteraceae	racine a	tous organes
438	Quassia de la Jamaïque	<i>Picrasma excelsa</i> (Sw.) Planch.	Simarubaceae	bois a	
439	Quassia de Surinam	<i>Quassia amara</i> L.	Simarubaceae	bois a	
440	Queue de cerise Voir Grottière				
441	Quinquina rouge	<i>Cinchona pubescens</i> Vahl (= <i>C. succubra</i> Pavon), hybrides ou variétés	Rubiaceae	écorce a	
442	Quinquina rouge de Mutis	<i>Cascarilla magnifica</i> Wedd.	Rubiaceae	écorce de tige a	
443	Radis noir	<i>Raphanus sativus</i> L. var. <i>niger</i> (Mill.) Kerner	Brassicaceae	racine a	
444	Rairoot sauvage	<i>Arnonia rusticana</i> Gaertn., B. Mey. et Scherb. (= <i>Cochlearia arnonia</i> L.)	Brassicaceae	racine a	
445	Raisin d'ours Voir Busserole				
446	Ratanhia	<i>Krameria tinctoria</i> Ruiz et Pav. (= <i>K. lapacea</i> (Dombey) Burdet et B.B. Simpson)	Fabaceae	racine a	
447	Rauwolfia	<i>Rauwolfia serpentina</i> Benth. ex Kurz (= <i>Ophelionoxylon serpentinum</i> Willd.)	Apocynaceae	racine a	tous organes
448	Régisèle	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>G. inflata</i> Bal., <i>G. uraliensis</i> Rech.	Fabaceae	partie souterraine a, b	
449	Rehmannia glutinosa	<i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) D. C.	Plantaginaceae	rhizome b	
450	Reine des prés Ulmaire	<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (= <i>Spiraea ulmaria</i> L.)	Rosaceae	fleur a, sommité fleurie a	
451	Renoncule (fausse) Voir Ficaire				
452	Renoué bistorte Voir Bistorte				
453	Renoué des oiseaux	<i>Polygonum aviculare</i> L.	Polygonaceae	partie aérienne fleurie a	
454	Renoué des teinturiers	<i>Persicaria tinctoria</i> (Ait.) H. Gross	Polygonaceae	racine a	
455	Rhaponict Rhubarbe des jardins	<i>Rheum rhabarbarum</i> L., <i>R. x hybridum</i> Murray	Polygonaceae	partie souterraine a	
456	Rhubarbe des jardins Voir Rhaponict				
457	Rhubarbe Rhubarbe de Chine	<i>Rheum officinale</i> Baill., <i>R. palmatum</i> L.	Polygonaceae	partie souterraine a, b	
458	Romatari	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
459	Ronce	<i>Rubus sp.</i>	Rosaceae	feuille a	
460	Rose Itimière Passerose	<i>Rosa rosea</i> L. (= <i>Althaea rosea</i> L.)	Rosaceae	fleur a	
461	Rosier à roses pâles	<i>Rosa centifolia</i> L.	Rosaceae	bouton floral a, pétale a	
462	Rosier de Damas	<i>Rosa damascena</i> Mill.	Rosaceae	bouton floral a, pétale a	
463	Rosier de Provins Rosier à roses rouges	<i>Rosa gallica</i> L.	Rosaceae	bouton floral a, pétale a	
464	Rosier sauvage Voir Eglantier				
465	Rue fétide	<i>Ruta graveolens</i> L.	Rutaceae	partie aérienne fleurie a	tous organes
466	Sabal Palmier de Floride	<i>Serebia ripens</i> (W.B. Bartram) Small. (= <i>Sabal serulata</i> (Michx.) T. Nutt. ex Schultes et Schultes)	Arecaceae	fruit a	
467	Safran	<i>Crocus sativus</i> L.	Iridaceae	stigmate a	
468	Salicaire Lysimaque pourpre	<i>Lythrum salicaria</i> L.	Lythraceae	sommité fleurie a	
469	Salsapareille du Honduras	<i>Smilax sarsaparilla</i> L. (= <i>S. ornata</i> Hook. f.)	Liliaceae	racine a	
470	Salsapareille du Mexique Salsapareille de Vera Cruz	<i>Smilax aristolochifolia</i> Mill. (= <i>S. medica</i> Schldl. et Cham.)	Liliaceae	racine a	
471	Sambucus canadensis Siyo	<i>Sambucus canadensis</i> L.	Caprifoliaceae	fleur a, fruit a	
472	Sanquisorbe (grande)	<i>Sanquisorba officinalis</i> L.	Rosaceae	partie souterraine a, b	
473	Santoline Aurone femelle	<i>Santolina chamaecyparissus</i> L.	Asteraceae	feuille a, sommité fleurie a	
474	Sapin argenté	<i>Abies alba</i> Mill. (= <i>A. pectinata</i> DC.)	Abietaceae	bourgeon a, terébinthine dite « d'Alsace » a, terébinthine dite « des Vosges » a	
475	Saponaire	<i>Saponaria officinalis</i> L.	Caryophyllaceae	partie aérienne a, partie souterraine a	
476	Sarriette des jardins	<i>Satureja hortensis</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
477	Sarriette des montagnes	<i>Satureia montana</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
478	Sauge d'Espagne	<i>Salvia leucandifolia</i> Vahl	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
479	Sauge officinale Sauge	<i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille a	
480	Sauge sclérée Sclérée Toute-bonne	<i>Salvia sclarea</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
481	Sauge trilobée	<i>Salvia frutescens</i> Mill. (= <i>S. triloba</i> L.)	Lamiaceae	feuille a	
482	Sauze	<i>Salix sp.</i>	Salicaceae	écorce de tige a, feuille a	
483	Scammonée d'Alep Scammonée de Syrie	<i>Convolvulus scammonia</i> L.	Convolvulaceae	racine a, résine a	tous organes
484	Scammonée de Syrie Voir Scammonée d'Alep				
485	Scammonée du Mexique Jalap tusiforme	<i>Ipomoea orizabensis</i> (Pelléram) Ledeb. Ex Steud.	Convolvulaceae	racine a, résine a	tous organes
486	Schisandra de Chine	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Bail.	Magnoliaceae	fruit b	
487	Scille	<i>Scilla maritima</i> (L.) Steud. (= <i>Urginea scilla</i> Steinh.) (= <i>U. maritima</i> (L.) Baker)	Liliaceae	bulbe a	tous organes
488	Sclérée Voir Sauge sclérée				
489	Scoparia dulcis Balai doux	<i>Scoparia dulcis</i> L.	Scrophulariaceae	plante entière a	
490	Scrofulaire aquatique	<i>Scrophularia auriculata</i> L. (= <i>S. aquatica</i> auct. non L.)	Scrophulariaceae	racine a, sommité fleurie a	
491	Scrofulaire roussie	<i>Scrophularia nodosa</i> L.	Scrophulariaceae	racine a, sommité fleurie a	
492	Scutellaire	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georg.	Labiaceae	racine b	
493	Secamone volubilis Liane d'olive	<i>Secamone volubilis</i> (Lam.) Marais	Apocynaceae	feuille a	
494	Seigle	<i>Secale cereale</i> L.	Poaceae	fruit a, son a	
495	Semen contra	<i>Artemisia cina</i> Benth. ex Poljakov	Asteraceae	capitule non épanoui a	
496	Séné d'Alexandrie ou de Khartoum	<i>Cassia semina</i> L. (= <i>C. acutifolia</i> (Delle) Batka) (= <i>Senna alexandrina</i> Mill.)	Fabaceae	foliole a, b, fruit a, b	
497	Séné de Provence Voir Globulaire purgative				

Pharmacognosie Générale – Liste A des Plantes médicinales « utilisées traditionnellement ... »

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE	PARTIES TOXIQUES DE LA PLANTE
498	Séné de Tinnevely ou de l'Inde	<i>Cassia angustifolia</i> (Vahl) Bafka	Fabaceae	feuille a, b, fruit a, b	
499	Senna bicapsularis Soumaké	<i>Senna bicapsularis</i> (L.) Roxb.	Fabaceae	feuille *, a	
500	Senna occidentalis Café zeb pian Digo café	<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link.	Fabaceae	feuille *, a	graine, partie aérienne, fleur, racine
501	Serpolet Thym serpolet	<i>Thymus serpyllum</i> L. sensu lato	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
502	Sigesbeckia orientalis Colle-colle Guéril-vite	<i>Sigesbeckia orientalis</i> L.	Asteraceae	partie aérienne *, a	
503	Simarouba amer	<i>Simarouba amara</i> Aubl.	Simaroubaceae	écorce de racine a	
504	Simarouba oléuca	<i>Simarouba oléuca</i> DC.	Simaroubaceae	partie aérienne fraîche ou sèche *, a	
505	Simomenium acutum	<i>Simomenium acutum</i> (Thunb.) Rahd. et Wit.	Mimosaceae	tige b	
506	Siparunaganensis Vanéré	<i>Siparuna guianensis</i> Aubl.	Siparunaceae	feuille *, a	
507	Solidage	<i>Solidago oligantha</i> Ait., <i>S. canadensis</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie a	
508	Solidage verge-d'or Verge d'or	<i>Solidago virgaurea</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie a	
509	Sophora japonica	<i>Sophora japonica</i> L.	Fabaceae	bouton floral b	
510	Souci Souci des jardins	<i>Calendula officinalis</i> L.	Asteraceae	capitule a, fleur a	
511	Stachytarpheta jamaïcensis Verveine queue de rat	<i>Stachytarpheta jamaïcensis</i> (L.) Vahl	Verbenaceae	feuille a	
512	Sterculia Gomme Karaya Gomme M'Bep Gomme de Sterculia	<i>Sterculia urens</i> Roxb., <i>S. tomentosa</i> Guill. et Perr.	Sterculiaceae	exsudation gommeuse = gomme de Sterculia a, gomme Karaya a, gomme M'Bep a	
513	Stramoine Voir Datura				
514	Struchium sparganophorum Oreille à mouton	<i>Struchium sparganophorum</i> (L.) Kuntze (= <i>Ethulia sparganophora</i> L.) (= <i>Ethulia struchium</i> Sw.) (= <i>Sparganophorus africanus</i> (P. Beauv.) Steud.)	Asteraceae	feuille *, a	
515	Stryax	<i>Stryax orientalis</i> L.	Stryacaceae	baume a	
516	Stryax benjoin Voir Benjoin de Sumatra				
517	Stryax liquide	<i>Liquidambar orientalis</i> Mill., <i>L. styraciflua</i> L.	Hamamelidaceae	baume a	
518	Sureau noir	<i>Sambucus nigra</i> L.	Caprifoliaceae	fleur a, fruit a	
519	Syzygium cumini Jambion Jambelouge	<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	Myrtaceae	graine de fruit mûr a	
520	Tamarinier de l'Inde	<i>Tamarindus indica</i> L.	Fabaceae	pulpe de fruit a	
521	Tenne-lawaq	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb.	Zingiberaceae	rhizome a	
522	Thé de Java Voir Orthosiphon				
523	Thé du Mexique Voir Chénopode vermifuge				
524	Thé du Paraguay Voir Maté				
525	Théier Thé	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (= <i>C. thea</i> Link.) (= <i>Thea sinensis</i> (L.) Kuntze)	Theaceae	feuille a	
526	Thespesia populnea Catalpa	<i>Thespesia populnea</i> (L.) Sol. ex. Combs	Malvaceae	feuille a, fruit *, a	
527	Thiapi Voir Bourse à pasteur				
528	Thuja Cèdre blanc	<i>Thuja occidentalis</i> L.	Cupressaceae	rambeau a	tous organes
529	Thym	<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zysis</i> L.	Lamiaceae	feuille a, sommité fleurie a	
530	Thym serpolet Voir Serpolet				
531	Tilia baccata Zerib carême	<i>Tilia baccata</i> (L.) Pruski	Asteraceae	feuille, fleur a	
532	Tilleul	<i>Tilia platyphyllos</i> Scop., <i>T. cordata</i> Mill. (= <i>T. ulmifolia</i> Scop.) (= <i>T. parvifolia</i> Ehrh. ex Hoffm.) (= <i>T. sylvestris</i> Desf.), <i>T. x vulgaris</i> Heyne ou mélanges	Tiliaceae	aubier a, inflorescence a	
533	Tormentille Voir Potentille				
534	Toute-bonne Voir Sauge sclérée				
535	Tradescantia spathacea	<i>Tradescantia spathacea</i> Sw.	Commelinaceae	feuille fraîche a	
536	Tréfle d'eau Voir Ményanthe				
537	Turraea thouarsiana Bois de quivi Petit quivi Bois de café marron	<i>Turraea thouarsiana</i> (Baill.) Cavaco & Kerauden (= <i>Gilbertia heterophylla</i> (Cav.) J.F. Gmel.) (= <i>Olex Thouarsiana</i> Baill.), (= <i>Turraea casimiriiana</i> Harms.)	Meliaceae	tige feuillée *, a	
538	TussilagePâtes d'âne	<i>Tussilago farfara</i> L.	Asteraceae	capitule a	tous organes
539	Twa tass	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Br.	Verbenaceae	feuille a	
540	Ulmairé Voir Reine des prés				
541	Uncaria quiensisRadix Guadeloupe Piquant Guadeloupe	<i>Uncaria quiensis</i> (Aubl.) J.F. Gmel	Rubiaceae	feuille, tige a	
542	Uncaria tomentosa Griffes de chat	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. et Schult.) DC	Rubiaceae	écorce de tige a	
543	Uva-ursi Voir Busserote				
544	Valériane Herbe aux chats	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerianaceae	partie souterraine a	
545	Varronia curassavica Montjoli	<i>Varronia curassavica</i> Jacq. (= <i>Cordia curassavica</i> Jacq.) (= <i>Cordia verbenacea</i> DC.)	Boraginaceae	feuille a, partie aérienne a	
546	Vélar Voir Erysimum				
547	Vepris lanceolata Patte poule	<i>Vepris lanceolata</i> (Lam.) G. Don.	Rutaceae	feuille *, a	
548	Verge d'or Voir Solidage verge-d'or				
549	Vergerette du Canada Eriéron Vergerolle	<i>Conyza canadensis</i> (L.) Cronq. (= <i>Eriéron canadensis</i> L.)	Asteraceae	partie aérienne a	
550	Vergerolle Voir Vergerette du Canada				
551	Véronique mâle	<i>Veronica officinalis</i> L.	Scrophulariaceae	sommité fleurie a	
552	Verveine odorante	<i>Aloysia citrodora</i> Palau (= <i>Aloysia triphylla</i> (L'Hér.) Kuntze) (= <i>Lippia citrodora</i> Kunth.) (= <i>Verbena triphylla</i> L'Hér.)	Verbenaceae	feuille a	
553	Verveine officinale	<i>Verbena officinalis</i> L.	Verbenaceae	partie aérienne a, b	
554	Viburnum	<i>Viburnum prunifolium</i> L.	Caprifoliaceae	écorce de tige a	
555	Vigne rouge	<i>Vitis vulpina</i> L.	Vitaceae	feuille a	
556	Violette	<i>Viola calcarata</i> L., <i>V. lutea</i> Huds., <i>V. odorata</i> L.	Violaceae	fleur a	
557	Violette tricolore Voir Pensée sauvage				
558	Vomiquier	<i>Strychnos nux vomica</i> L.	Loganiaceae	graine dite « noix vomique » a	tous organes
559	Zanthoxylum bungeanum Poivre de Sichuan	<i>Zanthoxylum bungeanum</i> Maxim.	Rutaceae	péricarpe b	



Liste B Des Plantes Médicinales (janvier 2019) dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu

Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu portant la mention « Pharmacopée française janvier 2019 » qui remplace le texte Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu portant la mention « Pharmacopée française janvier 2017 », est fixée au 1^{er} janvier 2019. Ces textes de la onzième édition de la Pharmacopée française sont disponibles sur le site internet® de l'ANSM. (additif n°116 à la Pharmacopée Française du 6 décembre 2018).

LISTE B DES PLANTES MÉDICINALES

UTILISÉES TRADITIONNELLEMENT EN L'ETAT OU SOUS FORME DE PREPARATION DONT LES EFFETS
INDÉSIRABLES POTENTIELS SONT SUPÉRIEURS AU BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE ATTENDU

Pharmacopée française janvier 2019

Cette liste B correspond à « la liste publiée au chapitre IV.7.B de la Pharmacopée française », mentionnée à l'article D. 4211-12 du Code de la Santé Publique.

Elle compte **207 entrées**, correspondant à **153 plantes différentes**.

- a -usage en médecine traditionnelle européenne et outre-mer
- b -usage en médecine traditionnelle chinoise
- c usage en médecine traditionnelle ayurvédique

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacognosie Générale – Liste B des Plantes médicinales au rapport « bénéfique/risque » négatif

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE
1	Aconits, notamment Aconit napel Aconit à grandes fleurs Aconit anthere Aconit salutifère Aconit féroce	<i>Aconitum</i> sp., notamment <i>Aconitum napellus</i> L. <i>Aconitum variegatum</i> L. (= <i>A. cammarum</i> L.) <i>Aconitum anthora</i> L. <i>Aconitum ferox</i> Wall	Ranunculaceae	partie souterraine a
2	Acorus	<i>Acorus</i> sp., notamment <i>Acorus calamus</i> L. sauf A. c. var. <i>americanus</i> <i>Acorus tatarinowii</i> Schott, <i>Acorus gramineus</i> Sol. ex Aiton	Acoraceae	rhizome a, b
3	Actée en épi Herbe de Saint-Christophe	<i>Actaea spicata</i> L.	Ranunculaceae	partie souterraine a
4	Akebia	<i>Akebia quinata</i> (Houtt.) Decne, <i>Akebia trifoliata</i> (Thunb.) Koidz	Lardizabalaceae	tige b
5	Amandier amer	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D.A. Webb var. <i>amara</i> (DC.) Buckheim	Rosaceae	graine a
6	Ancolie vulgaire	<i>Aquilegia vulgaris</i> L.	Ranunculaceae	partie aérienne a
7	Andrographis paniculata	<i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.) Nees (= <i>Justicia latebrosa</i> Russ.), (= <i>Justicia paniculata</i> Burm. f.), (= <i>Justicia stricta</i> Lam. ex Steud)	Acanthaceae	partie aérienne b
8	Anémone des bois Anémone Sylvie Sylvie	<i>Anemone nemorosa</i> L.	Ranunculaceae	fleur a, fruit a
9	Araroba	<i>Andira araroba</i> Aguiar.	Fabaceae	sécrétion naturelle : araroba a
10	Argemone mexicana	<i>Argemone mexicana</i> L. (= <i>A. spinosa</i> Moench)	Papaveraceae	racine a
11	Aristolochie	<i>Aristolochia clematitis</i> L.	Aristolochiaceae	feuille a
12	Arthanite Voir Cyclamen d'Europe			
13	Arums, notamment Gouet serpenteaire Serpenteaire commune Gouet Pied de veau	<i>Arum</i> sp., notamment <i>Dracunculus vulgaris</i> Schott (= <i>Arum dracunculoides</i> L.) <i>Arum maculatum</i> L. (= <i>A. vulgare</i> Lam.)	Araceae	partie souterraine a
14	Asaret d'Europe	<i>Asarum europaeum</i> L.	Aristolochiaceae	feuille a, partie souterraine a
15	Asclépiade Dompte-venin	<i>Vincetoxicum hirundinaria</i> Medik. (= <i>V. officinale</i> Moench), (= <i>Asclepias vincetoxicum</i> L.)	Asclepiadaceae	partie souterraine a
16	Atractylodes lancea	<i>Atractylodes lancea</i> (Thunb.) D.C. (= <i>Atractylodes chinensis</i> (Bunge)) Koidz.	Asteraceae	rhizome b
17	Atractylodes macrocephala	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	Asteraceae	rhizome b
18	Aucklandia	<i>Saussurea costus</i> (Falc.) Lipsch. (= <i>Saussurea lappa</i> C.B. Clarke) (= <i>Aucklandia lappa</i> Decne.) (= <i>Aucklandia costus</i> Falc.)	Asteraceae	racine b
19	Badianier sauf Badianier de Chine	<i>Illicium</i> sp. sauf <i>Illicium verum</i> Hook. f.	Illiciaceae	fruit = badiane a
20	Belamcanda chinensis Iris tigré	<i>Iris domestica</i> (L.) Goldblatt et Mabb. (= <i>Belamcanda chinensis</i> (L.) D.C.)	Iridaceae	rhizome b
21	Berce Berce (grande)	<i>Heracleum sphondylium</i> L.	Apiaceae	partie souterraine a
22	Bois de couleuvre	<i>Strychnos colubrina</i> L.	Loganiaceae	bois a
23	Brucée antidysentérique	<i>Brucea antidysenterica</i> Lam.	Simaroubaceae	écorce a
24	Bryone Couleuvre	<i>Bryonia cretica</i> L. ssp. <i>dioica</i> (Jacq.) Tutin	Cucurbitaceae	partie souterraine a
25	Buglosse	<i>Anchusa officinalis</i> L., <i>A. italica</i> Retz	Boraginaceae	feuille a, fleur a
26	Buis	<i>Buxus sempervirens</i> L.	Buxaceae	feuille a
27	Bupleurum	<i>Bupleurum chinense</i> D.C. <i>Bupleurum scorzonifolium</i> Willd.	Apiaceae	racine b
28	Cascarille officinale	<i>Croton eluteria</i> (L.) W. Wright.	Euphorbiaceae	écorce a
29	Cèdre rouge Thuya	<i>Thuja plicata</i> Donn ex D. Don	Cupressaceae	bois a
30	Cerisier mahaleb	<i>Prunus mahaleb</i> L. (= <i>Cerasus mahaleb</i> (L.) Mill.)	Rosaceae	graine a
31	Cerisier putier	<i>Prunus padus</i> L. (= <i>Cerasus padus</i> (L.) DC.)	Rosaceae	écorce a
32	Cévadille Sévadille	<i>Schoenocaulon officinale</i> A. Gray	Liliaceae	fruit a, graine a
33	Chèvrefeuilles	<i>Lonicera</i> sp.	Caprifoliaceae	fleur a
34	Ciguë (grande) Ciguë officinale	<i>Conium maculatum</i> L.	Apiaceae	fruit a
35	Ciguë (petite) Ciguë fétide	<i>Aethusa cynapium</i> L.	Apiaceae	feuille a
36	Ciguë aquatique voir Ciguë vireuse			
37	Ciguë d'eau voir Ciguë vireuse			
38	Ciguë fétide voir Ciguë (petite)			
39	Ciguë officinale voir Ciguë (grande)			
40	Ciguë vireuse Ciguë aquatique Ciguë d'eau	<i>Cicuta virosa</i> L.	Apiaceae	partie aérienne a
41	Cissampelos pareira	<i>Cissampelos pareira</i> L.	Menispermaceae	feuille a
42	Clematis armandii	<i>Clematis armandii</i> Franch	Ranunculaceae	tige b
43	Clématite des haies Herbe aux gueux Vigne blanche	<i>Clematis vitalba</i> L.	Ranunculaceae	feuille a
44	Cocaier	<i>Erythroxylum coca</i> Lam. et variétés	Linaceae	feuille = coca a
45	Cocillana	<i>Guarea rusbyi</i> (Britt.) Rusby	Meliaceae	écorce de tige a
46	Colchique d'Illyrie Hermodacte	<i>Colchicum variegatum</i> L.	Liliaceae	tous organes a
47	Colombo	<i>Jateorrhiza palmata</i> (Lam.) Miers. (= <i>Chasmanthera palmata</i> Baill.)	Menispermaceae	racine a
48	Coloquinte	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad.	Cucurbitaceae	fruit a
49	Coptis	<i>Coptis chinensis</i> Franch., <i>Coptis deltoidea</i> C.Y. Cheng et Hsiao. <i>Coptis teeta</i> Wall.	Ranunculaceae	rhizome b
50	Couleuvre voir Bryone			
51	Cropal voir Laurose antidysentérique			
52	Crotons, notamment Croton cathartique Graine de Tilly Croton porte-laque	<i>Croton</i> sp., notamment <i>Croton tiglium</i> L. <i>Croton lacciferus</i> L.	Euphorbiaceae	graine a, écorce a, feuille a
53	Curares	<i>Chondrodendron tomentosum</i> Ruiz et Pav., <i>Curarea toxicifera</i> (Wedd.) Barneby et Krukoff, <i>Strychnos toxifera</i> R. H. Schomb., <i>S. castelnaeana</i> Wedd., <i>S. letalis</i> Barb.	Menispermaceae Loganiaceae	extrait a
54	Curcas Pignon d'Inde	<i>Jatropha curcas</i> L.	Euphorbiaceae	feuille a, graine a
55	Cuscute (grande) d'Europe	<i>Cuscuta europaea</i> L.	Convolvulaceae	partie aérienne a
56	Cuscute épithym voir Épithym			
57	Cyclamen d'Europe Arthanite Pain de pourceau	<i>Cyclamen purpurascens</i> Mill. (= <i>C. europaeum</i> auct.)	Primulaceae	partie souterraine a
58	Cynoglosse	<i>Cynoglossum officinale</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne a
59	Daphnés, notamment Daphné bois-gentil Mézéron Garou Sainbois Daphné lauréole Lauréole commune	<i>Daphne</i> sp., notamment <i>Daphne mezereum</i> L. <i>Daphne gnidium</i> L. <i>Daphne laureola</i> L.	Thymeleaceae	écorce a, fruit a
60	Daturas sauf stramoine	<i>Datura</i> sp. sauf <i>D. stramonium</i> L.	Solanaceae	feuille a
61	Dauphinelle des blés voir Pied d'alouette			
62	Digitales sauf Digitale pourprée	<i>Digitalis</i> sp. sauf <i>Digitalis purpurea</i> L.	Scrophulariaceae	feuille a
63	Dompte-venin voir Asclépiade			
64	Eleutherine bulbosa L'envers Envers rouge	<i>Eleutherine bulbosa</i> (Miller) Urb. (= <i>Eleutherine americana</i> (Aubl.) Merr. ex K. Heyne.)	Iridaceae	bulbe a
65	Ellébore blanc Hellébore blanc Varaire Vératre	<i>Veratrum album</i> L.	Liliaceae	partie souterraine a
66	Ephedras Mahuang	<i>Ephedra</i> sp., notamment <i>Ephedra sinica</i> Stapf. <i>Ephedra intermedia</i> Schrenk et C.A.Mey. <i>Ephedra equisetina</i> Bunge	Ephedraceae	tige a, b
67	Épithym Cuscute épithym	<i>Cuscuta epithymum</i> (L.) L.	Convolvulaceae	partie aérienne a
68	Ergot de seigle	<i>Claviceps purpurea</i> (Fries) Tuslane	Hypocreaceae	scélérote a
69	Eucommia	<i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.	Eucommiaceae	écorce b
70	Eupatorium fortunei	<i>Eupatorium fortunei</i> Turcz. (= <i>Eupatorium caespitosum</i> Migo), (= <i>Eupatorium stoehadosmum</i> Hance)	Asteraceae	partie aérienne b
71	Euphorbes sauf E. hirta	<i>Euphorbia</i> sp. sauf <i>E. hirta</i> L.	Euphorbiaceae	plante entière a
72	Evodia	<i>Tetradium ruticarpum</i> (A. Juss.) T. G. Hartley (= <i>Evodia ruticarpa</i> (A. Juss.) Hook. f. & Thomson)	Rutaceae	fruit b
73	Évonymus Voir Fusain noir pourpré			

Pharmacognosie Générale – Liste B des Plantes médicinales au rapport « bénéfique/risque » négatif

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE
74	Fallopia multiflora Polygonum multiflorum	<i>Fallopia multiflora</i> (Thumb.) Haraldson (= <i>Polygonum multiflorum</i> Thumb.)	Polygonaceae	tige b, partie souterraine b
75	Fève de Calabar	<i>Physostigma venenosum</i> Balf.	Fabaceae	graine a
76	Fève de Saint-Ignace	<i>Strychnos ignatii</i> Berg.	Loganiaceae	graine a
77	Fougère aigle	<i>Pteridium aquilinum</i> (L.) Kuhn (= <i>Pteris aquilina</i> L.)	Hypolepidaceae	partie souterraine a
78	Fougère mâle	<i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott (= <i>Aspidium filix-mas</i> (L.) Sw.)	Aspidiaceae	partie souterraine a
79	Fusain d'Europe	<i>Euonymus europaeus</i> L.	Celastraceae	fruit a
80	Fusain noir pourpré Evonymus	<i>Euonymus atropurpureus</i> Jacq.	Celastraceae	écorce de racine a
81	Garou Voir Daphnés			
82	Geissospermum laeve Maria congo	<i>Geissospermum laeve</i> (Thunb.) Miers (= <i>Tabernaemontana laevis</i> Vell.)	Apocynaceae	écorce a
83	Genêt d'Espagne	<i>Spartium junceum</i> L.	Fabaceae	sommité fleurie a, fleur a
84	Genêt purgatif	<i>Cytisus balansae</i> (Boiss.) Ball (= <i>C. purgans</i> (L.) Spach.) (= <i>Genista purgans</i> L.)	Fabaceae	fleur a
85	Genévrier savinier Sabine	<i>Juniperus sabina</i> L.	Cupressaceae	tige feuillée a
86	Germandrées, notamment Germandrée maritime Marum Germandrée petit-chêne Germandrée sauvage Germandrée des bois Scorodaine Germandrée tomenteuse	<i>Teucrium</i> sp., notamment <i>Teucrium marum</i> L. <i>Teucrium chamaedrys</i> L. <i>Teucrium scorodonia</i> L. <i>Teucrium polium</i> L.	Lamiaceae	sommité fleurie a
87	Gomme gutte Guttier vrai	<i>Garcinia hamburyi</i> Hook. f.	Clusiaceae	gomme-résine a
88	Gouet serpente Voir Arum			
89	Gouet voir Arum			
90	Graine de Tilly Voir Crotons			
91	Gratiolle Herbe à pauvre homme	<i>Gratiola officinalis</i> L.	Scrophulariaceae	partie aérienne fleurie a
92	Grémil Herbe aux perles	<i>Lithospermum officinale</i> L.	Boraginaceae	graine a
93	Gui	<i>Viscum album</i> L.	Loranthaceae	feuille a
94	Guttier vrai Voir Gomme gutte			
95	Hannebane Voir Jusquiame blanche			
96	Héliotrope Herbe aux verrues	<i>Heliotropium europaeum</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne a
97	Hellébore blanc Voir Ellébore blanc			
98	Hellébore	<i>Helleborus</i> sp.	Ranunculaceae	partie souterraine a
99	Herbe à la Brinbilliers Voir Spigélie anthelminthique			
100	Herbe à pauvre homme Voir Gratiolle			
101	Herbe aux gueux Voir Clématite des haies			
102	Herbe aux perles Voir Grémil			
103	Herbe aux poux Voir Staphysaigre			
104	Herbe aux verrues Voir Héliotrope			
105	Herbe de Saint-Christophe Voir Actée en épi			
106	Herbe de Saint-Jacques Voir Seneçon			
107	Hermodacte Voir Colchique d'Illyrie			
108	Hièble Sureau-hièble	<i>Sambucus ebulus</i> L.	Caprifoliaceae	fruit a
109	Houttuynia cordata	<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Saururaceae	partie aérienne b
110	If	<i>Taxus baccata</i> L.	Taxaceae	feuille a
111	Ipécacuanha strié Psychotrie vomitive	<i>Psychotria emetica</i> L. f.	Rubiaceae	racine a
112	Iris	<i>Iris</i> sp.	Iridaceae	rhizome a
113	Jacobée Voir Seneçon			
114	Jalap tubéreux	<i>Exogonium purga</i> (Wender.) Benth. (= <i>E. purga</i> Lindl.) (= <i>Ipomoea purga</i> (Wender.) Hayne)	Convolvulaceae	racine a, résine a
115	Jusquiame blanche	<i>Hyoscyamus albus</i> L.	Solanaceae	partie aérienne a
116	Justicia adhatoda Noyer des Indes	<i>Justicia adhatoda</i> L. (= <i>Adhatoda vasica</i> Ness)	Acanthaceae	feuille c
117	Kawa-kawa Kava	<i>Piper methysticum</i> Forst.	Piperaceae	partie souterraine a
118	Lantanie	<i>Lantana camara</i> L.	Verbenaceae	feuille a, fleur a, partie aérienne a
119	Lauréole commune Voir Daphnés			
120	Laurier rose	<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynaceae	feuille a
121	Laurier-cerise	<i>Prunus laurocerasus</i> L.	Rosaceae	feuille fraîche a
122	Laurose antidiarrhéique Cropol	<i>Wrightia zeylanica</i> R. Br. (= <i>Nerium antidiarrheticum</i> L.)	Apocynaceae	écorce a
123	Lin purgatif	<i>Linum catharticum</i> L.	Linaceae	graine a
124	Liseron des haies Liseron (grand)	<i>Calystegia sepium</i> (L.) R. Br. (= <i>Convolvulus sepium</i> L.)	Convolvulaceae	partie souterraine a
125	Liseron méchoacan	<i>Convolvulus mechoacana</i> Vitman	Convolvulaceae	partie souterraine a
126	Lycopus lucidus	<i>Lycopus lucidus</i> Turcz. ex Benth. (= <i>Lycopus lucidus</i> var. <i>hirtus</i> Regel)	Lamiaceae	partie aérienne b
127	Macfadyena unguis-cati Griffé chatte	<i>Macfadyena unguis-cati</i> (L.) A. H. Gentry	Bignoniaceae	feuille a, plante entière a
128	Mandragore officinale	<i>Mandragora officinarum</i> L. (= <i>M. autumnalis</i> Bertol.)	Solanaceae	partie souterraine a
129	Mahuang Voir Ephedra			
130	Marum Voir Germandrées			
131	Mercuriale annuelle	<i>Mercurialis annua</i> L.	Euphorbiaceae	feuille a, plante entière a
132	Mézéron Voir Daphnés			
133	Momordique balsamine Pomme de merveille	<i>Momordica balsamina</i> L.	Cucurbitaceae	fruit a
134	Mouron rouge	<i>Anagallis arvensis</i> L.	Primulaceae	plante entière a
135	Muguet	<i>Convallaria majalis</i> L.	Liliaceae	feuille a
136	Narcisses, notamment Narcisse des prés	<i>Narcissus</i> sp., notamment <i>Narcissus pseudonarcissus</i> L.	Amaryllidaceae	partie souterraine a
137	Nigelle des champs	<i>Nigella arvensis</i> L.	Ranunculaceae	graine a
138	Oenanthe safranée Phellandrie aquatique	<i>Oenanthe aquatica</i> (L.) Poir. (= <i>O. phellandrium</i> Lam.)	Apiaceae	partie souterraine a
139	Ochrosia borbonica Bois jaune	<i>Ochrosia borbonica</i> J. F. Gmel	Apocynaceae	feuille a, écorce a
140	Orcanette	<i>Alkanna tinctoria</i> Tausch (= <i>Anchusa tinctoria</i> L.)	Boraginaceae	racine a
141	Pain de pourreau Voir Cyclamen d'Europe			
142	Palma christi Voir Ricin			
143	Pervenche tropicale Pervenche de Madagascar Pervenche rose	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	Apocynaceae	feuille a (sauf usage cutané)
144	Pétasite	<i>Petasites hybridus</i> (L.) Gaertn., Meyer et Scherb. (= <i>P. officinalis</i> Moench)	Asteraceae	feuille a
145	Phellandrie aquatique Voir Oenanthe safranée			
146	Phytolaque	<i>Phytolacca americana</i> L. (= <i>P. decandra</i> L.)	Phytolaccaceae	fruit a
147	Picrorhiza kurroa	<i>Picrorhiza kurroa</i> Royle ex Berth. & P.K. Royle (= <i>P. scorophulariiflora</i> Pennel)	Scrophulariaceae	racine c, rhizome c
148	Pied d'alouette Dauphinelle des blés	<i>Consolida regalis</i> Gray (= <i>Delphinium consolida</i> L.)	Ranunculaceae	partie aérienne fleurie a
149	Pied de veau voir Arum			
150	Pignon d'Inde voir Curcas			
151	Piper auritum	<i>Piper auritum</i> Kunth	Piperaceae	feuille a
152	Podophylle	<i>Podophyllum peltatum</i> L.	Berberidaceae	résine a, rhizome a
153	Polygonum cuspidatum	<i>Reynoutria japonica</i> Houtt. (= <i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc.)	Polygonaceae	rhizome, racine b

Pharmacognosie Générale – Liste B des Plantes médicinales au rapport « bénéfique/risque » négatif

#	NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE
154	Polygonum multiflorum Voir Fallopia multiflora			
155	Polygonum orientale	<i>Persicaria orientalis</i> (L.) Spach. (= <i>Polygonum orientale</i> L.)	Polygonaceae	fruit b
156	Pomme de merveille voir Momordique balsamine			
157	Prêle d'hiver	<i>Equisetum hiemale</i> L.	Equisetaceae	partie aérienne a
158	Prêle des marais	<i>Equisetum palustre</i> L.	Equisetaceae	partie aérienne a
159	Psychotrie vomitive Voir Ipécacuanha strié			
160	Pythopetalum olacoides Bwa bandé Muirapuama	<i>Pythopetalum olacoides</i> Benth.	Olacaceae	racine a, écorce de tige a
161	Pulmonaire	<i>Pulmonaria officinalis</i> L., <i>Pulmonaria affinis</i> Jord.	Boraginaceae	feuille a
162	Renoncules	<i>Ranunculus</i> sp.	Ranunculaceae	plante entière a
163	Renouée des teinturiers	<i>Persicaria tinctoria</i> (Ait.) H. Gross	Polygonaceae	feuille b
164	Ricin Palma christi	<i>Ricinus communis</i> L.	Euphorbiaceae	graine a
165	Roure des corroyeurs Voir Sumac des corroyeurs			
166	Sabine Voir Genévrier savinier			
167	Sainbois Voir Daphnés			
168	Salvia miltiorrhiza	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge (= <i>S. pogonocalyx</i> Hance)	Lamiaceae	racine b., rhizome b
169	Sapote	<i>Pouteria Sapota</i> (Jacq.) H.E. Moore & Stearn	Sapotaceae	graine a
170	Sassafras	<i>Sassafras albidum</i> (Nutt.) Nees (= <i>Laurus sassafras</i> L.)	Lauraceae	bois de racine a
171	Sceau de Notre-Dame Voir Tamier			
172	Sceau de Salomon	<i>Polygonatum odoratum</i> (Mill.) Druce (= <i>P. vulgare</i> Desf.)	Liliaceae	rhizome a
173	Scille de l'Inde	<i>Drimia indica</i> (Roxb.) J.P. Jessap	Liliaceae	bulbe a
174	Scorodaine Voir Germandrées			
175	Senna occidentale Café zeb pian Digo café	<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link.	Fabaceae	partie aérienne a, racine a, fleur a, graine a
176	Sénéçons , notamment Sénéçon de Jacob Sénéçon de Saint-Jacques Herbe de Saint-Jacques Jacobée Sénéçon maritime Sénéçon commun	<i>Senecio</i> sp., notamment <i>Senecio jacobaea</i> L. <i>Cineraria maritima</i> L. (= <i>Senecio bicolor</i> (Willd.) Tod.) <i>Senecio vulgaris</i> L.	Asteraceae	partie aérienne a
177	Serpentaire commune Voir Arum			
178	Serratula coronata	<i>Serratula coronata</i> Pall.	Asteraceae	partie aérienne a
179	Sévadille Voir Cévadille			
180	Sophora flavescens	<i>Sophora flavescens</i> Aiton (= <i>Sophora angustifolia</i> Siebold & Zucc.)	Fabaceae	racine b
181	Sphagnetocola trilobata	<i>Sphagnetocola trilobata</i> (L.) Pruski (= <i>Weledia trilobata</i> (L.) Hitchc.)	Asteraceae	feuille, partie aérienne a
182	Spigélie anthelminthique Herbe à la Brinvilliers	<i>Spigelia anthelmia</i> L.	Loganiaceae	partie aérienne a
183	Spigélie du Maryland	<i>Spigelia marylandica</i> L.	Loganiaceae	partie aérienne a
184	Staphysaigre Herbe aux poux	<i>Delphinium staphisagria</i> L.	Ranunculaceae	graine a
185	Stéphania	<i>Stephania tetrandra</i> S. Moore	Menispermaceae	racine b
186	Strophanthus	<i>Strophanthus gratus</i> (Wall. et Hook.) Baill., <i>S. hispidus</i> DC., <i>S. kombe</i> Oliv.	Apocynaceae	graine a
187	Sumac des corroyeurs Roure des corroyeurs	<i>Rhus coriaria</i> L.	Anacardiaceae	feuille a
188	Sumac vénéneux	<i>Toxicodendron radicans</i> (L.) Kuntz.	Anacardiaceae	feuille a
189	Sureau-hièble Voir Hièble			
190	Sylvie Voir Anémone des bois			
191	Tamier Sceau de Notre-Dame Taminier	<i>Tamus communis</i> L.	Dioscoraceae	rhizome a
192	Taminier Voir Tamier			
193	Tanaisie	<i>Tanacetum vulgare</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie a
194	Thapsia	<i>Thapsia garganica</i> L.	Apiaceae	racine a, résine a
195	Thevetia peruviana	<i>Thevetia peruviana</i> (Pers.) K. Schum	Apocynaceae	partie aérienne a
196	Thuya Voir Cèdre rouge			
197	Tinospora crispa Liane amère	<i>Tinospora crispa</i> (L.) Hook. f. & Thomson	Ménispermaceae	feuille a, tige a
198	Turbith végétal	<i>Ipomoea turpethum</i> R. Br. (= <i>Operculina turpethum</i> (L.) Silva Manso)	Convolvulaceae	partie souterraine a
199	Turraea thouarsiana Bois de quivi Petit quivi Bois de café marron	<i>Turraea thouarsiana</i> (Baill.) Cavaco & Kerauden (= <i>Gilibertia heterophylla</i> (Cav.) J.F. Gmel.) (= <i>Olax Thouarsiana</i> Baill.), (= <i>Turraea casimiriana</i> Harms.)	Meliaceae	tige feuillée a
200	Uncaria rhynchophylla	<i>Uncaria rhynchophylla</i> (Miq.) Miq. ex Havil (= <i>Uncaria rhynchophylla</i> var. Kouteng T. Yamaz)	Rubiaceae	Rameau avec épines b
201	Varaire Voir Ellébore blanc			
202	Véatres Voir Ellébore blanc			
203	Véatres	<i>Veratrum</i> sp.	Liliaceae	partie souterraine a
204	Vigne blanche Voir Clématite des haies			
205	Violette émétique	<i>Ionidium ipecacuanha</i> Vent.	Violaceae	racine a
206	Vipérine commune	<i>Echium vulgare</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne a
207	Withania	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal (= <i>Physalis somnifera</i> L.)	Solanaceae	racine a

Sites Internet® d'intérêt :

(actualisés au 7 janvier 2019)

url du site de gnosie : <http://jpm2001.free.fr/gnosie/index.htm> :

site sur lequel sont disponibles les polycopiés du cours, des TP et des enseignements coordonnés, en couleurs et au format PDF, téléchargeables et imprimables (bcp de Mo !). Il y a aussi MOODLE® !!!

- <https://ansm.sante.fr/> : Le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Sur ce site figure, depuis le 2 juillet 2012, une mise à disposition de la **11^{ème} édition** de la Pharmacopée française dont il n'y a plus de version « papier » (<https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preambule-index>) !
- <https://pheur.edqm.eu/home> : Depuis 2007, existe un accès à la Pharmacopée européenne en ligne sur le site de la bibliothèque de UM (nécessité d'être dans le « DNS » pour y accéder). L'édition actuelle : la 10^{ème}, sans supplément (depuis le 1^{er} janvier 2020, mot de passe perso !).
- <https://www.acadpharm.org/> : le site de la Société de Pharmacie de Paris, devenue Académie nationale de Pharmacie (en 1949).
- <https://www.pharmacorama.com/> : Pharmacorama vous propose la liste des nouveaux médicaments classés par date de mise à disposition en France, avec des commentaires souvent éclairés sur leur impact réel, un blogue où l'auteur apporte des réponses d'un grand intérêt pour leurs usages ... !



Autres services Web sur la Santé

- <http://www.chu-rouen.fr/cismef/> : Un des serveurs sur la Santé en France (CHU-Rouen), fort bien fait et actualisé.
- <http://www.admi.net/jo/textes/ld.html> : Les textes du J.O. en ligne, relatifs à la santé.
- <https://www.legifrance.gouv.fr/> : 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)
- <https://www.orthomalin.com/ressources/annuaire/adm-aide-au-diagnostic-medical> : banque de données sur l'aide au diagnostic (Univ. Rennes 1) : véritable encyclopédie médicale constituée par des médecins à partir de données de la littérature spécialisée.
- <https://www.ema.europa.eu/en> : Le nouveau site Internet® de l'**European Medicines Agency** située à Londres. L'Agence Européenne du Médicament. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments (procédure centralisée).
- <https://www.fda.gov/> : L'Agence Américaine de l'Alimentation et du Médicament.
- <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/pharmacologie/medicaments-generiques.asp> : Une base de données sur les médicaments génériques : un répertoire et un moteur de recherche destinés à la communauté scientifique médicale francophone à partir d'internet®.
- <https://www.who.int/fr/> : Le serveur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS = WHO), avec notamment, « The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) », une collection de spécifications qualitatives sur les substances pharmaceutiques (ingrédients actifs et excipients), les méthodes générales d'analyse.
- <https://www.vidal.fr/Sommaires/Medicaments-A.htm> : 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.

- <https://evidal-vidal-fr.ezpum.biu-montpellier.fr> : Depuis 2007, vous avez accès en ligne au Vidal pro électronique (eVidal®).

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

- <https://www.caducee.net/> : Information sur la santé à l'intention des professionnels : Réseaux et Systèmes d'Information Santé au service des professionnels.
- <http://www.phi.asso.fr/> : Site de Pharmaciens Sans Frontière, devenu PHARMACIE HUMANITAIRE INTERNATIONALE le 4 août 2004, ... Vous pouvez partir !!!



- <http://www.ordre.pharmacien.fr/> : Site du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.
- <https://www.uness.fr/> : Université Numérique en Santé et Sport (UNESS)
- <https://www.uness.fr/composantes/unspf> : le site de l'Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophone.



Avec les données sur la Pharmacognosie à l'adresse :

- <http://www.unspf.fr/> .



campanule



ornithogale



lin

Pharmacognosie Spéciale



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



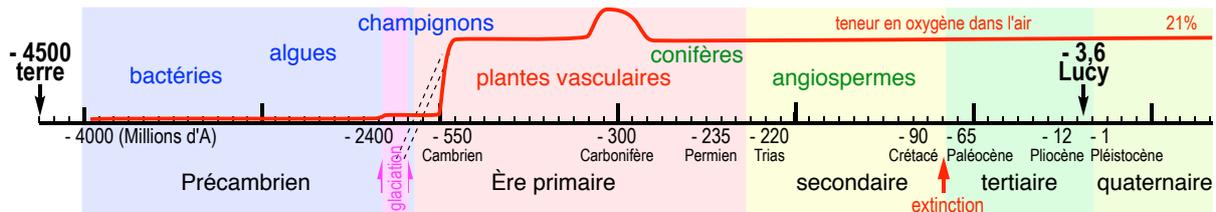
datura



arbousier

Les végétaux - Généralités

Les végétaux sont apparus bien avant les animaux. Les premières algues (algues bleues = « cyanobactéries ») unicellulaires, datent d'environ 3,5-2,7 milliards d'années (MdA). Ces premières formes de « vie » ont modifié la composition l'atmosphère en augmentant sa teneur en **dioxygène** (0,1%, env.), provoquant la première grande glaciation (huronique, de -2,4 à -2,1 MdA), par « combustion » du puissant gaz à effet de serre, le méthane ($\text{CH}_4 + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$).

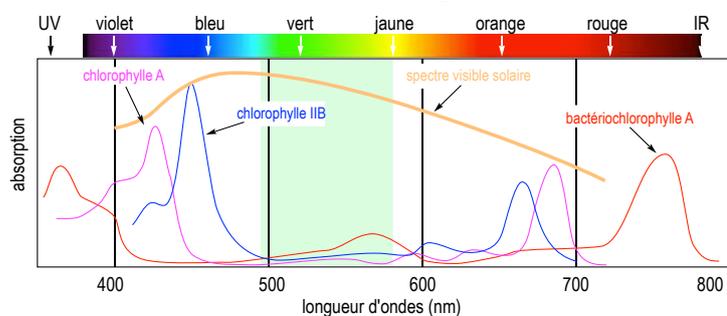


Frise du temps depuis la naissance de la terre (montrant l'apparition des espèces unicellulaires puis organisées, aquatiques, puis terrestres, et des 1^{ers} hommes)

Progressivement, les végétaux s'« organisent », en milieu aquatique, d'abord (**thallophytes**), puis sur la terre ferme (**champignons**) et, à l'ère primaire (-650M années), la teneur en oxygène atteint les proportions actuelles (21%), avec des passages à 30%, au Carbonifère... Les premières **plantes "vasculaires"** sont apparues avec les **gymnospermes** (plantes à graine nue). L'ère secondaire (-220 MA) est favorable à l'avènement des **angiospermes**, plantes à « graines dans un fruit » (voir leur classification, p. 33).

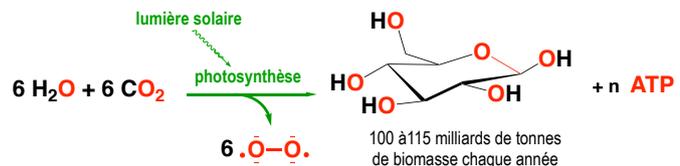
Plantes et photosynthèse

Les végétaux sont autotrophes (vis à vis du carbone et de l'énergie). Ils produisent leur propre énergie. Ils sont en effet, capables d'oxyder l'eau (H_2O) du sol et de "réduire" le dioxyde de carbone (CO_2) de l'atmosphère (= sorte de carbohydratation), grâce à l'énergie solaire, captée par leurs pigments photosynthétiques, les chlorophylles (A, B) + caroténoïdes. Ces pigments absorbent la majeure partie du spectre de la lumière blanche du soleil, sauf les longueurs d'ondes vertes, d'où la couleur verte de toutes les plantes chlorophylliennes. C'est la



spectres d'absorption des pigments **chlorophylliens** et spectre de la lumière solaire expliquant la couleur verte des végétaux qui en contiennent

C'est la **photosynthèse**. Elle s'accompagne d'une production de **dioxygène**, que l'on retrouve dans l'atmosphère terrestre : les plantes sont les « poumons » de la



terre. Bilan : les 130 téraW absorbés/an correspondent à la « synthèse » de 100 à 115 Md Tonnes de biomasse (amidon, cellulose)/an. La quantité d'énergie solaire ainsi captée chaque année par les plantes représente ± 6 fois l'énergie consommée par l'humanité toute entière. On estime que la cellulose (parois cellulaires végétales, fibres, ...) est le composé organique le plus abondant à la surface du globe.

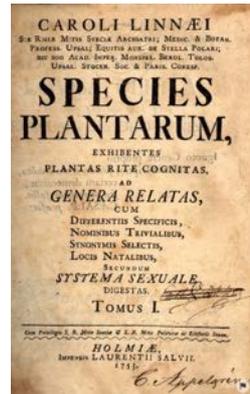
Plante (définition)

Les plantes sont des organismes autotrophes (photosynthétiques) qui constituent, avec les champignons et les animaux, l'un des 3 règnes des **eucaryotes** (présence d'un noyau). Le nombre de plantes différentes est estimé, en 2016, à plus de 400 000 (espèces décrites, mais près de 2 000 nouvelles sont découvertes chaque année !). Dans la grande majorité (369 000), ce sont des "plantes à fleur" (angiospermes). Ceci impose de les rassembler dans des groupes ("taxons") pour pouvoir bien les appréhender ! C'est l'objet de la botanique "systématique".

Plantes (classifications)

La classification systématique classique

La première véritable classification scientifique "classique" est due à Carl von Linné qui publie, en 1753, *Species Plantarum*. Les noms vernaculaires étant sources d'erreurs, de confusions, il définit sans équivoque l'identité de chaque plante en lui accordant un nom (en latin) de **genre** et d'**espèce** (classification binominale), suivi du nom (abrégié) de son parrain. Un genre réunit des espèces très proches du point de vue botanique, les principaux critères étant les organes reproducteurs, l'appareil végétatif, les grains de pollen, Les plantes de genres assez semblables, sont réunis en taxa supérieurs (hiérarchisées), qui sont dans l'ordre d'importance croissante : tribus ; familles ; ordres ; classes ; embranchements.



http://www.wikiwand.com/en/Species_Plantarum

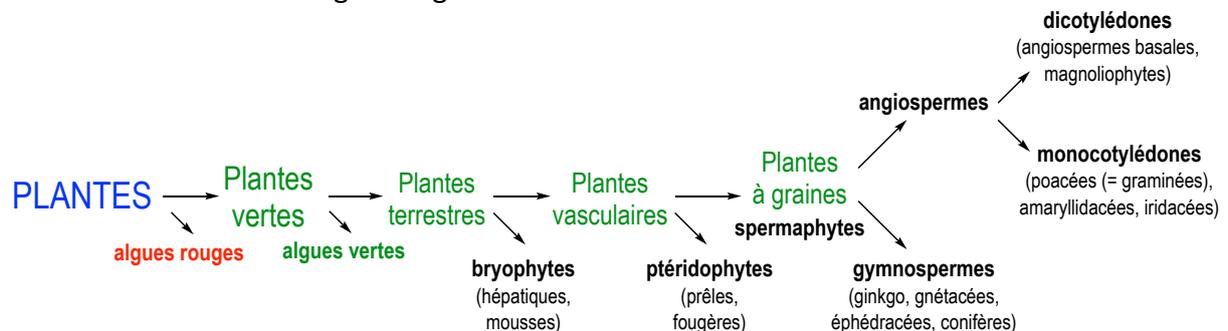
Ex. : la petite pervenche, ou Violette de serpent, Violette des sorciers, Pervenche mineure, Pucelage, Bergère, ... (noms vernaculaires), est ainsi dénommée : *Vinca minor*, L. Elle appartient à la famille des Apocynacées, de l'ordre des gentianales :

- Règne : *Plantae*
- Embranchement : *Magnoliophyta*
- Classe : *Magnoliopsida*
- Ordre : Gentianales
- Famille : *Apocynaceae*
- Genre : *Vinca*
- Espèce : *minor*



Vinca minor L.,
Apocynacées (fleur)

Cette classification distingue les grands taxa suivants :



L'embranchement des **angiospermes** (magnoliophytes) regroupe, en 312 familles, les plantes à fleurs (**dicotylédones** et **monocotylédones**), et donc les végétaux qui portent des fruits. **Angiospermes** signifiant « graine dans un récipient », dans un fruit, à la différence des **gymnospermes**, à "graine nue".

La classification phylogénétique (des angiospermes)

La classification APG (pour Angiosperms Phylogeny Group), ou classification phylogénétique, est une classification botanique des angiospermes, basée en grande partie sur l'analyse de **deux gènes chloroplastiques**, qui permet de relier dans un même « clade », tous les "descendants" d'un même "ancêtre" (monophylie). La première classification phylogénétique a été publiée en 1998, la deuxième (APG II), en 2003, et la troisième (APG III), en 2009. Cette nomenclature APG, la plus utilisée désormais, a introduit de profonds changements dans les « clades » par rapport à la classification linnéenne, pas seulement pour les genres et espèces, mais aussi, les familles. Par exemple, les genres de la famille des **Liliacées** sont répartis par l'APG en une dizaine de familles ; les **digitales** (anciennement, des **Scrophulariacées**) sont maintenant de la famille des **Plantaginacées** (avec les plantains !). Cette famille, qui ne comptait que 3 genres en classification classique, en rassemble maintenant plus d'une centaine, selon l'APG III.



Digitalis purpurea L., Plantaginacées (ex Scrophulariacées)



Plantago lanceolata L., Plantaginacées

Notes sur la classification botanique utilisée dans ce plan de cours

Dans cet ouvrage, c'est la classification phylogénétique du système **APG III** (Angiosperm Phylogeny Group classification éd. III), parue en **2009** (Botanical Journal of the Linnean Society, 2009, 161, 105–121. DOI: 10.1111/j.1095-8339.2009.00996.x), qui reste utilisée, même si une 4^{ème} édition, **APG IV** (acceptée en 2016), est parue dans "The Plant Book" (Mabberley), en 2017 (<http://www.mobot.org/mobot/research/apweb/>). Les auteurs, n'ont pas peur de remettre en question une science « historique », et prétendent que « ça le fera (*will do it!*) », même s'ils préviennent que « *Ni la phylogénie sans de bonnes connaissances morphologiques comparatives, ni la morphologie comparative sans une bonne phylogénie ne sont utiles* »... !

L'adoption de cette nomenclature "APG", me pose cependant, pour certaines plantes au moins (celles dont le taxon (genre et même parfois, famille) n'existe plus dans l'APG IV), mais aussi, pour toutes, le problème du nom de « l'auteur » de leur dénomination : ceux qui sont indiqués dans cet ouvrage correspondent aux noms des auteurs de la classification « linnéenne ». Ils sont pourtant obsolètes et auraient dû être remplacés par ceux de la nomenclature phylogénétique, mais malgré le manque de cohérence scientifique qui en résulte, ceci ne nous est pas paru réaliste car source de trop d'imprécisions ! Ainsi, l'ancienne nomenclature est présentée, chaque fois que nécessaire, entre parenthèses et à la suite, pour la famille précédée de « ex », et pour les noms de genre et d'espèces, par les synonymies (entre parenthèses, seul ou après « syn »).

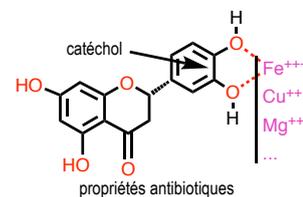
Plantes - Intérêts

Du fait de leur métabolisme particulier, les plantes sont capables de synthétiser des métabolites spécifiques qui les rendent intéressantes, voire, indispensables pour la santé humaine. En effet, une part considérable ($\geq 50\%$ chez les plantes ligneuses, notamment) de l'énergie, produite par photosynthèse, est consacrée à former, à partir des carbohydrates, des métabolites spécifiques (ex "secondaires") aromatiques (**aromagenèse**) \rightarrow "polyphénols", à l'origine de :

- leur **élévation** (lignine \rightarrow polymère 3D \rightarrow rigidité du bois de cœur (mort), et de l'aubier), et de
- leur **protection** (tanins : bactéricides, fongicides, virucides ; vitamines ; amino-acides aromatiques = essentiels).

Pour l'homme, ne serait-ce que pour ces métabolites "aromatiques", les plantes sont des aliments indispensables.

Également, les plantes sont les seuls êtres vivants (avec les champignons), capables de synthétiser les acides gras polyinsaturés ($\omega 3$ et 6) = ac. α - et γ -linoléiques (qui sont donc « essentiels »), voir p. 340.



Les domaines d'intérêt

Les plantes présentent un intérêt, notamment, dans les domaines (voir https://fr.wikipedia.org/wiki/Portail:Plantes_utiles) :

- agricole (vivrières, engrais verts, épuration des sols - Pr. Claude Grison, ...),
- alimentaire (humain : fruits, légumes, farine, mat. grasses, bière, vin, ... ; bétail : ensilage, fourrage, paille, tourteaux, ...),
- énergétique (diester, bioéthanol, ...),
- industriel (papier, caoutchouc, textile, bois d'œuvre, chimique, huiles essentielles, ...),
- **médical/pharmaceutique et cosmétique.**

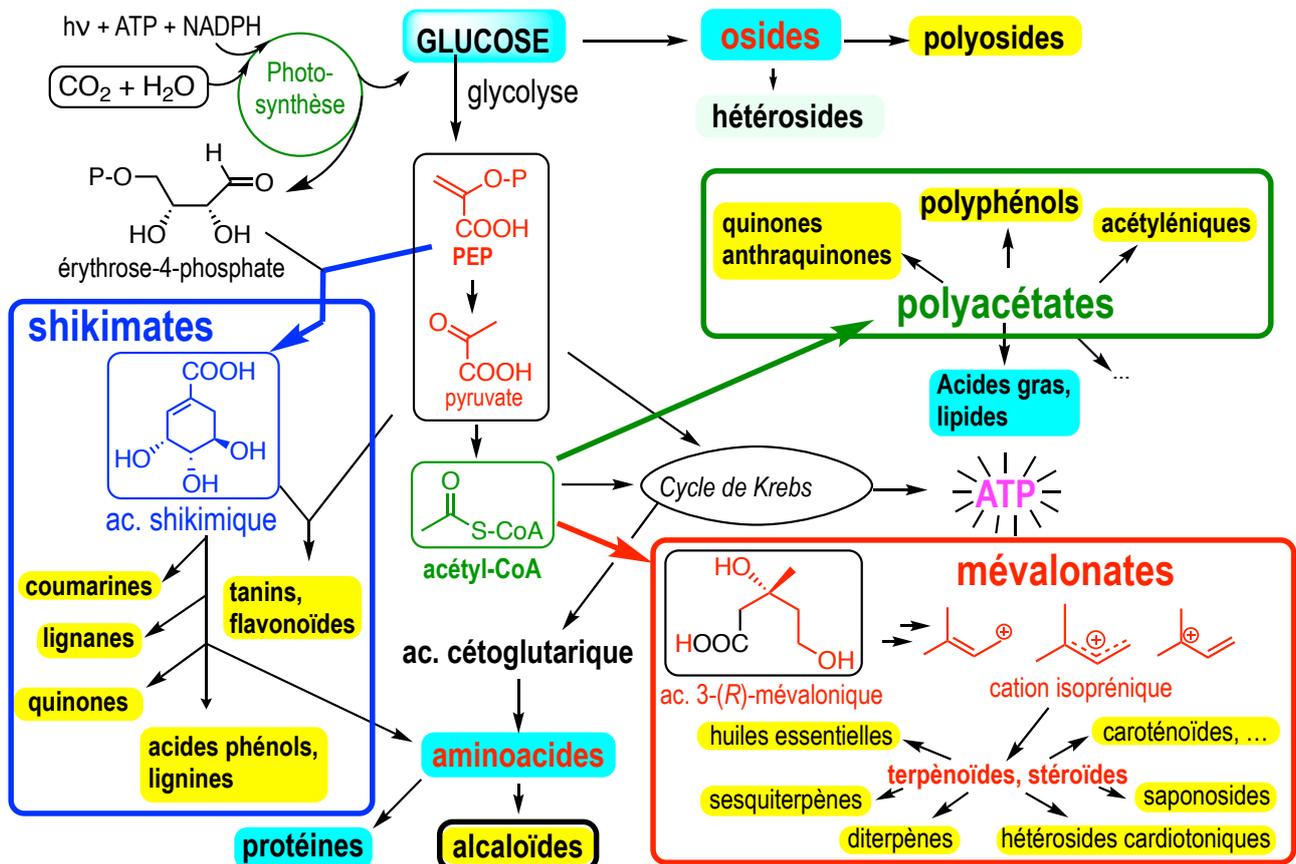
Les diverses catégories de SAM d'origine végétale (tableau synoptique)

Elles appartiennent aux :

- métabolites ^laires (glucides, lipides), ou des
- métabolites « spécifiques ».

Nous verrons, par ordre de complexité décroissante, les SAM qui sont majoritairement, des métabolites spécifiques (ex II^{aires}) :

- issus des **acides aminés** = **alcaloïdes** (tropaniques, isoquinoléiques, indoliques, quinoléiques) ;
- les phénéthylamines ; les bases xanthiques (caféine, théobromine, ...)
- issus des **acétates/polyacétates** du **shikimate** ou mixtes : **shikimates+acétates** = **polyphénols** (flavonoïdes, tanins, anthocyanosides, chalcones, ...)
- issus des **polyacétates** = **quinones** ;
- issus des **mévalonates** = **terpénoïdes** (huiles essentielles, sesquiterpènes, diterpènes, stéroïls, hét. cardiotoniques, triterpènes = saponosides), et nous terminerons par les :
- SAM métabolites ^laires (**glucides, lipides**).



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

Les voies de biosynthèse (transformation des « précurseurs biogénétiques » en métabolites spécifiques), font intervenir des réactions chimiques **récurrentes** qui sont la preuve de la faisabilité (« thermodynamique ») de ces transformations et sont autant de moyens mnémotechniques pour retrouver les formules, parfois complexes, des SAM engendrées.

Drogues à Alcaloïdes – Généralités

Vous devez bien maîtriser ce chapitre de généralités sur les alcaloïdes, sur pratiquement presque tous les points. Tout particulièrement, les notions de propriétés physicochimiques propres à cette catégorie de molécules « **basiques** » ! En effet, ceci est déterminant pour les procédés **extractifs** et de **purification** autant que pour les possibilités de former des sels (neutres, acides, etc...) **solubles** en milieu aqueux pour les rendre « **administrables** », etc.

1- Définition

Substance d'origine naturelle (végétale), azotée et basique. « Al Kaly » (Meisner, 1818) : la soude (basique). Donne des réactions de précipitation avec les "réactifs généraux" des alcaloïdes. La plupart, sont doués de propriétés pharmacologiques marquées, à faible dose. Groupe de substances naturelles le plus vaste : plus de 10000 décrites.

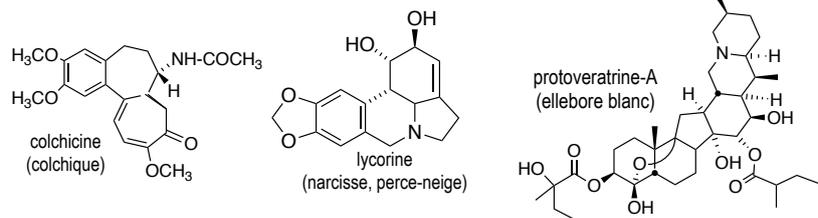
D'une manière générale, les **amino-acides** et **peptides**, les **amino-sucre**s, les **vitamines azotées**, les **bases nucléiques** (dérivés **puriques**, incluant les **xanthines**), les **porphyrines** ne sont pas considérées comme étant des alcaloïdes.

2- Etat naturel

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

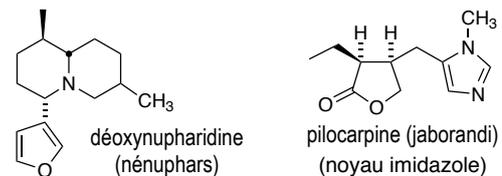
2-A- Monocotylédones

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



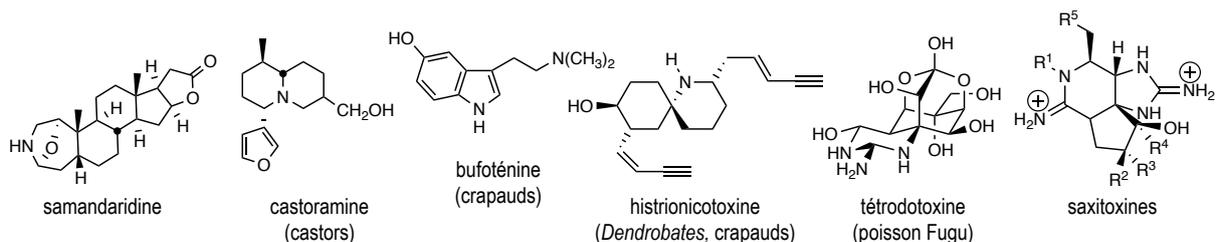
2-B- Dicotylédones

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



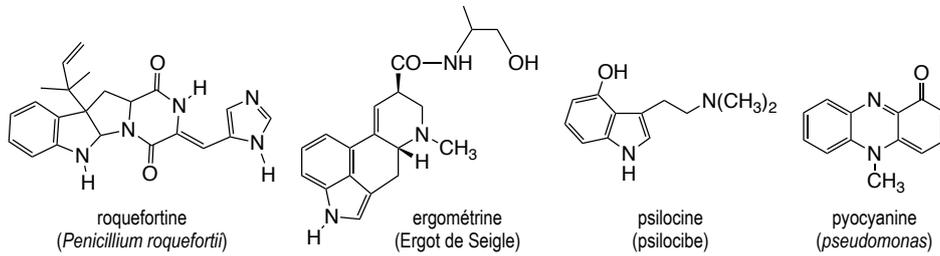
2-C- Animaux

Salamandre : samandaridine ; Crapaud : **bufoténine** ; Castor : castoramine ; coquillages (Butler clams) : **saxitoxine** (DL₅₀ = 5 µg/kg !) ; poissons ("fugu") : **tétrodotoxine** (bloque « ouverts » les canaux à Na⁺ rapides).



2-D- Champignons

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



2-E- Bactéries

Pseudomonas : pyocyanine

3- répartition - Rôle

3-A- Répartition géographique

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

3-B- Localisation dans les structures végétales

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

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

Sont dissous dans le suc vacuolaire :

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

3-C- Rôle des alcaloïdes dans la plante

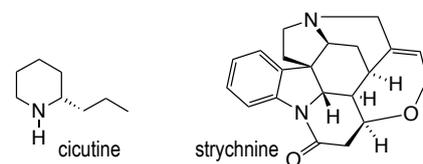
Mal connu.

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

4- Structure des Alcaloïdes

Se répartissent dans des groupes de structures très variées.

Les uns sont très simples ((+)-cicutine), les autres, beaucoup plus complexes (strychnine, dimères antileucémiques), mais ce sont tous des alcaloïdes :



4-A- Remarques générales

Masse moléculaire de 110 à plus de 900.

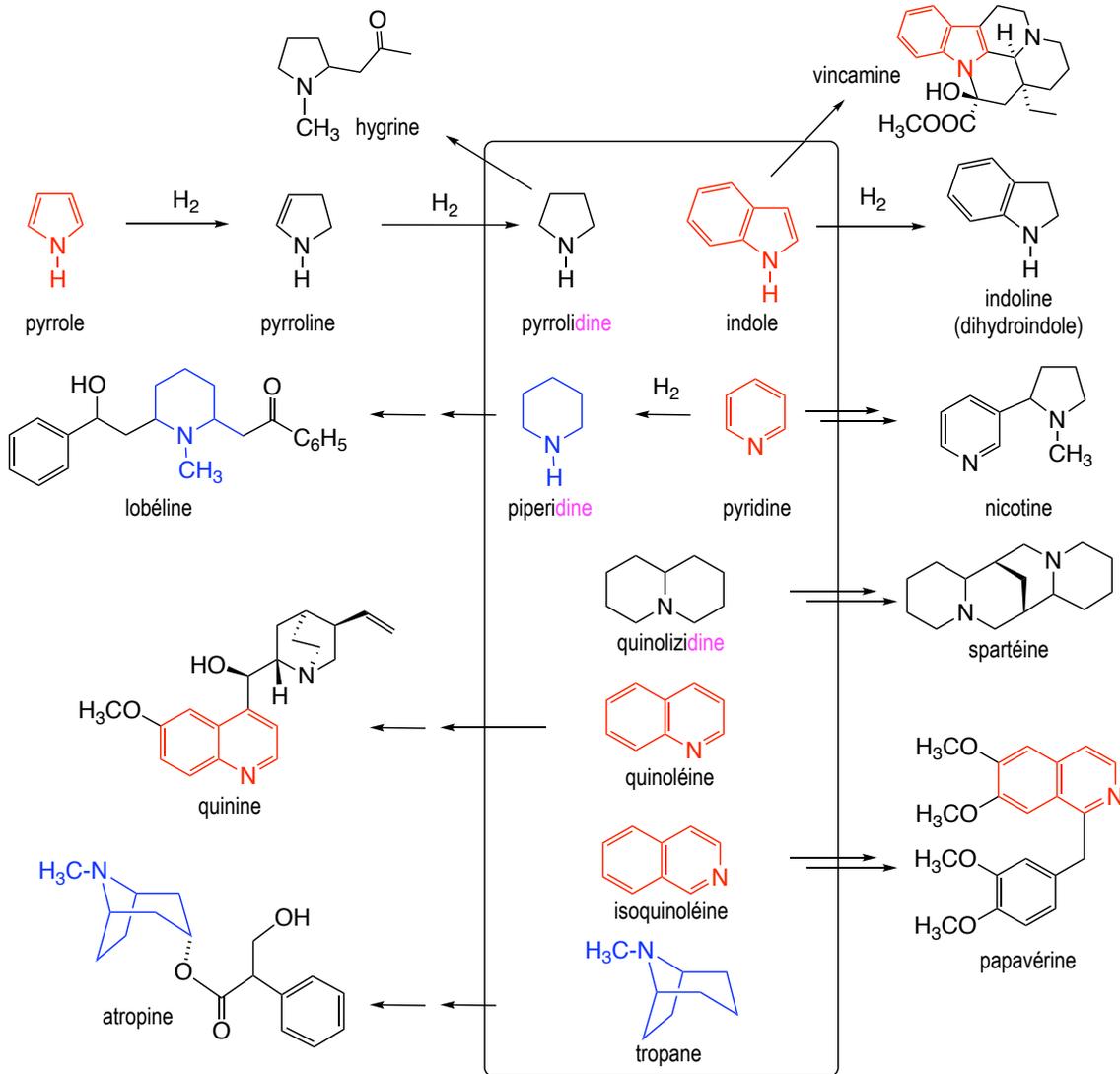
Leur point commun est la présence d'**au moins un atome d'azote** (+ ou – basique).

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

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

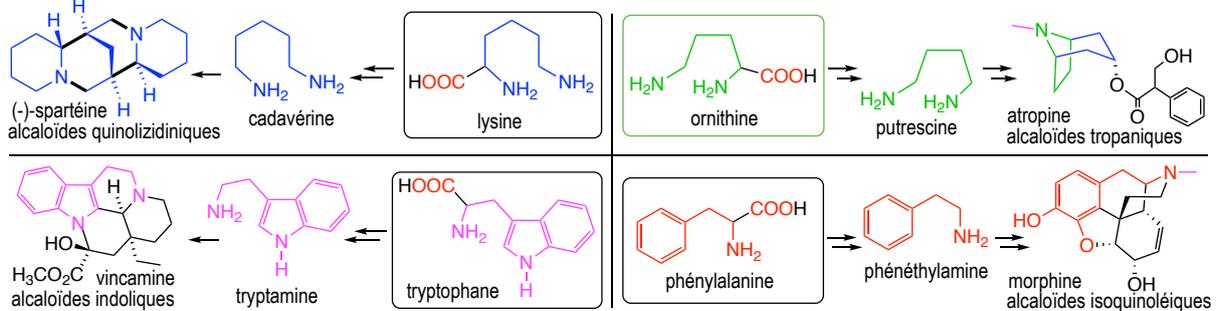
4-B- Noyaux de base (classification)

4-B-1- Quelques rappels (nomenclature, structures)



4-B-2 - Biogenèse des alcaloïdes – Généralités

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



La méthionine intervient dans processus de trans-méthylations (donneur de méthyle).

La biogenèse sera traitée pour chaque groupe d'alcaloïdes.

5- Propriétés physico-chimiques

5-1 - Caractères physiques

Les Alc. de faibles PM et non oxygénés (spartéine, coniine, ...), sont liquides à T° ambiante, entraînés par la vapeur d'eau ou même, sublimables. Ceux oxygénés et de haut PM : solides cristallisables, incolores. Ceux cristallisés ont alors un point de fusion net, supérieur à 200°C. Le plus souvent doués du pouvoir rotatoire (dévient le plan de polarisation de la lumière). De saveur amère.

5-2 – Solubilité

Voir cours et TP VASAM.

Solubilité des alcaloïdes dépend du pH	solvants organiques peu polaires (benzène, éther, dichlorométhane)	solvants organiques polaires (alcools)	Eau
milieu basique (alc. BASES)	+++	+	---
milieu acide (alc. SELS)	---	+/-	+++

6- Extraction

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

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

6-A- Par solvants organiques non polaires

Voir cours VASAM.

6-B- Par solvants organiques polaires

Voir cours VASAM.

6-C- Par eau acide

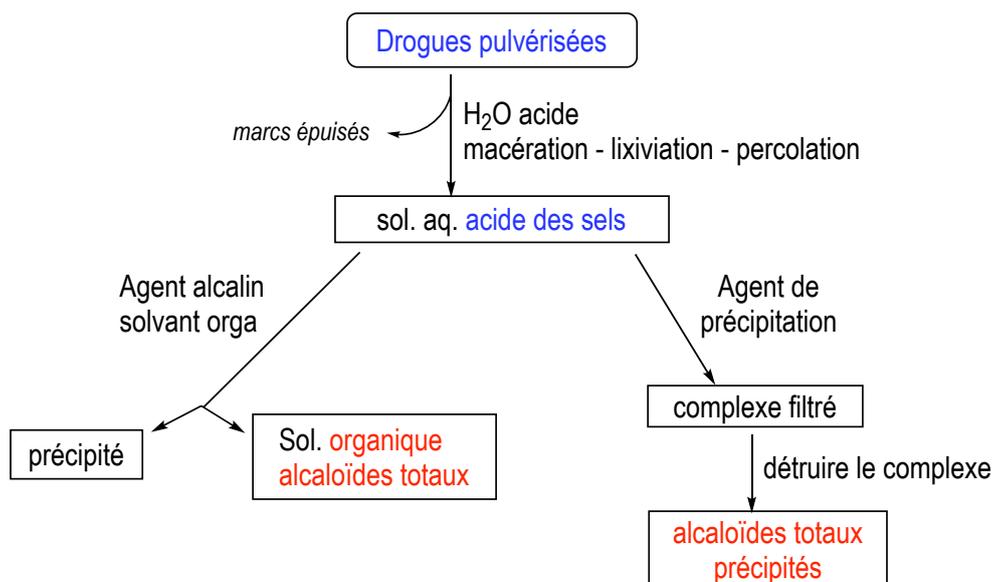


Schéma d'extraction par eau acide

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

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

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

7- Caractérisation

7-A- Mise en évidence des Alcaloïdes

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

7-B- Caractérisation spécifique - Réactions de précipitation

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

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



(voir cours VASAM, p. 38)

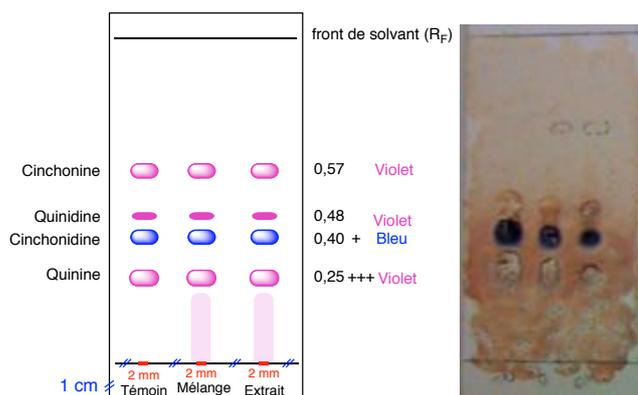
- R. silico-tungstique : réactif de Bertrand
- Acide picrique
- Tanins.

Réactifs **spécifiques** de catégories d'alcaloïdes :

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



Vitali-Morin : coloration violette
= alc. tropaniques



CCM des alcaloïdes du quinquina (réactif à l'iodoplatinate)

8- Dosages

8-A- Gravimétriques

8-B- Volumétriques

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

8-B-2- Protométrie en milieu non aqueux (acOH glacial/HClO₄)

8-C - CLHP

9-Emplois-Intérêts

SNC : **dépresseurs** : morphine, scopolamine, ... ;

stimulants : ac. lysergique, strychnine, (caféine), ... ;

SNA : Σ^+ (éphédrine, ...) ;

Σ^- (ajmalicine, yohimbine, dérivés lysergiques, ...) ;

para Σ^+ (= inhibit. cholinestérases : galanthamine, ésérine, pilocarpine, ...) ;

para Σ^- (= anticholinergiques : hyoscyamine, scopolamine, ...) ;

Ganglioplégiques : nicotine, spartéine, ... ;

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

Anesthésiques locaux (cocaïne) ;

Antiarythmiques (quinidine) ;

Anticancer (VLB, VCR, camptothécine, ...) ;

Antipaludiques (quinine, ...) ;

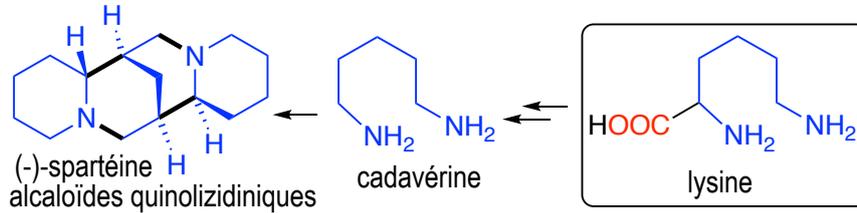
Amœbicides (émétine, ...).

...

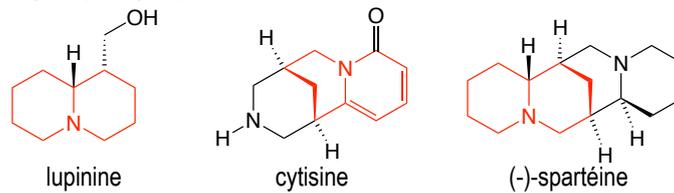
Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques

1- Généralités - définitions

Alcaloïdiques issus de la lysine



Le noyau quinolizidinique (simple) :

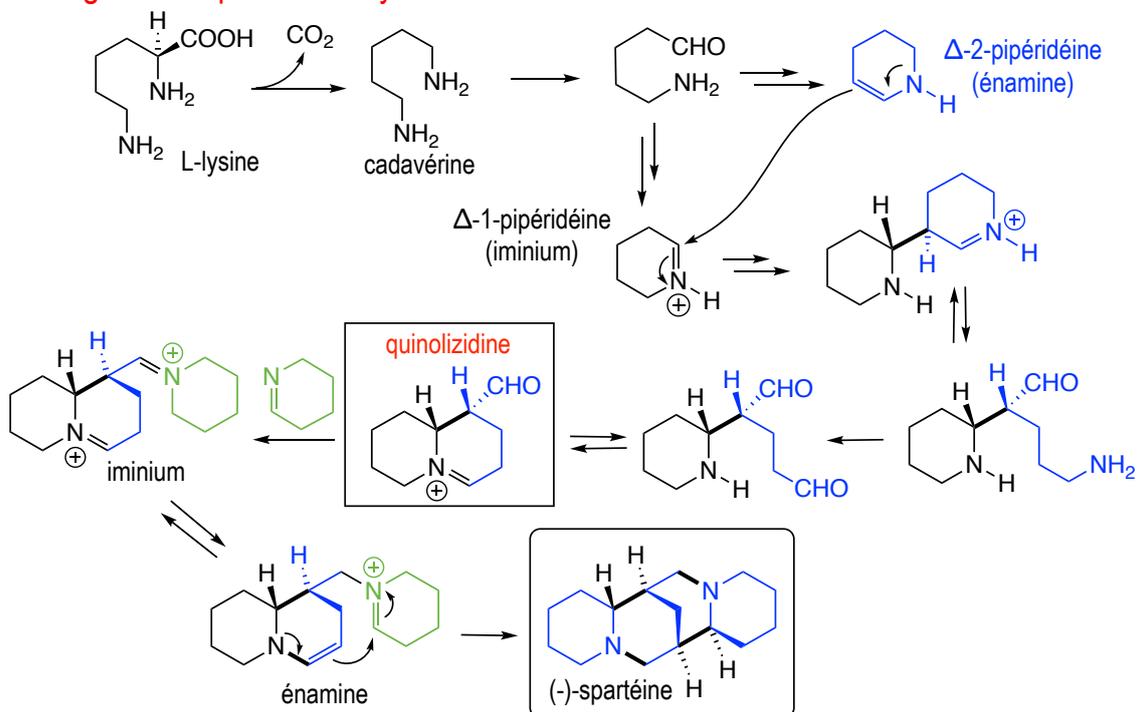


2- Répartition dans la nature

Fabacées :

Lupins, cytise, genêt.

3- Biogenèse à partir de la lysine



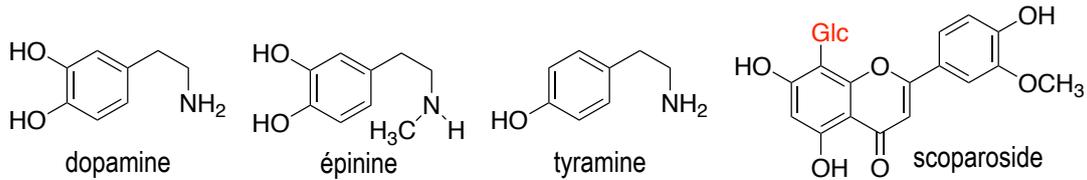
Drogues à Alcaloïdes Quinolizidiniques - Monographie

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

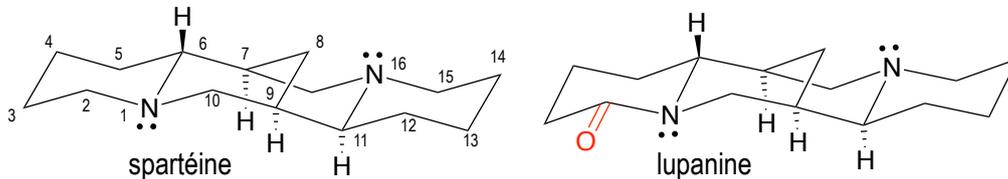
Ph. Fse, 11^{ème} Éd.. Drogue : Rameaux + sommités fleuries.

Composition chimique :

- Amines aromatiques :
- C-hétérosides de flavones :



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



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

Falsifications

Par d'autres genêts =

G. d'Espagne (Spartium junceum)

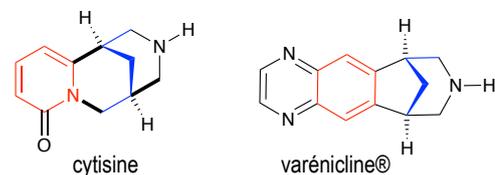
Cytise, Cytisus laburnum L., Laburnum anagyroides Med., Fabacées

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



cytise (toxique)

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



Drogues à alcaloïdes et amides pipéridiniques - Monographies

Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques

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



Drogue : Tiges fleuries (Ph. Fse, XI^{ème} Éd.).

Alcaloïdes issus de la lysine.

Composition chimique : 0,5% AT :

(-)-lobéline : Analeptique respiratoire (excite la réactivité des centres bulboprotubérantiels au CO₂). Bonchodilatateur, excito-ganglionnaire (effet β-adrénergique).



Préparations galéniques

Extrait et teinture (spécialités pour affections broncho-pulmonaires). Homéopathie : troubles neurovégétatifs entraînant des spasmes. Traitement de l'apnée du nouveau-né (**abandonné** ; marge thérapeutique faible). Désintoxication tabagique (voie orale), pour désaccoutumance aux amphétamines, speeds, cocaïne, ...

chlorhydrate de lobéline (Ph. Eur., 10^{ème} Éd. **01/2008:1988, corrigé 7.0**)

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

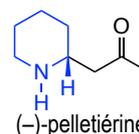
Drogue : Écorces de racines (Ph. Fse, 11^{ème} Éd.).

Composition chimique : 0,6% AT :

(-)-pelletièreine (alcaloïdes issus de la lysine).

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

Fruits : donnent le sirop de « grenadine ».



Les drogues à amides pipéridiniques

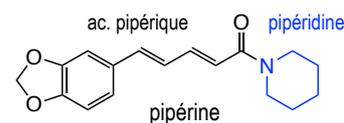
Le Poivrier commun, *Piper nigrum* L., Pipéracées

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

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

Pipérine = **dépresseur SNC, anticonvulsivant**.

Épice très consommée : p. vert, blanc et noir.



Les drogues à alcaloïdes pipéridiniques toxiques

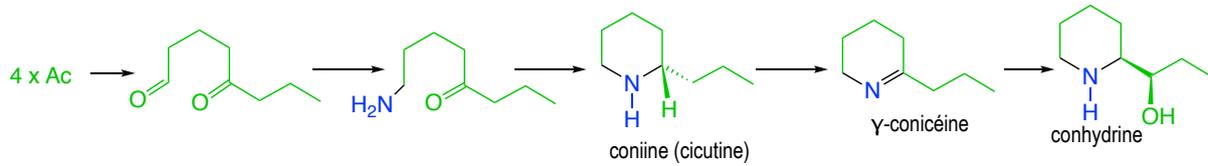
(non issus de la lysine)

La grande ciguë, *Conium maculatum* L., Apiacées

(Hemlock ou Poison Hemlock des anglo-saxons)

Toxicité due à la **coniine** et surtout à la **conicéine** (6 fois plus) ; la coniine et la γ -conicéine bloquent la transmission nerveuse au niveau des ganglions et de la jonction neuro-musculaire (inhibiteurs réversibles de canaux potassiques).

Provoquent une **ganglioplégie** ascendante (mort de Socrate, 399 av. JC ??) : \rightarrow léthargie + perte de sensibilité.

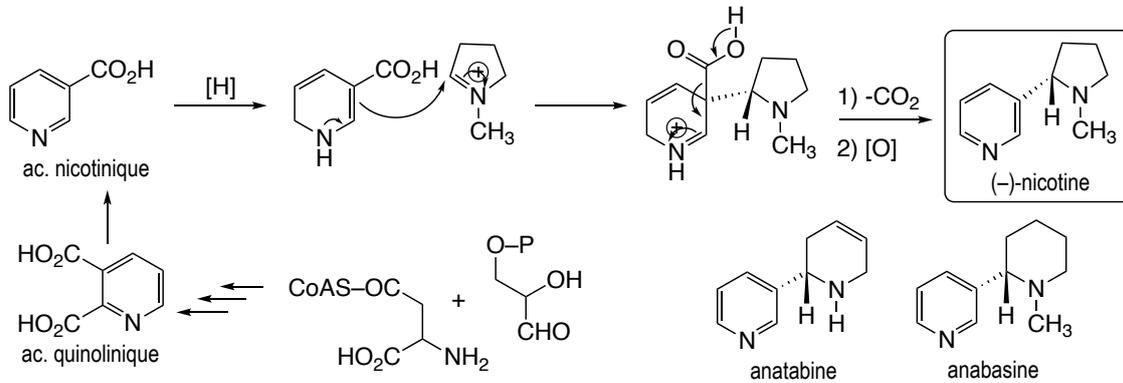


Conium maculatum

Drogues à alcaloïdes pyridiniques – Monographies

Drogues à alcaloïdes dérivés de l'ac. nicotinique
(issus de l'aspartate + glycéraldéhyde, via l'acide quinolinique + putrescine)

Les tabacs, *Nicotiana* spp. (*N. tabacum* L., *N. rustica* L.), Solanacées



Propriétés **cancérogènes** de la fumée de tabac dues aux dérivés d'oxydation (**nitrosamines**). Toxicité aiguë de la *S*-(-)-**nicotine** (DL *per os* = 60 mg/adulte → liste I) ; tachycardie, nausées. Résorbée par les muqueuses et l'épithélium pulmonaire. Plante à l'origine d'un véritable problème de santé publique (près de 47 Mds de cigarettes + tabac à « rouler » = 9 M Tonnes /an en Fr...).

Propriétés pharmacologiques de la **nicotine** :

- Sur SNC : **excitant** → tremblements, convulsions. Centres respiratoires et du vomissement (paralysie respiratoire). Effet agoniste $\alpha 4\beta 2$ cholinergique → dépendance.
- Sur la musculature lisse intestinale : **augmente le tonus** et le péristaltisme.
- Sur plaque neuro-musculaire : **excitation ganglionnaire** brève → **ganglioplégie**.

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

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

sulfate = **insecticide** (pucerons, ... → néo-nicotinoïdes = Poncho®, Cruiser®, ... : interdits 2013). **Syndrôme de Gilles de la Tourette** (lutte contre tics moteurs compulsifs) : blocage des récepteurs dopaminergiques ?

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

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

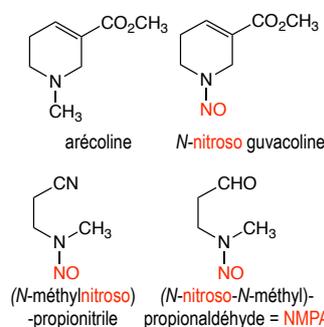
Arécoline : **parasympathomimétique**

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

Tœnicide vétérinaire.

Testée comme **protecteur des neuro-dégénérescences** type Alzheimer...

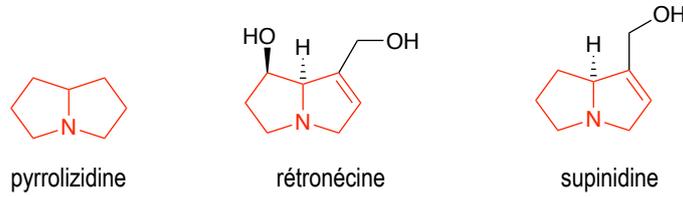
NMPA : cytotoxique, **cancérigène** → cancers de la bouche chez ceux qui mastiquent le bétel.



peper betle

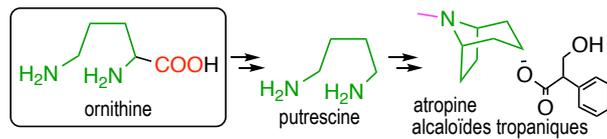
Drogues à Alcaloïdes Tropaniques

1 - Introduction



alcaloïdes des séneçons (Asteracées (ex Composées))

Alcaloïdiques issus de l'**ornithine**



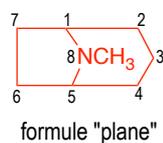
Convolvulacées, Euphorbiacées, Solanacées (alc. para Σ^-), Linacées (alc. anesthésiques).



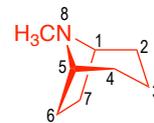
Tussilage : *Tussilago farfara* (voir espèces pectorales)

2 – Structure des alcaloïdes

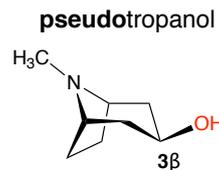
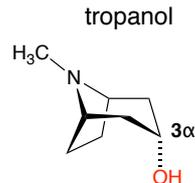
Le noyau de base = « tropane »



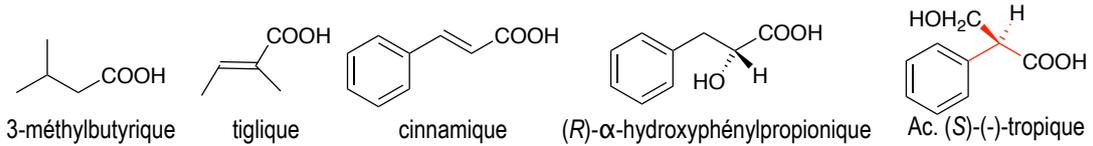
noyau tropane
(aza-8 bicyclo [3,2,1] octane)



Le carbone 3 porte une fonction alcool :



Cet alcool est estérifié par divers acides dont :

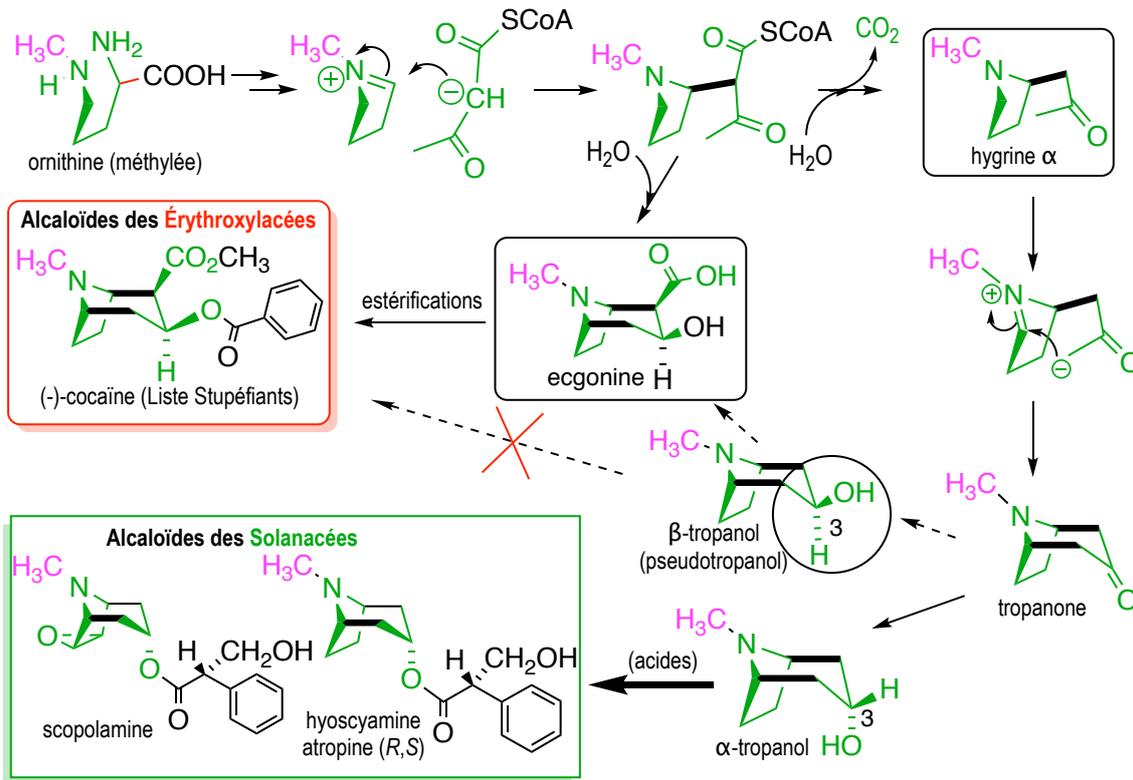


3 - Répartition botanique

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

4 - Biogenèse du noyau tropane

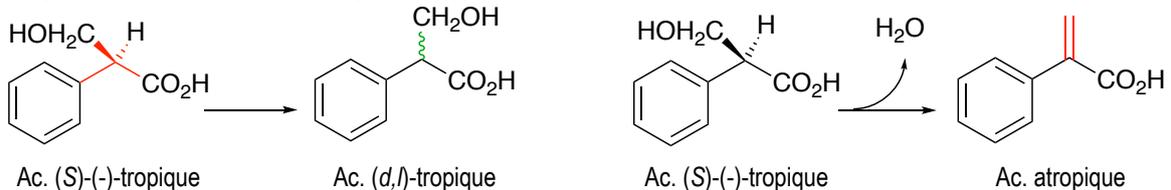
Chez les Solanacées et les Érythroxylacées : origine mixte (acétates + ornithine) =



5- Propriétés physico-chimiques

racémisation → acide *d,l*-tropique.

déshydratation → acide atropique.



6- Caractérisation des alcaloïdes. à noyau tropane

Réaction de Vitali-Morin (HNO₃ fumant + KOH, acétone).



Vitali-Morin : coloration violette = alc. tropaniques

7- Propriétés Pharmacologiques

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

Drogues à Alcaloïdes Tropaniques - Monographies

A- Principales Solanacées à alcaloïdes dérivés du tropanol

(alcaloïdes parasymphatholytiques = « anticholinergiques »)

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

Drogue = FEUILLE DE BELLADONE (*BELLADONNAE FOLIUM*, Ph. Eur., 10^{ème} Éd. **01/2012:0221, corr. 10.0**) : Feuilles seules ou mêlées de sommités florifères et, parfois, fructifères, séchées d'*Atropa belladonna* L. **Teneur** : au minimum 0,30 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine (C₁₇H₂₃NO₃ ; M_r 289,4) (drogue desséchée). Les alcaloïdes sont principalement constitués d'hyoscyamine, associée à de faibles quantités de scopolamine (hyoscine).



Belladone (poudre titrée de), *Belladonnae pulvis normatus* (Ph. Eur., 10^{ème} Éd. **01/2008:0222, corr. 10.0**) : Feuille de belladone pulvérisée (180) (2.9.12) ajustée, si nécessaire, avec du lactose en poudre ou une poudre de feuille de belladone à faible teneur en alcaloïdes.

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

Extrait sec titré de feuille de Belladone, *Belladonnae Folii Extractum Siccum Normatum* (Ph. Eur., 10^{ème} Éd. **07/2015:1294, corr. 9.2**) : Extrait sec titré obtenu à partir de Feuille de belladone (0221). **Teneur** : 0,95 % à 1,05 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine (C₁₇H₂₃NO₃ ; M_r 289,4) (extrait desséché).

Belladone (feuille de), teinture titrée de, *Belladonnae Folii Tinctura Normata* (Ph. Eur., 10^{ème} Éd. **01/2008:1812, corr. 9.2**) : Teinture produite à partir de Feuille de Belladone (0221).

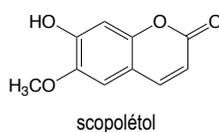
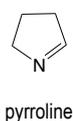
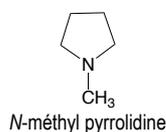
Teneur : 0,027 % à 0,033 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine (C₁₇H₂₃NO₃ ; M_r 289,4). Parmi ces alcaloïdes, l'hyoscyamine nettement prépondérante est accompagnée de faibles quantités de scopolamine.

Falsification : B. de Hongrie, *Scopolia carniolica* Jacq. (raphides oxalate Ca)

Fleurs violettes, calice accessant persistant. Fruits = baies noires.

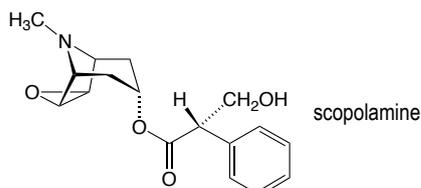
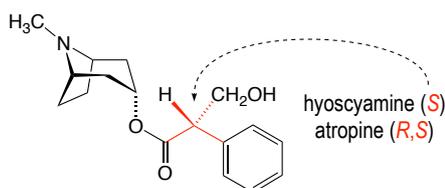
Composition chimique :

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



: une coumarine (≠ des 2 autres)

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



90% hyoscyamine (atropine n'est pas naturelle) **10% scopolamine** (= hyoscine)

Schéma d'extraction : dosage =**Propriétés de l'hyoscyamine et atropine (- fortes)**

SNC : peu active aux doses usuelles. À plus fortes doses, **excitation** → délire « atropinique » : d'où le nom de "cerise enragée" ou de "morelle furieuse" qu'on donne à la belladone. Sensibilité des personnes variables (idiosyncrasie chez vieillards et enfants +++).

SNA : aux doses thérapeutiques : **para Σ^-** (action opposée à l'acétylcholine = l'atropine est le « chef de file » des anticholinergiques) :

- accélération cardiaque (par suppression du tonus vagal).
- bronchodilatateur (anti asthmatique)
- vasoconstriction (PA augmente)
- ralentissement péristaltisme
- diminution (voire, suppression) des sécrétions salivaires (→ sécheresse buccale), sudorales et pancréatiques → **contre indications !**
- spasmolytiques neurotropes
- dilatation de la pupille (mydriase passive = paralysie du sphincter irien)

Propriétés de la scopolamine

SNC : aux doses thérapeutiques : **sédative** (propriétés anti-Parkinson). **para Σ^-** plus faible que hyoscyamine et/ou atropine. **À fortes doses** : intoxication → narcose + hallucinations → coma profond.

Propriétés de la drogue (feuille)

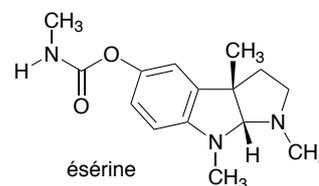
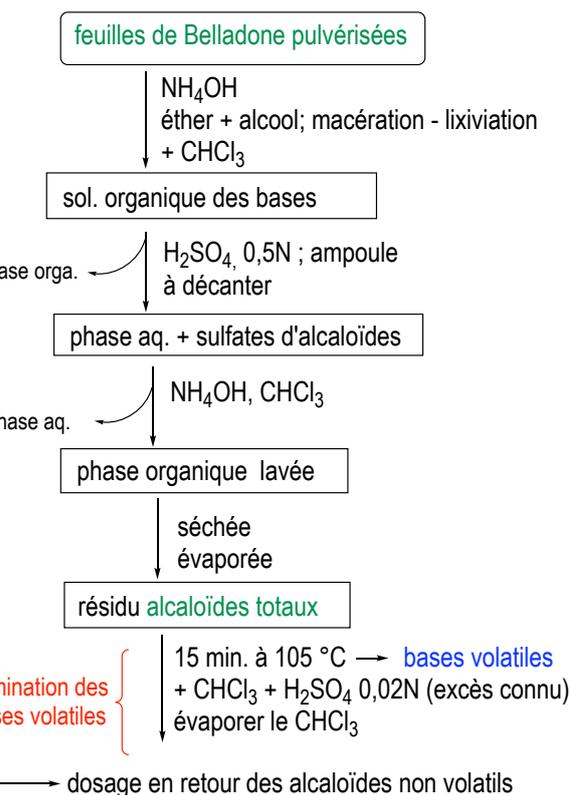
± celles de l'atropine + Hyoscyamine. Toutes les parties de pl. sont toxiques : l'ingestion de belladone en un court instant induit sécheresse buccale, pouls +++, nausées, hallucinations, délire puis perte de conscience. L'intoxiqué a face + cou rouges, mydriase + hyperthermie. Si dose trop forte : dépression respiratoire/cardiovasculaire, coma.

Antidote de l'intoxication par les parasympholytiques : ésérine ou physostigmine, du *Physostigma venenosum*, Balf., Fabacées = Fève de Calabar, éséré (voir p. 106). Inhibiteur des cholinestérases, 10 000 fois plus affine que l'AcCh (essais dans la maladie d'Alzheimer ...).

Formes galéniques

- **teinture au 1/10 (liste II)**. Médicaments en contenant :

ALOE COMPOSE BOIRON gle (Troubles intestinaux avec diarrhée)
ALOE COMPOSE DOLISOS cp
ALOE COMPOSE sol buv gte



ANGIPAX cp orodispers (Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des **angines non bactériennes** (inflammation, douleur, rougeur, fièvre)
COMPLEXE LEHNING GELSEMIUM N° 70 sol buv (Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les manifestations

fonctionnelles des états anxieux, de l'hyperémotivité (nervosité, trac, stress)
 DROSERA COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (Toux spasmodiques)
 FORMICA RUFA COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (Traitement adjuvant de la lithiase urinaire)
 HELONIAS COMPOSE BOIRON gle.

L.107 sol buv
 PARAGRIPPE cp
 SANTAHERBA sol buv (affections bronchiques aiguës bénignes)
 SCROFULARIA COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (états lymphatiques)
 TABACUM COMPOSE BOIRON cp, gle, sol buv (Mal des transports. États nauséeux)

- extrait à 2,5% AT (liste I)
- poudre à 0,3% AT (liste I)

Indications essentielles : troubles digestifs, diarrhées (avec augmentation transit, anti-asthmatique. Antispasmodique et antisécrétoire (ulcères)

Atropine (Ph. Eur., 10^{ème} Éd. 07/2010:2056 corrigé 10.0). Déf. : (2*RS*)-3-Hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*R*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

Sulfate d'atropine (Ph. Eur., 10^{ème} Éd. 04/2008:0068 corrigé 10.0).

Indications essentielles : Per os (0,25 à 1 mg/j), IV, IM, SC (0,25 mg/j).

Anesthésiologie, fibroscopie bronchique, gastro-entéro : contre hypersécrétions (ulcères à fort tonus vagal), coliques douleurs colopathies.

Atténue symptômes dus aux organo-phosphorés + principes toxiques de l'amanite tue-mouches (muscarine), ou par les médicaments parasymphatomimétiques ou « cholinomimétiques ».

Effets II^{aires} : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardie, tendance à la constipation.

Contre-indications absolues

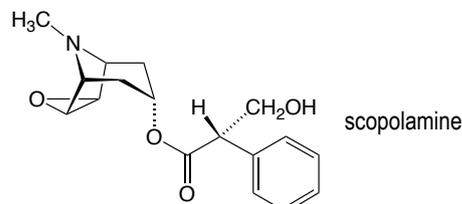
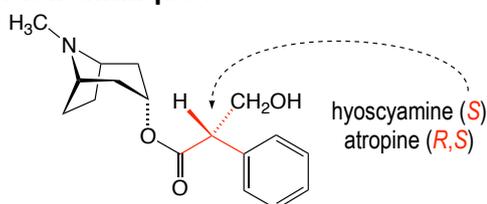
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Risque de **glaucome** par fermeture de l'angle.
- Risque de **rétenion urinaire** lié à des troubles **urétro-prostatiques**.
- Femme qui allaite : cf Grossesse/Allaitement.

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

Droque = FEUILLES : (Ph. Eur., 10^{ème} Éd. 04/2010:0246).



Composition chimique :



65% hyoscyamine (atropine n'est pas naturelle) **35%** scopolamine (= hyoscine)
 (Cigarettes antiasthmatiques !).

Formes galéniques

- teinture au 1/10 (liste II)
- poudre à 0,23 0,25% AT (liste I)

Médicament **homéopathique** traditionnellement utilisé chez l'enfant de plus de 1 an en cas de :

Troubles légers du sommeil, Etats anxieux légers, Dystonies neurovégétatives, Irritabilité, nervosité. Médicaments en contenant :

COMPLEXE LEHNING OENANTHE CROCATA N° 78 sol buv

COMPLEXE LEHNING TARENTULA N° 71 sol buv

HOMEONE 46 cp

QUIETUDE sirop

SOMNIDORON sol buv en gte troubles mineurs du sommeil, notamment en cas de difficultés d'endormissement

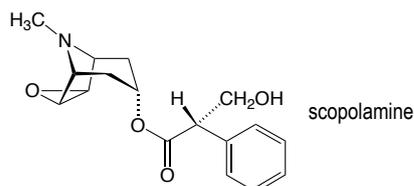
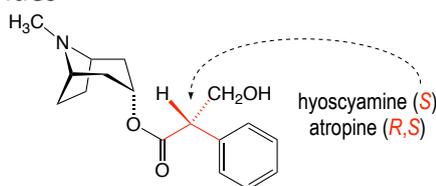
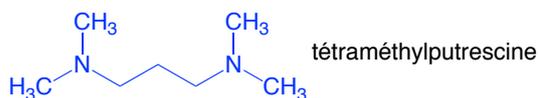
A3- La Jusquiame noire, *Hyoscyamus niger* L. (liste I)



Matières minérales (20%).

Bases volatiles en quantité :

SAM : alcaloïdes =



50% hyoscyamine (atropine n'est pas naturelle) **50%** scopolamine (= hyoscine)

Formes galéniques

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

COMPLEXE LEHNING IPECA N° 65 sol buv

COMPLEXE LEHNING OENANTHE CROCATA N° 78 sol buv

COMPLEXE LEHNING TARENTULA N° 71 sol buv

HOMEONE 46 cp

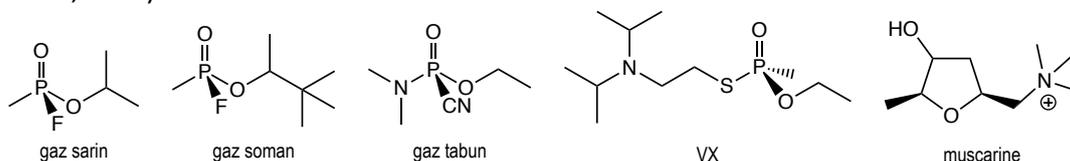
L.72 sol buv : troubles mineurs du sommeil et les troubles liés à l'anxiété et à l'hyperexcitabilité (émotivité, nervosité...).

QUIETUDE sirop 25g, Vété

Emplois des alcaloïdes tropaniques

- **Pré-anesthésie** : protection des manifestations vagues (bradycardie à l'induction).
- **Bloc auriculoventriculaire ou atrioventriculaire.**
- Dans l'infarctus : prévention et traitement des blocs auriculoventriculaires et des bradycardies sinusales.
- Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
- Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires.
- L'atropine s'oppose de façon compétitive aux effets "muscariniques" de l'acétylcholine. C'est l'**antidote** spécifique des **intoxications** par **anticholinestérasiques** ou par les médicaments **parasymphomimétiques** (cholinomimétiques) :
 - Traitement des bradycardies sinusales et des BAV (réflexe vagal, digitaliques, bêta-bloquants, etc).

- Intoxication par les insecticides organophosphorés, les carbamates anticholinestérasiques, les médicaments parasympathomimétiques, les champignons (syndrome muscarinique) et les neurotoxiques organophosphorés (gaz sarin, soman, tabun, VX...).



Médicaments à base d'atropine :

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL :

Anesthésie Réanimation : **atropine**

Antispasmodique anticholinergique : **atropine sulfate**

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

ATROPINE ALCON 0,3 % collyre

ATROPINE ALCON 0,5 % collyre

ATROPINE ALCON 1 % collyre

ATROPINE FAURE 1 % collyre

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,1 mg/ml sol inj en ser. préremplie

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,25 mg/ml sol inj

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,2 mg/ml sol inj en ser. préremplie

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

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/1 ml sol inj

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

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

ATROPINE SULFATE LAVOISIER 1 mg/1 ml sol inj

ATROPINE SULFATE PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES 2 mg/ml sol inj

ATROPINE SULFATE RENAUDIN 0,25 mg/ml sol inj en ampoule

ATROPINE SULFATE RENAUDIN 0,5 mg/ml sol inj en ampoule

ATROPINE SULFATE RENAUDIN 1 mg/ml sol inj en ampoule

BELLAFIT 0,5 mg/ml S buv en gouttes FI [ATUn]

INEUROPE pdre/solv p sol inj (atropine sulfate, avizafone chlorhydrate, pralidoxime méthylsulfate) = **antidote** : intoxication par les agents organophosphorés

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

Indications de INEUROPE : Une dérogation exceptionnelle pour l'antidote "sulfate d'atropine 40 mg/20 mL PCA". Traitement d'urgence, sur le terrain, des intoxications par les agents neurotoxiques organophosphorés tels que Sarin, Soman, Tabun et VX.

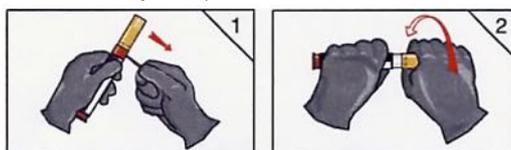
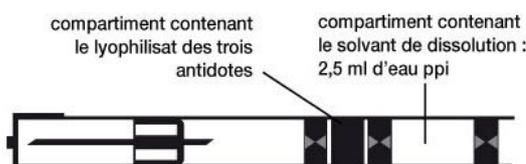
Les signes de leurs intoxications aiguës associent :

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

En l'absence de traitement, l'évolution est fatale par asphyxie. L'auto-injecteur est un dispositif contenant dans un compartiment les 3 principes actifs sous forme lyophilisée et dans un autre compartiment le solvant (eau ppi).

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

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



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



Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Mydriatique**
SULFATE D'ATROPINE 0,3 % COLLYRE

Uvéites antérieures (iritis, iridocyclites) et **postérieures**, **réactions uvéales** secondaires à une agression ou un traitement chirurgical. - **Cycloplégie** pour réfraction (indispensable chez l'enfant strabique : en présence d'un strabisme accommodatif).

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Soins palliatifs : rôle **agonique** \ Cancérologie - Liste I
SCOPOLAMINE BROMHYDRATE RENAUDIN 0,025% sol inj SCOPOLAMINE COOPER 0,5mg/2ml sol inj

SCOBUREN (Scopolamine butylbromure) 20 mg/ml sol inj IM IV SC et p perf IV :

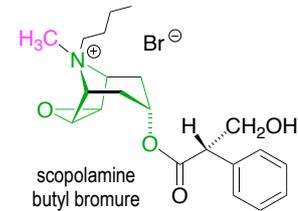
Traitement symptomatique des **manifestations douloureuses aiguës** liées aux troubles fonctionnels du **tube digestif** et des **voies biliaires**.

Traitement symptomatique des **manifestations douloureuses aiguës en gynécologie**.

Traitement en soins palliatifs de l'**occlusion intestinale**.

Utiliser avec **prudence** en cas de :

- **hypertrophie prostatique** ;
- insuffisance rénale et/ou hépatique ;
- insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie ;
- **bronchite chronique** en raison de l'**accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques** ;
- **iléus paralytique**, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacolon toxique (**Recto-colite ulcéro-hémorragique**).



SCOPODERM TTS 1 mg/72 h dispositif transdermique :

Traitement en soins palliatifs des **rôles agoniques** liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires.

Prévention des **sympômes du mal des transports**.

B- Autres Solanacées sources d'alcaloïdes parasympholytiques

B-1- Solanacées sources de **hyoscyamine - atropine**

Duboisia leichardtii

Feuilles : 3 à 4% AT

Jusquiamme d'Egypte, *Hyoscyamus muticus*

Feuilles : 1% AT

B-2- Solanacées sources de **scopolamine**

Datura metel L.

Feuilles : 0,5% AT

Duboisia myoporoides

0,6 à 3% AT.

C - Érythroxyllacées à alcaloïdes dérivés du pseudotropanol

Le Cocaier, (= la Coca), Erythroxylum ssp, Érythroxyllacées (ex Linacées)

Liste des **Stupéfiants** : c'est le seul genre à fournir la cocaïne. Plantes aux rameaux rougeâtres (d'où le nom "*erythroxylum*").

Variétés (de "Botanical Perspectives on Coca", T. Plowman (1979) *Journal of Psychedelic Drugs* ; 11(1-2), 103-17) :

- *E. coca* Lam. :
 - var. *coca*
 - var. *ipadu* Plowman
- *E. novogranatense* (D.Morris) Hieron. :
 - var. *novogranatense*
 - var. *truxillense* (Rusby) Machado



- *E. coca* Lam. var. *coca* (0,6% de cocaïne)

Limbe elliptique, large et épais, vert foncé, à l'apex apiculé. Cultivé Andes du Pérou (2 centres principaux : Cusco et Huanuco) + Bolivie (Est de La Paz (Yungas) et district de Chapare). Appelée **coca de "Huanuco"** ou "**Bolivienne**".

- *E. coca* Lam. var. *ipadu* Plowman (0,25% de cocaïne)

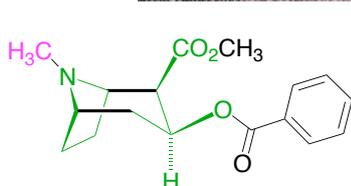
Cultivé bassin amazonien. Appelée **coca "Amazonienne"**.

- *E. novogranatense* (D.Morris) Hieron. var. *novogranatense* (0,8% de cocaïne)

Limbe elliptique allongé, plus petit, plus étroit et moins épais que celui d'*E. coca*, jaune-vert brillant, à l'apex obtus. Cultivé en Colombie + Vénézuéla. Appelée **coca "Colombienne"** ("Nouvelle-Grenade" était l'ancien nom de l'actuelle Colombie).

- *E. novogranatense* (D.Morris) Hieron. var. *truxillense* (Rusby) Machado (0,7% de cocaïne)

Limbe étroit, vert pâle, ne possède pas "d'aréa". Cultivé au Pérou (Trujillo). Appelée **coca de "Trujillo"**. C'est celle utilisée initialement dans le Coca-Cola®.



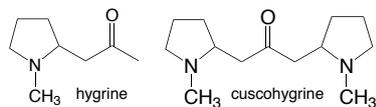
(-)-cocaïne (Liste stupéfiants)



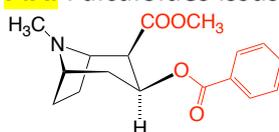
Lignes parallèles à la nervure centrale, définissant une « aréa », chez *E. coca* et *E. novogranatense* var. *novogranatense*. (Photo imagesud.com)

100 g de feuilles → 0,5 à 1,5g de cocaïne (5 à 15g/kg).

Bases volatiles :



P.A. : alcaloïdes issus de l'ecgonine

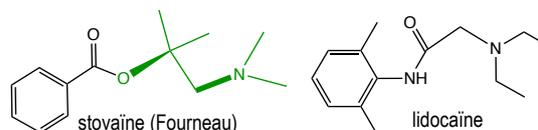
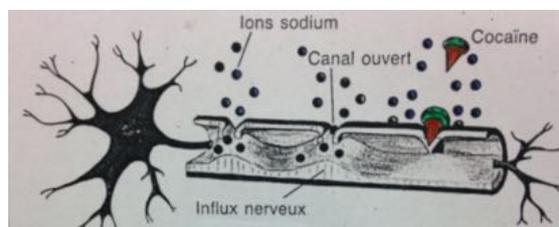


(-)-cocaine **liste des stupéfiants** 0,5 à 1,5% (5 à 15g/kg)

Propriétés de la cocaïne

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

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



Sur SNA :

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

Sur SNC : stimulante (excitatrice)

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

- euphorie,
- stimulation intellectuelle,
- désinhibition,
- hyperactivité,
- diminue la sensation de fatigue (chique mâchée par les indigènes, mêlée à des cendres alcalines → résiste à la fatigue et à la faim (→ toxicomanie = « **cocaïsme** »).



cocaïsme

Suivie d'une **phase dépressive** :

- asthénie psychique et physique,
- dépression respiratoire et vasomotrice.

Dépendance psychique très intense, surtout en IV et fumée.

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

Exemple d'info internet® « à risques » (!)

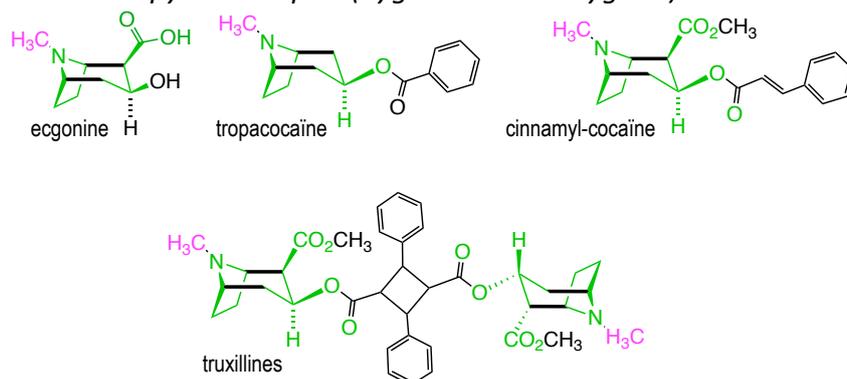
Coca

Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre : que vous pourriez corriger !!!.

La **coca** (*Erythroxylum coca*) est une plante d'Amérique du Sud et de la famille des Érythroxylacées...

Composition chimique (maintenant, en 2020) :

« La feuille est la seule à contenir des alcaloïdes. Elle contient des PA aux propriétés pharmaceutiques **intéressantes**. Une huile essentielle à salicylate de méthyle, des polysaccharides, des flavonoïdes et principalement des alcaloïdes représentant de 0,2 % à 1,3 % de la composition de la feuille de coca. Parmi **S**es principes actifs, on peut énumérer : la cocaïne (méthyl**e**-benzoyl-ecgonine) ; l'ecgonine : **qui agit au niveau du métabolisme des glucides, générant de l'énergie, il est un complément aux diètes** ; d'autres dérivés de l'ecgonine : cinnamylcocaïnes, tropacocaïne, et truxilline ; des alcaloïdes pyrrolidiniques (hygrine et cuscohygrine).



Cent grammes de feuilles de coca contiennent :

9,40 mg de bêta-carotène ; 1 540 mg de calcium ; 911 mg de phosphore ; 40 mg de vitamine E ; 299 mg de magnésium ; 136 mg de fer ; 1,91 mg de riboflavine (vitamine B2). »

Comme si les feuilles de coca pouvaient être considérées un seul instant comme source de ces nutriments, aussi intéressants soient-ils !

La cocaïne et toxicomanie

La **cocaïne** crée une dépendance psychique → autre toxicomanie = « **cocaïnomanie** » :



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



Traffic (Source: UNODC World Drug Report 2018)

Pérou et Bolivie, principaux pays producteurs de coca → dans les années 1980 exportées vers la Colombie où elle est extraite (50 000 T de feuilles → 350 T cocaïne/an) : "coke, blanche, neige, divine, ...") → cartel de Medellin, les FARC ...

Les usages de la cocaïne dépendent de la forme sous laquelle elle se présente :

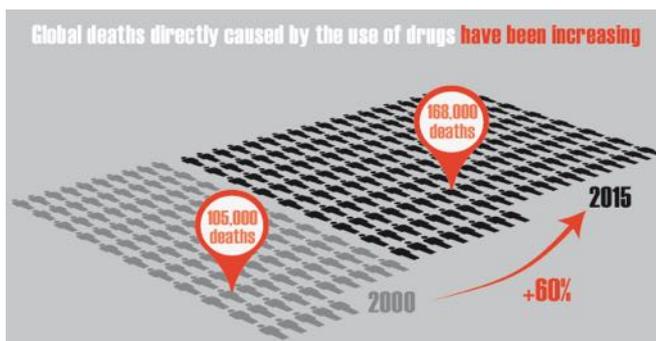
- la « **pate de coca** » : extrait des feuilles de coca en présence de bicarbonate Na^+ /kérosène puis acide → extrait aqueux qu'on précipite par NaHCO_3 (pas pure, est utilisée localement, **fumée** uniquement). Sert à préparer la « poudre ».

- la cocaïne « **poudre** » (sel = chlorhydrate). Obtenue par action d'HCl dans l'eau sur la pâte, puis relargage impurités par sels de K, filtration, précipitation de la « cocaïne,HCl » par addition de NH₄OH. Soluble dans l'eau et donc est soit **injectée**, soit **inhalisée (sniffée)**, soit **ingérée**, mais n'est pas fumée.
- la cocaïne « **base** » : obtenue à partir d'une solution de « cocaïne,HCl », alcalinisée par NH₄OH et extraite par l'éther. Elle est **fumée**.
- le « **crack** » : une solution aqueuse de « poudre », additionnée de NaHCO₃ est portée à ébullition jusqu'à précipitation d'un solide blanchâtre = le crack. Il est **fumé**.

L'utilisation régulière provoque une destruction de la personnalité.

La prise « nasale » : érosion, nécrose → perforation cloison nasale (vasoconstriction très intense).

Aux doses toxiques : céphalées, nausées, polypnée, pâleur allant jusqu'à la cyanose, convulsion → dyspnée, tachyrythmie puis mort par défaillance cardiorespiratoire (3% des décès par overdoses).



Source: UNODC analysis based on WHO, Disease burden and mortality estimates, Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015.

La cocaïne est le stimulant illicite le plus consommé (Source : p. 47 du Rapport Européen sur les Drogues 2019) :

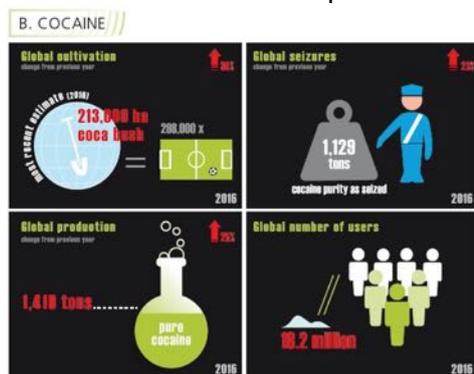
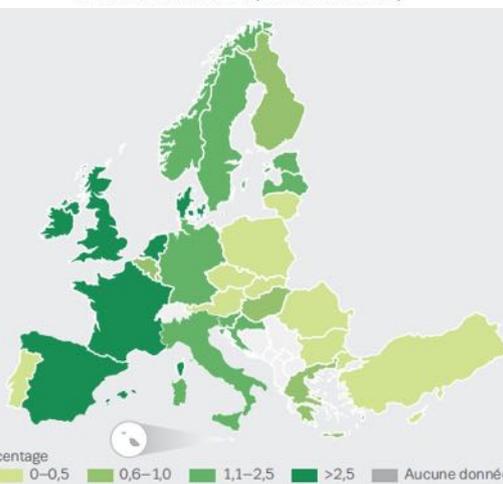
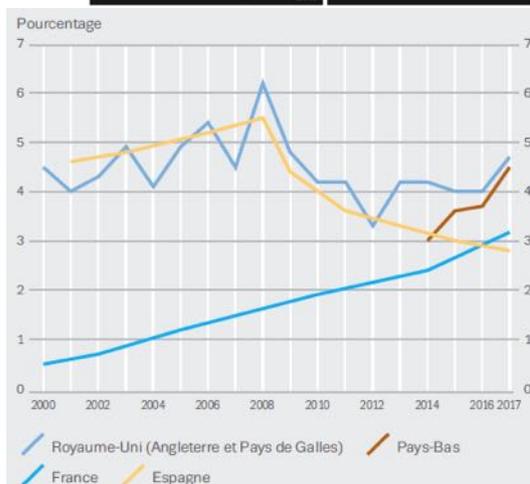
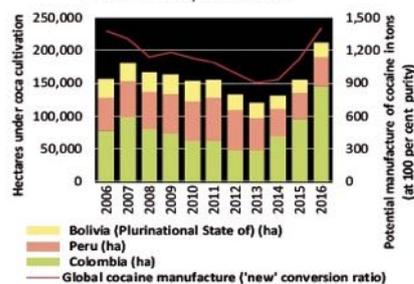


FIG. 1 Global coca cultivation and cocaine manufacture, 2006–2016



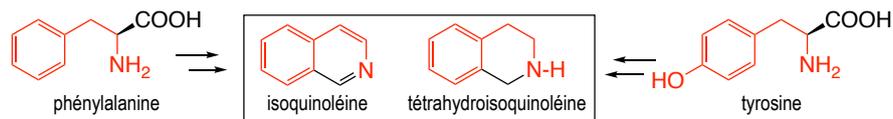
Prévalence de la consommation de cocaïne au cours de l'année 2018 chez les jeunes adultes (15-34 ans): sélection de tendances et données les plus récentes (Source : p. 47 du Rapport Européen sur les Drogues 2019).

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques

Généralités

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

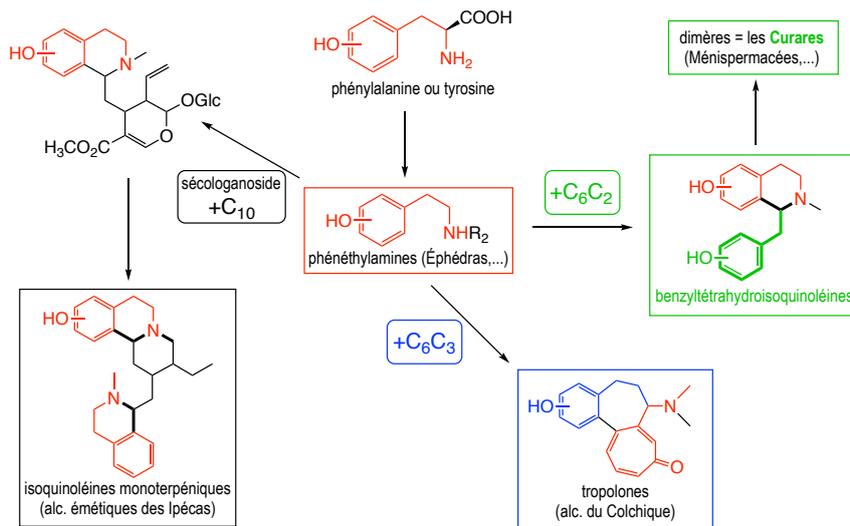
Le plus souvent il existe sous forme tétrahydrogénée : alcaloïdes **tétrahydroisoquinoléiques**.



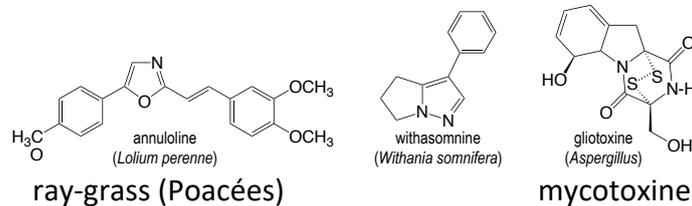
1 - Généralités sur les alcaloïdes issus de phénylalanine :

1-A- Types de noyaux et classification

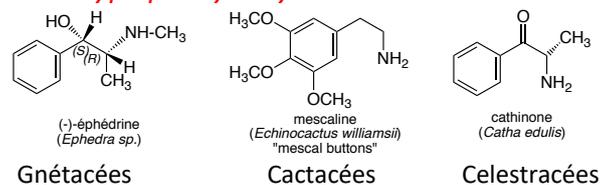
Selon la nature du 2^{ème} dérivé avec lequel la réaction a lieu, on distingue 4 groupes principaux d'alcaloïdes isoquino/tétrahydroisoquinoléiques (THIQ) :



1-B- Exemples de structures rencontrées



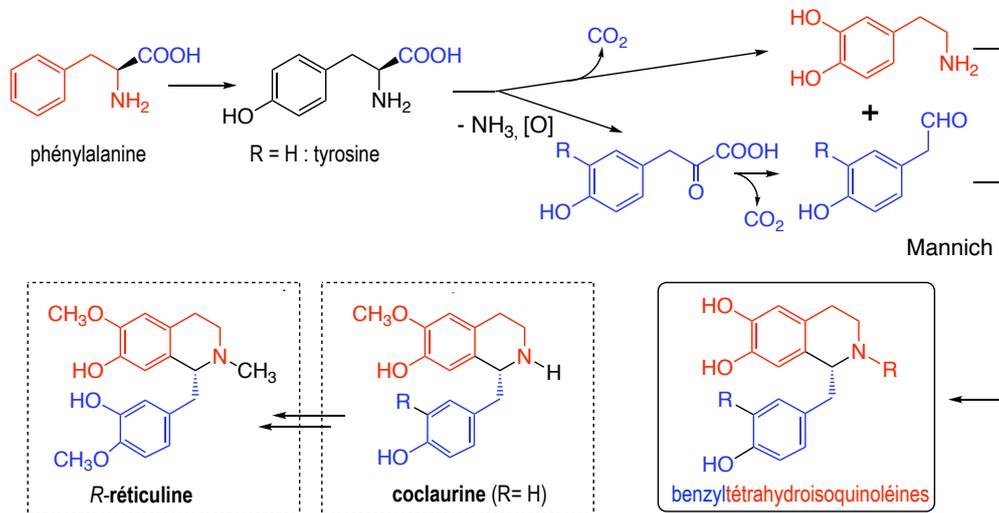
1-C- Exemples d'alcaloïdes de type phényléthylamine



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

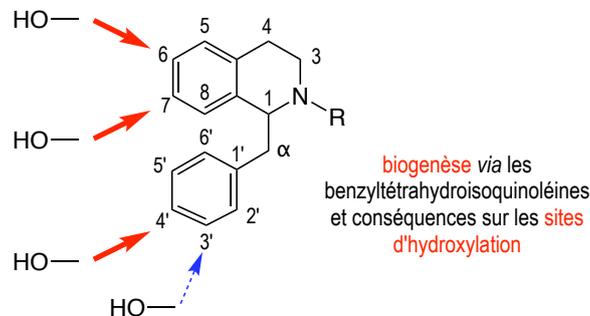
Tous ces alcaloïdes sont formés à partir des aminoacides précurseurs (Phe, Tyr) par :

- **décarboxylation** → **dopamine**
- **désamination** → ac. hydroxy- (ou dihydroxy)-**phénylpyruvique**



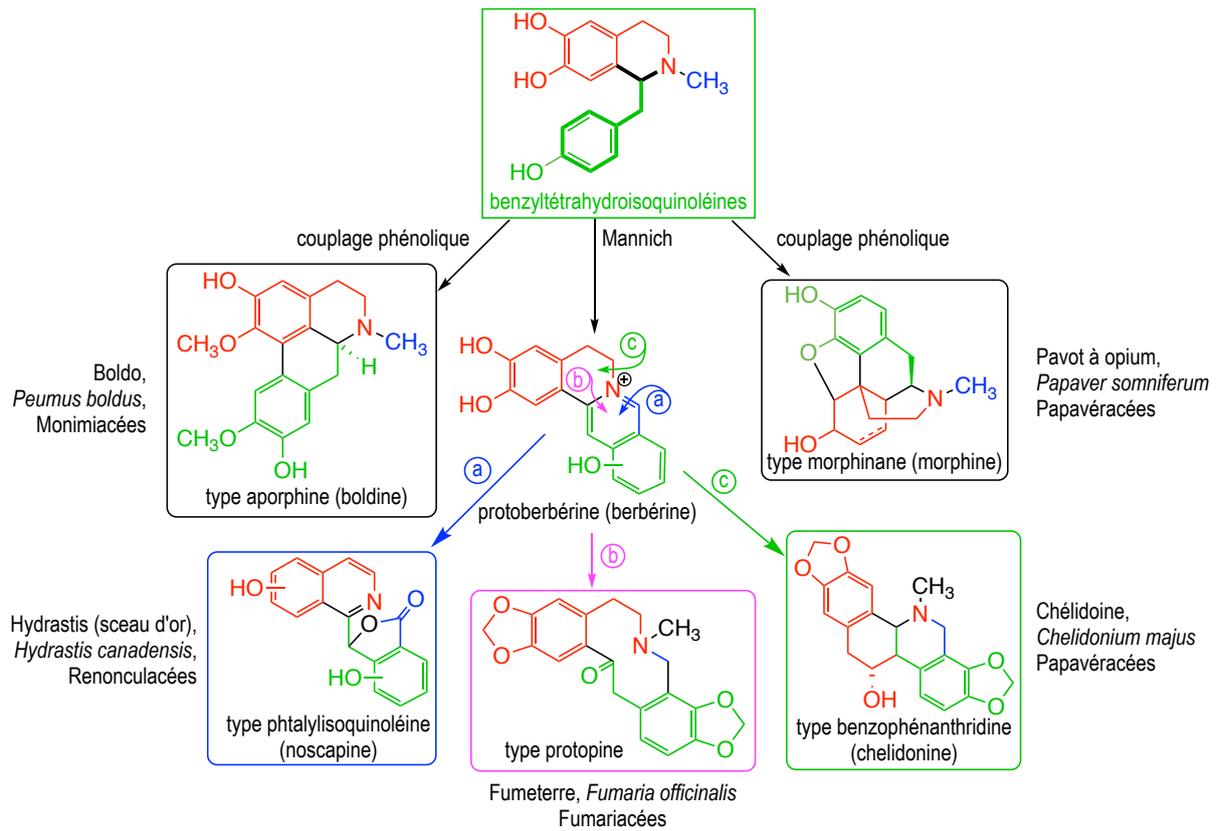
* *Via* les benzyltétrahydroisoquinoléines (coclaurines).

-À l'origine de la grande diversité structurale à partir de ce squelette, le couplage oxydatif des phénols (voir chap. "drogues à composés phénoliques" p. 147) : → conséquences sur les sites d'hydroxylation : → squelettes **aporphine** et **morphinane**.



À partir des BTHIQ :

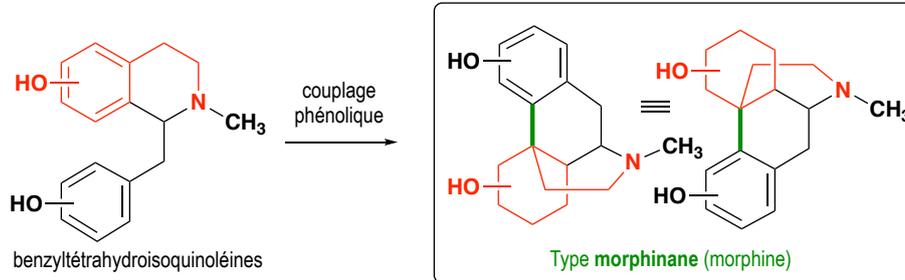
- couplages phénoliques : → squelettes **aporphine** et **morphinane**
- cyclisation de type Mannich : → squelette **protoberbérine**



3 - Répartition botanique

- Papavéracées : g. *Papaver*, g. *Chelidonium*
- Fumariacées : g. *Fumaria* (Fumeterre)
- Renonculacées : g. *Hydrastis*
- Monimiacées : g. *Peumus* (Boldo) :
- Rubiacées : g. *Ipéca* (2 isoquinoléines + 10 C)
- Ménispermacées : → Curares (type bisbenzylisoquinoléine) = tubocurares.

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type morphinane - Monographies



1- Les Papavéracées

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

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

A-1- Botanique :

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



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

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

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

Inscription sur les listes :

- **opium**, concentrés de **paille**, préparations à > 20% de morphine, la morphine et dérivés : liste des **stupéfiants, annexe I**.
- **Pholcodine**, **codéine** et **codéthylène** : liste des **stupéfiants, annexe II**.

A-2-1 - L'opium brut

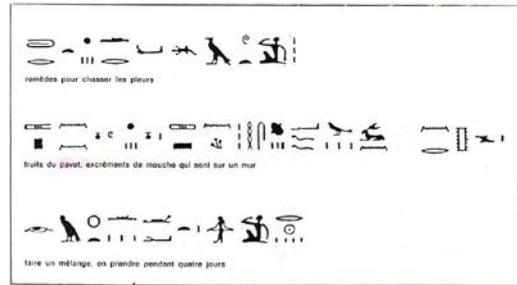
A2-1-1- Définition de l'opium

L'opium brut (Ph. Eur. 10^{ème} Ed., **01/2015:0777, corrigé 10.0**). Déf. : latex séché à l'air obtenu par incision des capsules (laticifères) encore vertes de *Papaver somniferum* L, contenant au minimum 10% de morphine (M) et 2% de codéine (p:p de MS à 105°C).

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

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

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



Papyrus d'Ébers (2000 ans Av. JC) : hiéroglyphes égyptiens

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

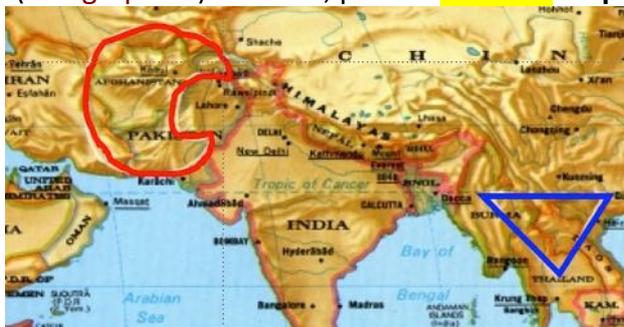
La production **licite** de l'opium : limitée dès 1953 à **sept pays** (Iran, Turquie, URSS, Yougoslavie, Grèce, Bulgarie, Inde) est désormais réservée à **l'Inde** seule : **650 T d'opium/an**.

Conduite de la culture : semis, incision, "raclage", pétrissage (voir vidéo, en cours).

Les cultures **illicites** de pavot qui alimentent le marché mondial de l'héroïne sont principalement localisées dans le « **croissant d'or** » et le « **triangle d'or** » (voir **graphe 1**) : au total, plus de **10 500 T d'opium / 2017 sur 418 000 ha !**



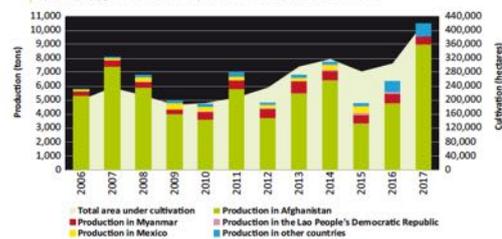
scarifications → latex → opium



Croissant d'or : Afghanistan (9000 T, en 2017), Iran, Pakistan

Triangle d'or : Thaïlande, le Myanmar (ex-Birmanie : 550 T) et la RPD Lao

FIG. 1 | Opium poppy cultivation and production of opium, 2006–2017^a



graphe 1 (production mondiale d'opium). Source: UNODC, calculations are based on UNODC illicit crop monitoring surveys and the responses to the annual report questionnaire. a Data for 2017 are still preliminary. Mexico is not included in 2016/2017 due to the lack of data.

Les opiacés (naturels, de l'opium) et opioïdes sont les « drogues » problématiques qui causent les plus forts taux de morbidité et de mortalité (>56000 overdoses) liées aux drogues dans le monde. Le Rapport mondial (ONU) sur les drogues 2019 (WDR 2019, toujours en 5 vol.) fait état d'une augmentation record de 2/3 de la production d'opium en 2017/2016, liée à l'Afghanistan, qui reste de loin le premier producteur mondial (voir **graphe 1**), et de la consommation des drogues traditionnelles, avec toujours, une progression alarmante des **nouvelles substances psychoactives (NSP)**.

Vendues comme « euphorisants légaux » et « drogues de synthèse », les **NSP** prolifèrent à un rythme sans précédent et posent des défis de santé publique inédits. Le nombre de NSP rapportées à l'ONU par les États membres est passé de 166 à la fin de l'année 2009 à 251 à la mi-2012, ce qui représente une augmentation de plus de 50 %. ... Étant donné que de



nouvelles substances nocives font leur apparition sur le marché des drogues avec une régularité sans faille, le système de contrôle international des drogues doit désormais faire face à la rapidité et à la créativité du phénomène des NSP (voir [graphe 2](#)).

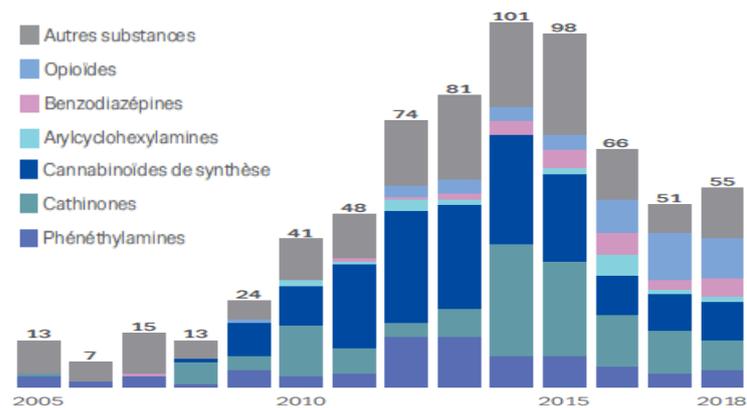
Vendues librement, y compris sur internet, les NSP ne sont pas testées et peuvent donc se révéler bien plus dangereuses que les drogues traditionnelles. Les noms « **épice** », « **miaou miaou** » et « **sels de bain** » induisent les jeunes en erreur en leur faisant croire qu'ils s'adonnent à un plaisir quasi sans risques. Globalement, la consommation de drogues traditionnelles, telles que l'héroïne et la cocaïne, semble être stable. En Europe, l'usage d'héroïne semble être en déclin. Par ailleurs, le **marché de la cocaïne semble être en expansion en Amérique du Sud** et dans les économies émergentes en Asie. **L'usage d'opiacés concerne environ 17 millions de personnes dans le monde.**

L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA) publie aussi un "Rapport européen sur les drogues 2019" (http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/12078/20192630_TD0319332ENN_PDF.pdf) qui alerte sur le fait que "**les opiacés de synthèse soient de plus en plus détournés de leur usage initial**" : fentanyl® (Estonie), buprénorphine® (R. Tchéque, Finlande) étant les « number one ».

L'EMCDDA surveille une vaste gamme de NSP :

- cannabinoïdes de synthèse
- cathinones de synthèse
- phénéthylamines
- opiacés
- tryptamines
- benzodiazépines
- arylalkylamines, notamment.

En 2018, 55 NSP ont été détectées pour la première fois, ce qui porte le nombre des NSP surveillées à **731**, parmi lesquelles 380 ont été décelées au cours des cinq dernières années ([graphe 2](#)).



graphe 2 : Nombre et catégories de NSP répertoriées de 2005 à 2018, par le système d'alerte précoce de l'Union européenne)

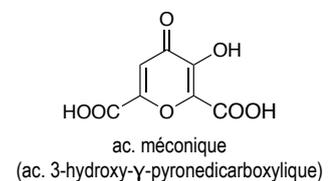
A-2-I-3- Caractères de l'opium

Pâte de saveur amère et âcre, à odeur terreuse.

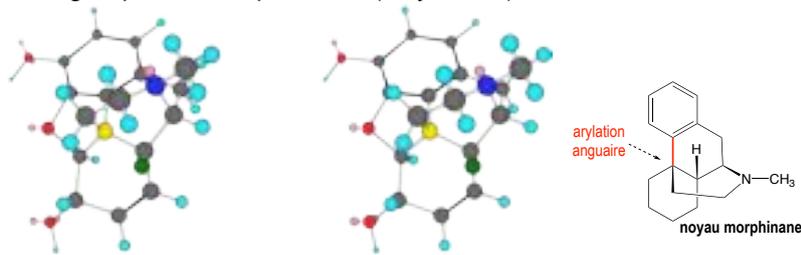


A-2-I-4- Composition chimique de l'opium

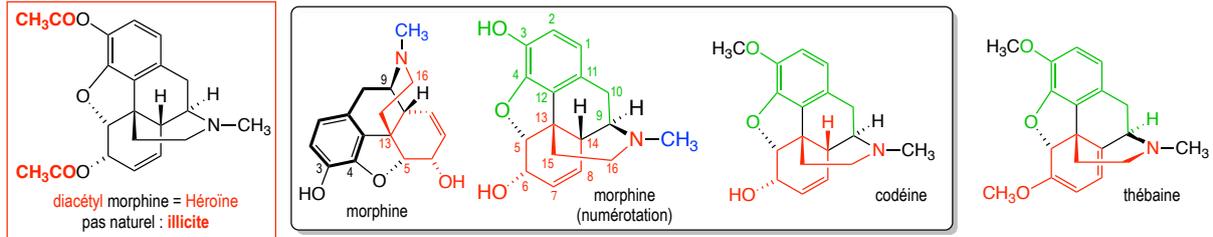
- Composés banals (ac. méconique)
- P.A. : alcaloïdes isoquinoléiques (10-20% de l'opium) → 4 groupes :



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



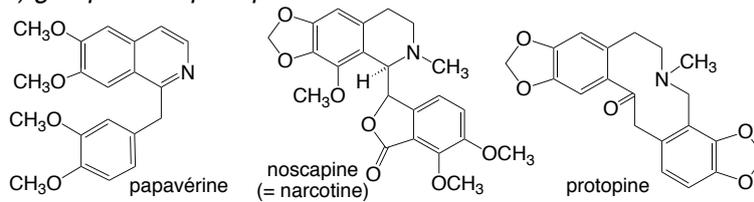
structure 3D de la morphine (vue stéréoscopique par strabisme convergent)



A-2-I-4-2- groupe de la papavérine

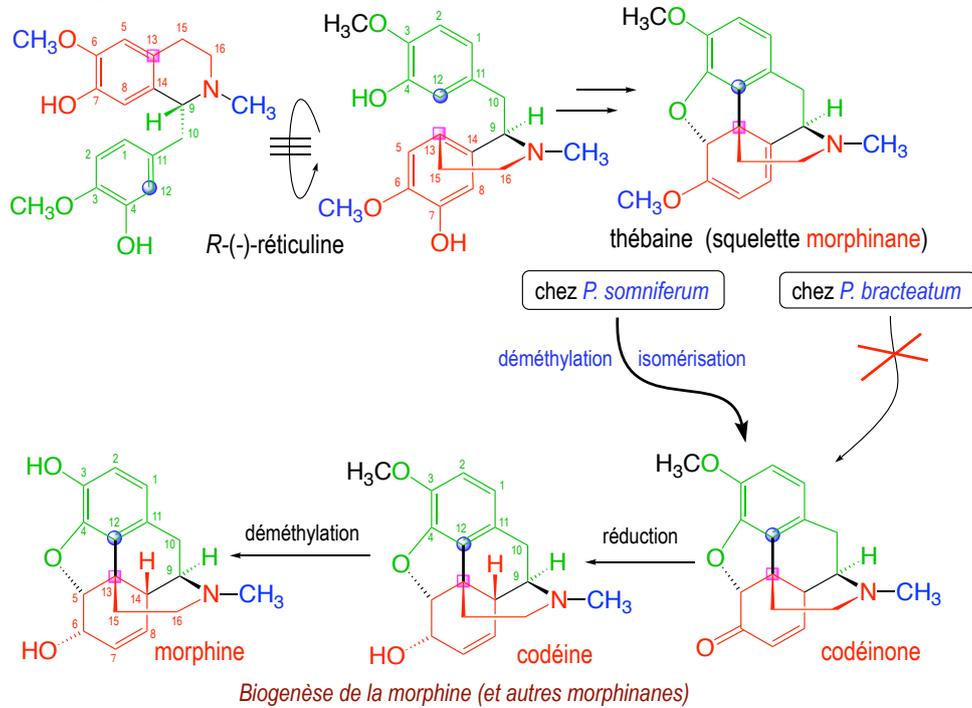
A-2-I-4-3- groupe de la noscapine (= narcotine)

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



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

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



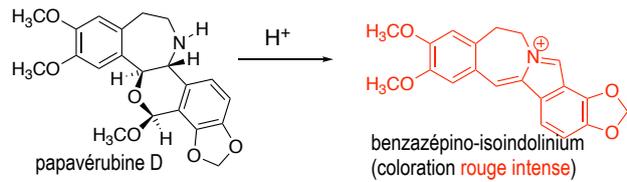
A-2-I-6- Essais de l'opium

A-2-I-6-a- botanique

A-2-1-6-b- physicochimiques

a) Essais qualitatifs

- réactions de caractérisation de l'acide méconique (rouge en présence de FeCl₃).
- de la porphyrine (**papavérubine D**) : → opium de l'Inde.
- CCM.



b) Essais quantitatifs

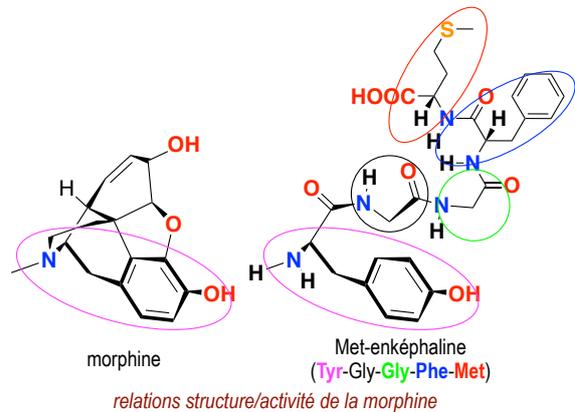
- Perte à la dessiccation
- Cendres sulfuriques.
- Dosage de la morphine : HPLC.

A-2-1-7- Propriétés pharmacologiques

A-2-1-7-a- Propriétés pharmacologiques de la **morphine**

1) Sur SNC :

- **antalgique de palier III** : agoniste pur récepteurs limbiques μ et (moins) κ (cornes dorsales moelle épinière) ; ligands naturels = **enképhalines, endorphines, ...**, → libération de la sub. P est ↓ : **forte dépression de la perception nociceptive**.
- **Autres effets dépresseurs centraux** : **dépression respiratoire**, hypo-thermisante.
- **Toxicomanogène**.

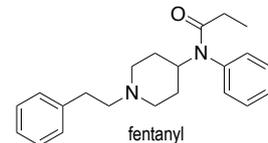


L'ANSM a publié en 2010, des recommandations de bonne pratique relatives

à l'utilisation hors AMM de certains médicaments à visée antalgique, en cas de douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte.

Ces recommandations visent en particulier à encadrer l'utilisation hors établissement de santé de médicaments dont l'accès est normalement limité (réservés à l'usage hospitalier ou à prescription restreinte).

Plus précisément, les **modalités d'utilisation de 8 classes de médicaments** sont exposées dans ce document : **anesthésiques locaux par voies périmédullaire, parentérale et topique, fentanyl** (Durogesic®, Fentanyl®, Effentora®, Pecfent®), et **sufentanil, kétamine, MEOPA, méthadone, midazolam, morphine** par voies périmédullaire et intracérébroventriculaire, et propofol.



En savoir plus :

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

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

Bon usage des médicaments antalgiques opioïdes : le RESPADD publie un guide pratique, par: Stéphane KORSIA-MEFFRE – (24 Octobre 2018) : <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioïdes.pdf>.

2) Sur fibres lisses

- longitudinales (↓), circulaires (↑) → **constipation** (2^{ème} effet indésirable le plus fréquent), rétention urinaire.

3) Autres actions :

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

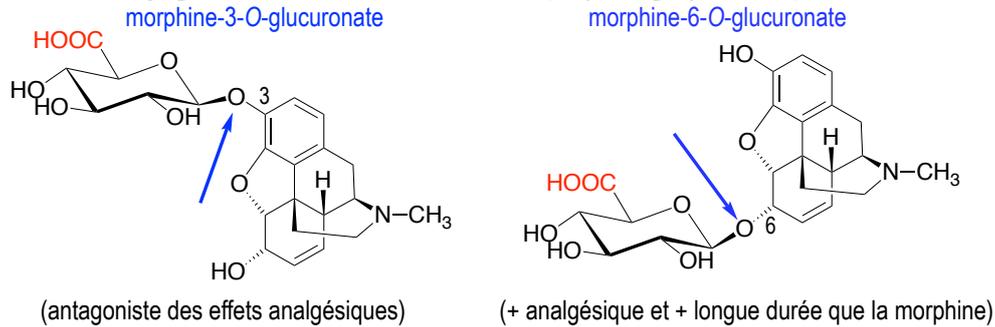
Syndrôme de sevrage : sueurs, larmoiements, algies, agressivité, hyperthermie, hallucinations, nausées, vomissements

Sub. P = Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met,

Bradykinine (nonapeptide) : Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg → **cure désintoxication.**

4) Métabolisme de la **morphine** :

Glucuroconjugués → urines, sueur, salive (dépistage possible)



A-2-1-7-b- Propriétés pharmacologiques de la **codéïne**

- Sur SNC : analgésique < à morphine (M) (palier II), cytochrome **CYP2D6**, responsable de la **transformation de codéïne en M** (10%).
- Sédatif puissant de la toux
- autres effets : **toxicomanie** (idem M).

A-2-1-7-c- Propriétés pharmacologiques de la **papavérine**

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

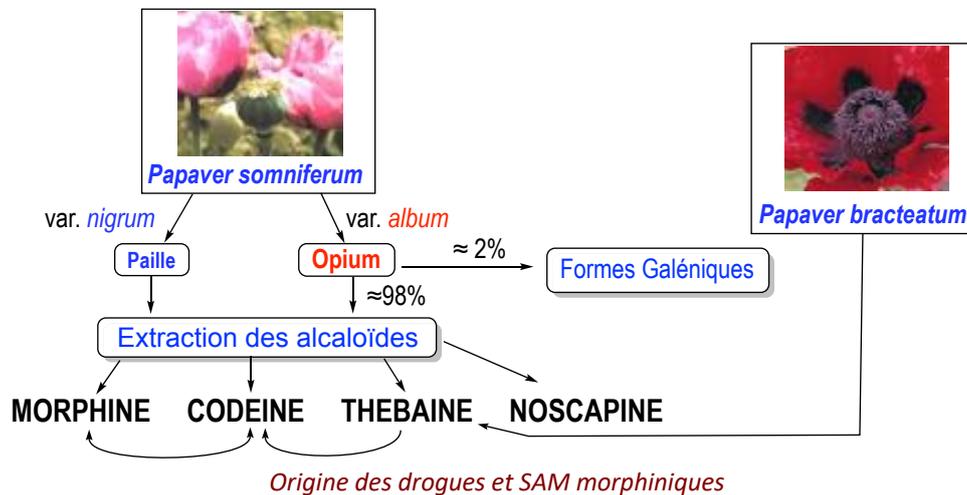
A-2-1-7-d- Propriétés pharmacologiques de la **noscapine**

- Sédatif de la toux

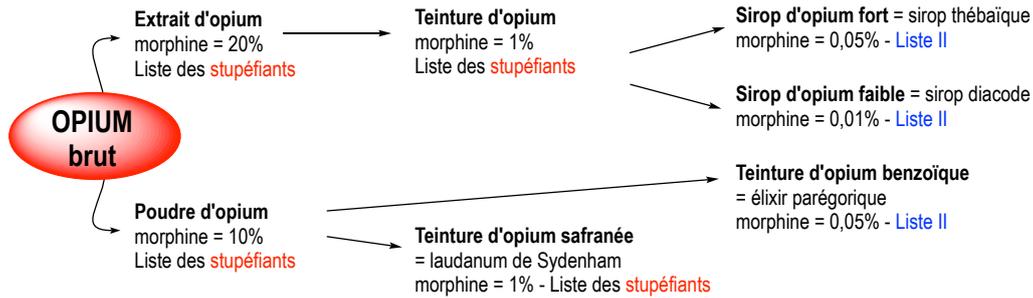
A-2-1-7-e- Propriétés pharmacologiques de l'**opium total**.

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

A-2-1-8- Emplois de l'opium



A-2-1-8-a- Préparations galéniques « morphiniques ».



Liste des médicaments contenant la SAM : opium

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

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

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

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

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

LAMALINE supp LISTE I : paracétamol (DCI) 500 mg ; **opium** poudre 15 mg titrée à 10 % (m/m) en morphine base anhydre ; caféine 50 mg

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

A-2-1-8-b- Extraction des alcaloïdes

Celle de l'opium résulte d'un procédé très spécifique à cette seule catégorie de SAM, pour ce qui concerne la concentration et l'isolement des SAM, à partir de la drogue : aucun solvant ni aucune base n'a été utilisé pour obtenir ce totum alcaloïdique du Pavot. Le suc produit par les capsules, se concentre fortement en alcaloïdes morphiniques (12 à 25%), lors du séchage (évaporation naturelle de l'eau) et de sa transformation en opium, à partir duquel sont isolés les différents alcaloïdes (voir méthode des « sels de Grégory », cours de VASAM, DFGSP2).

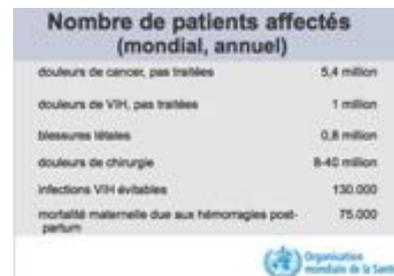
A-2-1-9- Emplois des alcaloïdes purifiés de l'opium

A-2-1-9-a- La morphine : Antalgique majeur

Chef de file des "antalgiques morphiniques"

Comparatif (« équianalgésie ») des différents morphiniques oraux retrouvés dans la littérature (www.globalrph.com/narcotic.cgi).

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



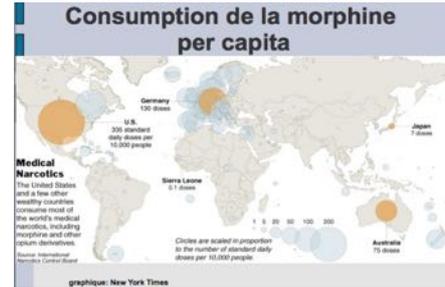
douleurs non traitées...

Consommation annuelle de morphine à usage thérapeutique *per capita* (en mg) :

	1984	1997
France	0,49	25,78
Danemark	10,35	77,08
UK	8,14	22,05

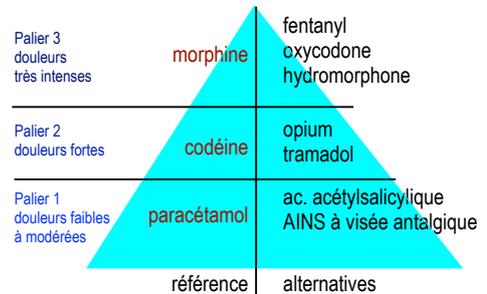
« En 2009, les États-Unis, le Canada et l'Europe représentaient 18% de la population mondiale, mais 90% de la consommation de morphine. En termes d'accès aux médicaments opiacés, le fossé n'a fait que s'accroître depuis longtemps. En **2013**, la consommation de morphine aux États-Unis était **32 fois plus importante** qu'en **1964** (passant de **2,3 mg** à **79,9 mg/personne**). Au cours de la même période, la consommation de morphine en Tanzanie n'a que doublé, pour atteindre 0,15 mg/personne. Pour l'Inde, le chiffre n'était que de 0,11 mg/personne pour l'année **2013** ! La consommation d'opiacés per capita en Asie, en Amérique centrale, dans les Caraïbes et en Afrique est largement inférieure à la norme mondiale minimale établie justement par l'OICS. Dans les pays et les régions où la consommation est inférieure à cette norme (fixée à 200 doses journalières par million d'habitants et par jour), on peut être certain que nombre de patients ayant **besoin d'opiacés pour des raisons médicales légitimes n'y ont pas accès**... La douleur est universelle, en être soulagé est encore affaire de géographie ».

(26/01/2018 : Luke Messac, M.D./Ph.D. Etudiant en Histoire, Université of Pennsylvanie).



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. Elles-mêmes, progressivement remplacées par solutions buvables sans arôme ni édulcorant (en ampoules).



classification des antalgiques par paliers (OMS)

Formes actuellement utilisées :

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

- voie orale : **chlorhydrate**

- 10 à 20 mg de M,HCl
- Doses usuelles : toutes les 4 h (6 x 10 mg/j). À adapter pour chaque sujet.

sulfate (comprimés à lib. prolongée)

- 10, 30, 60 et 100 mg de M,H₂SO₄ per os.
- Doses usuelles : adulte = 10 mg / prise, 60 mg/j ; enfant : 1 mg/Kg à répartir sur le 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 (1/10^{ème} IV), sous arachnoïdienne, intrathécale (1/100).

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

Arrêté du **25/08/1997** : supprime la notion de posologie maximale quotidienne ou par dose → les prescripteurs n'ont plus à indiquer « je dis telle dose ... » ou « dose codex dépassée ».

Liste des STUPEFIANTS → ordonnance sécurisée nécessaire.

Durée du traitement limitée, jusqu'à la fin de la période couverte par la prescription, à :

- 7 jours (voie injectable si amp. pour injection directe),
- 14 jours (préparations à base de chlorhydrate de morphine),
- 28 jours (voie injectable si amp. pour systèmes actifs de perfusion et spécialités à base de sulfate de morphine).

En milieu extra-hospitalier, la prescription doit émaner d'un médecin, d'un chirurgien-dentiste ou d'un docteur vétérinaire.

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

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

• destinées à la **voie orale** :

ACTISKENAN gél **STUPÉFIANTS** ; prescription limitée à 28 jours : morphine sulfate 5 mg, ou 10 mg, ou 20 mg, ou 30 mg
MOSCONTIN cp enr LP **STUPÉFIANTS** ; prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion : M sulfate 10 mg, ou 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
ORAMORPH buv **STUPÉFIANTS** ; prescription limitée à 28 jours : morphine sulfate 10 mg, ou 30 mg, ou 100 mg
SEVREDOL cp pellic séc **STUPÉFIANTS** ; prescription limitée à 28 jours : morphine sulfate 10 mg, ou 20 mg
SKENAN LP gél (ugle LP) **STUPÉFIANTS** ; prescription limitée à 28 jours : morphine sulfate 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, ou 200 mg.
Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse

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

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

MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml S inj 10Amp/1ml

MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml S inj 1 ou 10Amp/10ml

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

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

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

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

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

MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1, 1, 10, 20, 40 mg/ml sol inj

MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml sol inj

MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 1, 10, 20, 40 mg/ml sol inj

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

A-2-1-9-b- Emplois de la **codéine**

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

La codéine et ses dérivés constituent aujourd'hui l'ingrédient principal de "cocktails" (appelés Purple drank, Lean, Codé, Codé sprite, ou cocktail bleu) à visée récréative, consommés généralement lors de soirées privées pour leur effet "planant" (ou "hallucinogène", pour le dextrométhorphan), en alternative au cannabis.

Par **arrêté en date du 12 juillet 2017**, les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la **codéine**, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées. Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de **sirop**: **liste II**
- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une forme pharmaceutique autre que sirop: **liste I**
- pour les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique: **liste I**

ALGICALM 400 mg/25 mg cp codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - Non remboursé)

ALGISEDAL cp codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

Douleurs modérées ou intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques.

ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg et 400 mg/60 mg cp pellic codéine phosphate hémihydrate, ibuprofène (**Liste I** - REMB 65%)

Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg cp séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

Traitement des douleurs modérées à intenses qui ne sont pas soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls.

CODOLIPRANE 400/20 mg et 500/30 mg cp séc adulte codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

DAFALGAN CODEINE cp efferv séc et pellic codéine phosphate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

DOLIPRANE CODEINE 400 mg/20 mg cp séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - Non remboursé)

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

KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg et 600 mg/50 mg cp codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

LINDILANE 400 mg/25 mg cp codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

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

NOVACETOL cp acide acétylsalicylique, paracétamol. (**Liste I** - Non remboursé)

Traitement symptomatique des affections douloureuses, des affections fébriles.

PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg cp séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg cp efferv séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg cp efferv séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg cp efferv séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg cp efferv séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg cp efferv séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg cp efferv séc codéine phosphate hémihydrate, paracétamol (**Liste I** - REMB 65%)

PRONTALGINE cp Réfèrent caféine anhydre, codéine phosphate hémihydrate. (**Liste I** - Non remboursé)

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

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

DINACODE sirop adulte codéine, sodium benzoate, serpolet teinture (**Liste II** - Non remboursé)

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

EUCALYPTINE LE BRUN sirop codéine, cinéole (**Liste II** - Non remboursé)

EUPHON sirop codéine, érysimum extrait sec aqueux (**Liste II** - PARTIEL)

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

NEO-CODION cp enr codéine camsilate. (**Liste I** - Non remboursé)

NEO-CODION sirop adulte codéine camsilate (**Liste II** - REMB 30%)

NEO-CODION sirop enfant codéine camsilate, sodium benzoate (**Liste II** - Non remboursé)

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

PADERYL 0,1 % sirop codéine phosphate hémihydrate (**Liste II** - REMB 30%)

PADERYL 19,50 mg cp enr codéine phosphate hémihydrate (**Liste I** - REMB 30%)

POLERY sirop adulte codéine, Érysimum extrait fluide (**Liste II** - REMB 30%)

POLERY sirop sans sucre adulte codéine, Érysimum extrait hydroalcoolique fluide (**Liste II** - REMB 30%)

PULMOSENUM sol buv codéine, gaïacol (**Liste I** - Non remboursé)

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

TUSSIPAX cp pellic codéine, éthylmorphine chlorhydrate (**Liste I** - REMB 30%)

TUSSIPAX sirop codéine, espèces pectorales concentré. (**Liste II** - REMB 30%)

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

La monographie du **Tussilage (fleur de) (1995)**, de la Pharmacopée française, est supprimée depuis le 1^{er} janvier 2019.

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

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

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

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

A-2-I-9-d- Emploi de la **papavérine**.

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

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

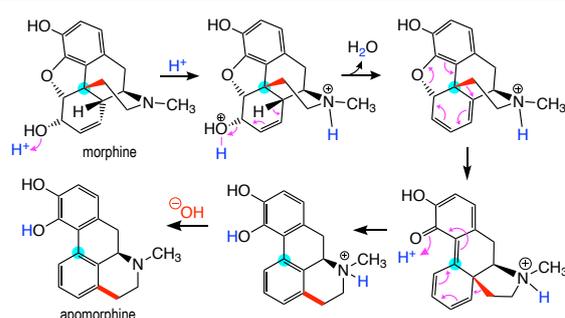
Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.

Liste des médicaments contenant la SAM : Apomorphine

Propriétés émétiques très élevées.

Stimulateur des récepteurs D1 et D2 (dopaminergiques) : **antiparkinsonien**.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL
: **Antiparkinsonien** : dopaminergique (Apomorphine) - **Liste I**



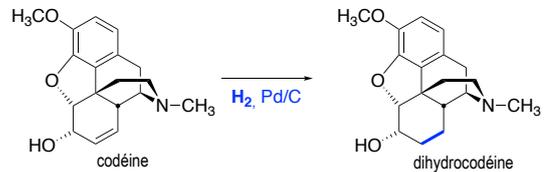
: ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable)

APOKINON 0,5 % sol inj SC **APOKINON** 10 mg/ml sol inj SC **APOKINON** 30 mg/3 ml sol inj SC

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

A-2-1-9-e- Produits de transformation des alcaloïdes de l'opium

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



SAM hémisynthétique issue de la codéine

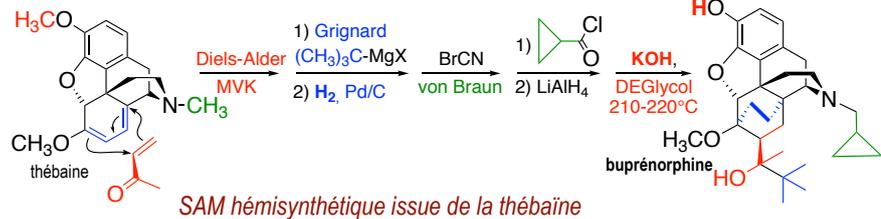
Spécialités ayant comme SAM, seule ou en association, la 'dihydrocodéine'- LISTE I

DICODIN 60 mg cp LP : Dihydrocodéine (DCI) tartrate 60 mg

Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité moyenne

Dérivés de la **thébaïne** :

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



SAM hémisynthétique issue de la thébaïne

Utilisations dans la prise en charge de dépendances aux opiacés :

Mécanisme d'action :

Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

La **buprénorphine** est utilisée, seule ou en association à la **naloxone**, dans la prise en charge de dépendances aux opiacés aux volontaires > 15ans.

Spécialités ayant comme SAM la 'buprénorphine' seule- Liste I :

BUPRENORPHINE ARROW 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

BUPRENORPHINE BIOGARAN 0,4 mg, 2 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

BUPRENORPHINE CRISTERS 0,4 mg, 2 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

BUPRENORPHINE EG 0,4 mg, 2 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

BUPRENORPHINE MYLAN 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

BUPRENORPHINE SANDOZ 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

BUPRENORPHINE TEVA 0,4 mg, 2 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

OROBUPRE 2 mg, 8 mg, lyoph oral ; buprénorphine,HCl

SUBUTEX 0,4 mg, 2 mg, 8 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

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

Spécialités ayant comme SAM la 'buprénorphine', associée à la naloxone - Liste I

BUPRENORPHINE/NALOXONE ARROW 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, cp subling sécable ; buprénorphine,HCl ; naloxone, HCl, 2H₂O

BUPRENORPHINE/NALOXONE MYLAN 2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg, cp subling sécable ; buprénorphine,HCl ; naloxone, HCl, 2H₂O

SUBOXONE 2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl ; naloxone,HCl, 2H₂O

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

Utilisations dans la prise en charge de la douleur (moins dosée) :

La **buprénorphine** est un **agoniste-antagoniste morphinique** qui se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ . C'est un **antalgique majeur** dont l'usage doit être réservé aux situations nécessitant une **sédation rapide et efficace** d'une **douleur intense**.

TEMGESIC 0,2 mg, cp subling ; buprénorphine,HCl

TEMGESIC 0,3 mg/ml sol inj ; buprénorphine,HCl

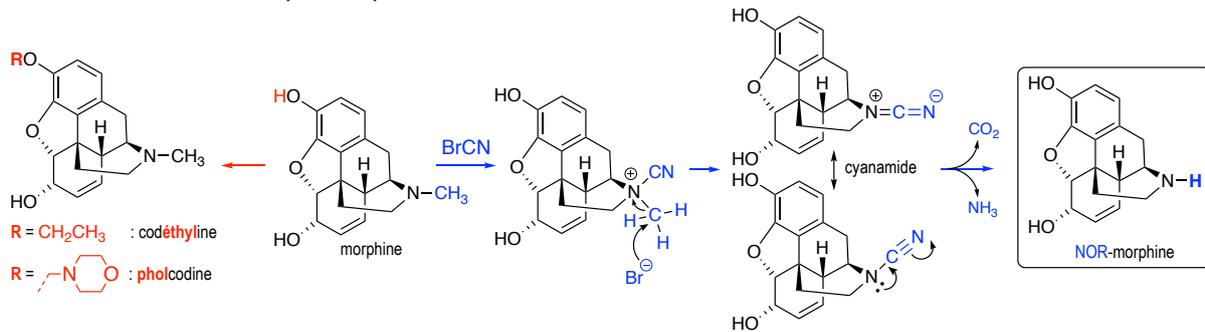
Douleurs intenses, en particulier : douleurs postopératoires ou néoplasiques.

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

L'agonisme partiel de la **buprénorphine** lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets déprimeurs, notamment cardiorespiratoires. Cette marge thérapeutique peut être amoindrie en cas d'association à des **benzodiazépines** ou dans des situations de mésusage de la **buprénorphine**.

Dérivés de la **morphine** qui subit :

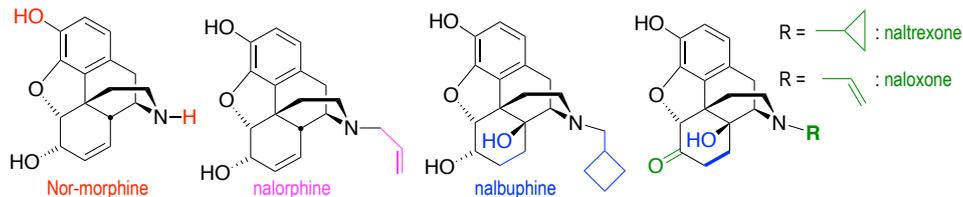
- soit une transformation de sa fonction phénolique → **éthers** ≠ **codéine** :
 - éthylque = **codéthylène**®
 - méthylemorpholine = **pholcodine**®
- soit une *N*-déméthylation par une réaction de von Braun, au **BrCN** :



étherifications de la morphine

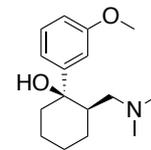
Déméthylation selon von Braun de la morphine → NOR-morphine

Son dérivé amine secondaire ("**NOR**"-morphine, pour **N**itrégen **O**hne **R**adikal) sert à préparer diverses SAM hémisynthétiques, qui possèdent toutes le squelette **morphinane** :



SAM hémisynthétiques issues de la morphine

Un dérivé synthétique (le **tramadol**®) est devenu « naturel » : il avait été isolé d'une Rubiacée (**Nauclea latifolia**) par AHCÈNE Boumendjel, en déc. 2013 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 12073–12076). Cependant, cette **découverte est aujourd'hui vivement contestée** : des animaux, traités par le tramadol®, auraient contaminé l'arbre, le « pêcher africain », en urinant à proximité et ses écorces de tronc (drogue étudiée) auraient accumulé le tramadol® ! Ce que ces « scientifiques » n'avaient pas eu l'intelligence d'imaginer ... Donc, il est redevenu « **substance de synthèse** », ce qu'il aurait toujours dû rester !



Tramadol®
~~Nauclea latifolia (Rubiaceae)~~

La synthèse et l'emploi de ces dérivés sont traités en cours de *Chimie Thérapeutique*.

A-2-II- les capsules : (de *P. somniferum*)

Liste I. Entrent dans les « **espèces calmantes** », en gargarisme (avec rac. de guimauve) : analgésiques

A-2-III- les feuilles : (de *P. somniferum*)

Liste I. En usage externe (liniments, lotions). Faible quantité d'alcaloïdes → « **huile de jusquiame composée** » (« baume tranquille »).

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

Huile d'œillette → **lipiodol**® (voir p. 337).

À partir de la "paille de Pavot" → isolement des alcaloïdes
« morphinanes » : aujourd'hui, cette source représenterait
près de 90% des opiacés à usage thérapeutique !

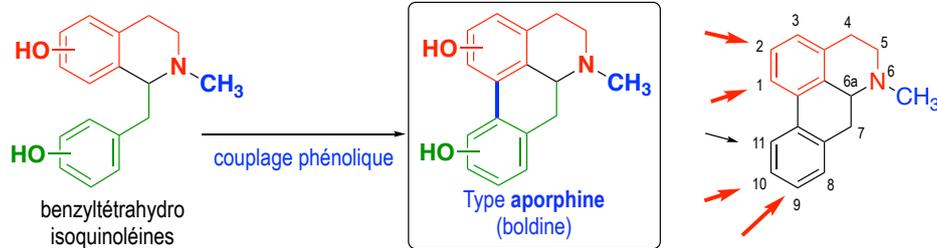
B - Le Pavot à bractées, *Papaver bracteatum L.*

Voir plus haut, la biogenèse de la morphine.



Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Aporphine - Monographie

1- Généralités



Les aporphinoïdes (+ de 450) sont présents chez les :

- Magnoliacées
- Lauracées
- Monimiacées
- Ménispermacées
- Papavéracées
- Renonculacées

Le Boldo, Peumus boldus, Monimiacées



Peumus boldus (feuille)



Peumus boldus (jeune rameau)

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

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

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

1-B- Chimie

Hétérosides de flavanols + 1 à 2% HE à cinéole.
0,2 à 0,5% d'alcaloïdes de type « aporphine » :

1-C- Action pharmacologique

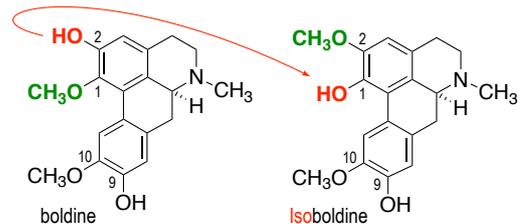
Stimulant la digestion, cholagogue et cholérétique.

1-D- Emplois

Les feuilles (Ph. Eur., 10^{ème} 01/2008:1396) : en infusions à 10 g/l (nombreuses tisanes). La monographie de la boldine, de la Pharmacopée française, est supprimée depuis le 1^{er} avril 2019.

Extrait sec de feuilles (Ph. Eur., 10^{ème} 04/2008:1816) : dans cas d'insuffisances digestives et hépatobiliaires.

Les écorces (plus riches) → extraction de la boldine (spécialités) :



Médicaments contenant la SAM : Boldine

BOLDOFLORINE cp pellic

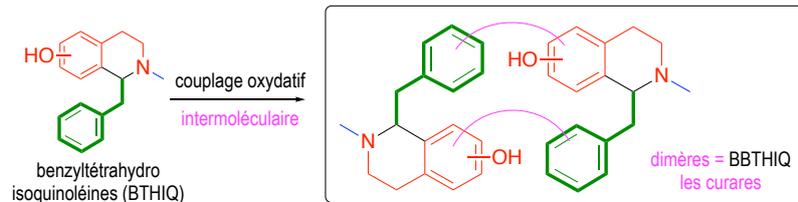
OXYBOLDINE cp efferv

Traitement d'appoint des troubles dyspeptiques (lenteur à la digestion, ballonnements).

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Bisbenzyl-THIQ - Monographie

« Les CURARES »

1- Introduction - Généralités sur les BBTHIQ



2- Généralités sur les curares

2-A- Historique

Curare : transcription phonétique de « ourari » ou « uirary » (termes indiens), désignant des mélanges complexes utilisés comme « poisons de flèche ». Permettent une capture aisée du gibier qui, curarisé (relâchement musculaire), tombe des arbres où ils reçoivent la flèche et reste consommable. En effet, les curares :

1) sont des poisons à la condition qu'ils soient introduits par voie parentérale (provoquent la mort par asphyxie (paralysie généralisée), tandis que la sensibilité et la conscience restent intactes : → « *la mort qui tue tout bas* » des conquistadores.

2) non toxiques *per os*. = action curarisante (exp. célèbres du physiologiste Claude Bernard, 1857, « *leçons sur les effets des substances toxiques et médicinales* »).

2-B- Classification des curares

2-B-1- Curares en tubes ("tubo-curares")

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

2-B-2- Curares en pots

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

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

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

2-C- Origine botanique

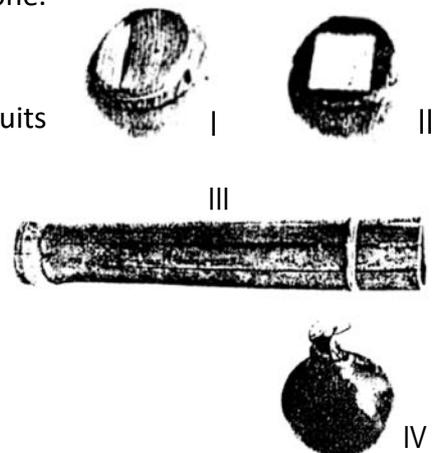
Curares en **calebasses** (I et II ; ≅ 1800)

Strychnos toxifera, *S. diabolii*, *S. nux-vomica*, *S. lethalis*
..... **Loganiacées**

Curares en tubes (III ; ≅ 1900)

Chondodendron, *Abuta*, *Cocculus*, **Ménispermacées**

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

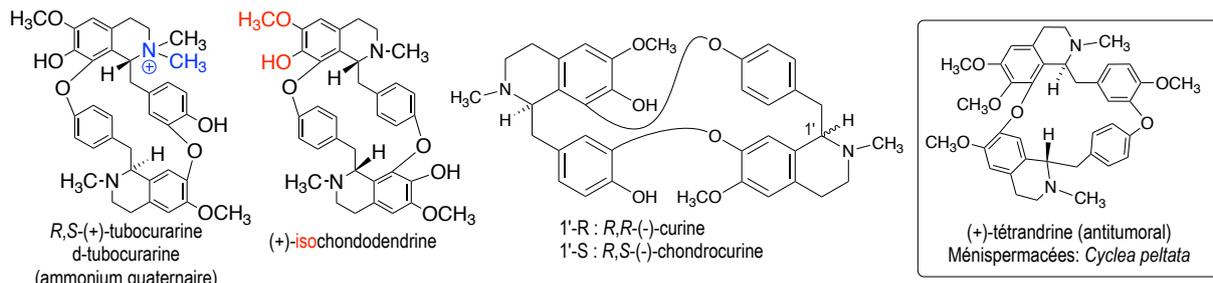


3- Composition chimique des Curares

Extraits de plantes épaississantes (faire adhérer à la flèche) + autre extraits à la réputation « toxique » = venins de serpents, fourmis venimeuses, viandes putréfiées, crapauds ...
SAM = Au début du 20^{ème} siècle on a découvert que ces curares étaient constitués d'extraits (macérats, lixiviats) renfermant des alcaloïdes (substances actives).

3-A- Curares des Ménispermacées

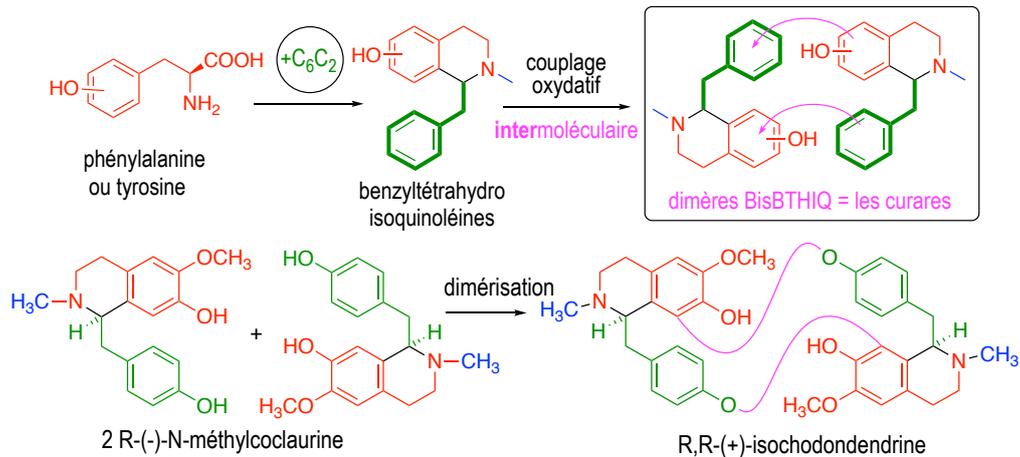
Extraits d'écorces de racines et tiges de lianes tropicales très difficiles à identifier (multiformes), de la famille des Ménispermacées (*Chondodendron tomentosum* ou *platyphylum*). 2 à 10% d'alcaloïdes **bisbenzyltétrahydroisoquinoléiques**. Les 2 principaux (*d*-tubocurarine, isochondodendrine) :



La tubocurarine est un ammonium quaternaire → curarisant.

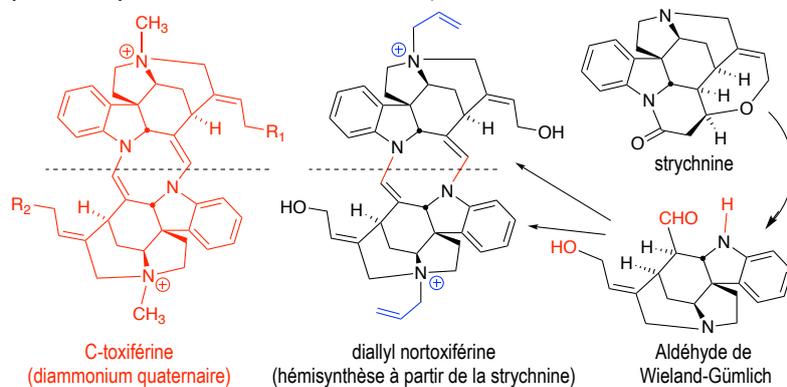
Biogénèse :

Couplage phénolique oxydatif **intermoléculaire** (entre 2 *N*-méthylcoclaurines):



3-B- Curares des Loganiacées

(ne sont pas isoquinoléiques mais sont traités ici) :



4- Actions physiologiques des curares

4-A- Voie d'introduction

- orale (pas d'activité)
- parentérale (uniquement dans ce cas).

4-B- Action curarisante

- Par voie parentérale, ils interrompent la transmission nerveuse au niveau de la jonction neuromusculaire (du muscle strié squelettique) en bloquant les récepteurs sous forme inactive : ce sont des **antagonistes compétitifs de l'Ac-choline**.

Ils sont encore appelés « **pachycurares, non dépolarisants** » pour les distinguer des « **leptocurares dépolarisants** » (succinylcholine), qui ne sont pas « compétitifs ».

Ils provoquent une **myorelaxation** (→ grande toxicité)

Les **antagonistes nicotiques** inhibent les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques. Selon leurs effets prépondérants, on distingue les antagonistes agissant au niveau du système nerveux autonome, ou **ganglioplégiques**, de ceux qui agissent au niveau de la synapse neuromusculaire, ou **curarisants** (pachycurares, non dépolarisants).

4-C- Sur S.N.C. : dépresseurs

4-D- Sur S.N.A. : (tubocurarine ≅ ganglioplégique)

Myorelaxation en plusieurs étapes : Hypotonie musculaire, atonie (suppression du tonus postural), paralysie incomplète avec perte de la motricité volontaire, paralysie complète avec perte de la conductibilité neuromusculaire.

Muscles de la face les premiers atteints, puis membres sup. et inf. puis abdominaux et intercostaux, enfin, le diaphragme = sans assistance resp. = Mort.

5- Essais physiologiques

5-A- pouvoir curarisant

sur le lapin : chute de la tête

sur la souris : suppression du phénomène de Straub (chez la souris morphinisée)

5-B- toxicité aiguë

DL₅₀ : sur la souris.

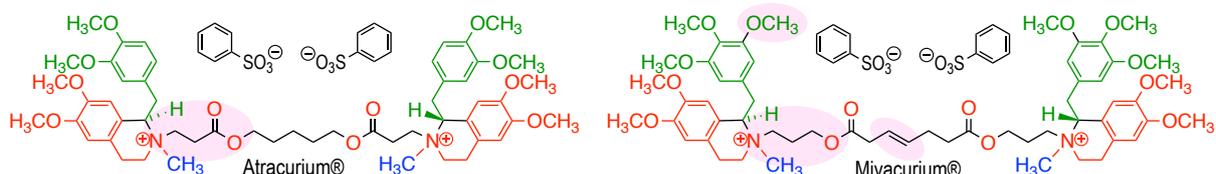
6- Emplois des curares

Utilisés en I.V. à 0,05 – 1,5 mg/kg, comme **adjuvant de l'anesthésie générale** lors des **interventions chirurgicales** abdominales et thoraciques afin de **relâcher les muscles striés**, de **faciliter l'intubation endotrachéale** et la ventilation assistée. Ils sont également indiqués pour faciliter la ventilation assistée en unité de soins intensifs.

Durée d'action 20 min.

En **convulsivothérapie** (prévention des traumatismes osseux / électrochocs).

Des médicaments de synthèse sont utilisés le plus fréquemment, qui possèdent tous 2 ammoniums quaternaires avec un « espaceur » :



Médicaments contenant la SAM Atracurium® - Liste I :

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Adjuvant de l'anesthésie : curarisant non dépolarisant - ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ml sol inj ; atracurium bésilate ; Pfizer Holding France

ATRACURIUM KALCEKS 10 mg/ml sol inj/p perf ; atracurium bésilate ; AS Kalceks

TRACRIUM 25 mg/2,5 ml (1%) sol inj en ampoule ; atracurium bésilate ; Aspen Pharma Trading Limited

TRACRIUM 250 mg/25 ml sol inj ; atracurium bésilate ; Aspen Pharma Trading Limited

TRACRIUM 50 mg/5 ml (1%) sol inj en ampoule ; atracurium bésilate ; Aspen Pharma Trading Limited

L'atracurium® est histamino-libérateur → hypotension, tachycardie réflexe + flush cutané.

Médicaments contenant la SAM Cisatracurium® - Liste I :

CISATRACURIUM ACCORD 2 mg/ml, 5 mg/ml sol inj/p perf ; cisatracurium bésilate ; Accord Healthcare France SAS

CISATRACURIUM HOSPIRA 2 mg/ml, 5 mg/ml sol inj p perf ; cisatracurium bésilate ; Pfizer Holding France

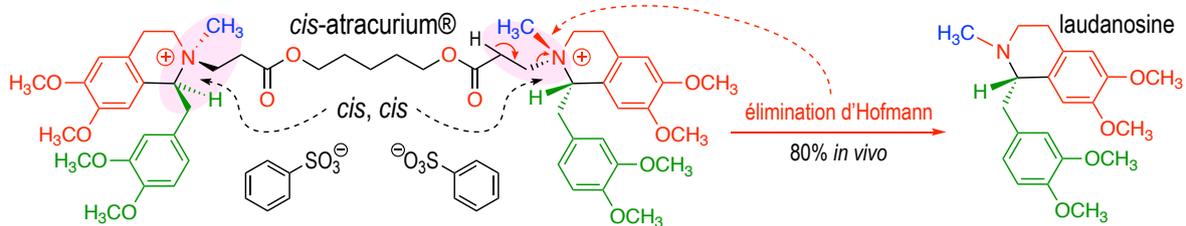
CISATRACURIUM KABI 5 mg/ml sol inj p perf ; cisatracurium bésilate ; Fresenius Kabi France

CISATRACURIUM KALCEKS 2 mg/ml sol inj/p perf ; cisatracurium bésilate ; AS Kalceks

CISATRACURIUM MYLAN 2 mg/ml, 5 mg/ml sol inj p perf ; cisatracurium bésilate ; Mylan

NIMBEX 2 mg/ml, 5 mg/ml sol inj p perf ; cisatracurium bésilate ; Aspen Pharma Trading Limited

Le cisatracurium® (l'isomère « cis,cis ») n'est pas histamino-libérateur. Mais, comme les autres ammoniums quaternaires, il peut donner lieu à une « élimination d'Hofmann » → formation de laudanosine (= tétrahydropapavérine), qui abaisse le seuil épiléptogène :



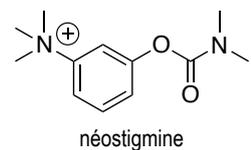
Médicaments contenant la SAM Mivacurium® - Liste I :

MIVACRON 10mg/5ml sol inj IV

MIVACRON 20mg/10ml sol inj IV

Curarisant non dépolarisant très sélectif, de courte durée d'action (15'), et ayant une activité rapidement réversible, indiqué comme **adjuvant de l'anesthésie générale**. Il peut être utilisé pour relâcher les muscles striés, faciliter l'intubation trachéale et la ventilation artificielle.

Antidote : Néostigmine (inhibiteur des cholinestérases). En raison de ses effets cholinergiques (→ bradycardie, sueurs, sialorrhée, diarrhée), elle est associée le plus souvent, à l'**atropine**, pour **abolir plus rapidement les effets des curares non-dépolarisants**.

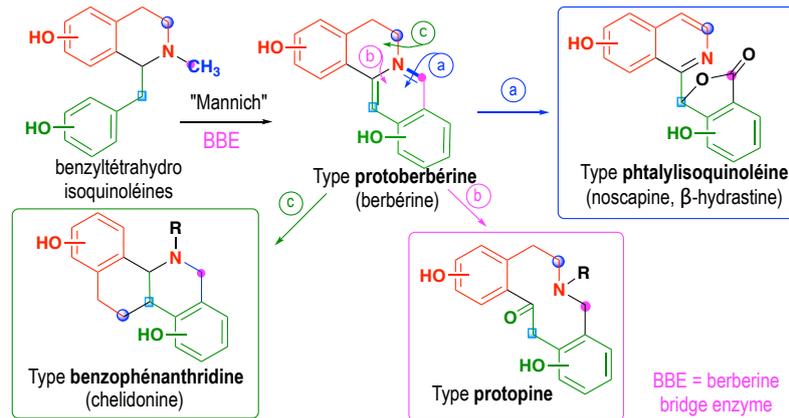


Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type Protoberbéine - Monographies

1- Introduction

1-A- Généralités sur les alcaloïdes à squelette protoberbéine

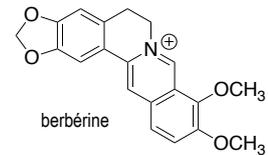
Biogenèse : couplage de type Mannich (BBE), suivi de réarrangements (coupures a, b ou c) :



2- Drogue à alcaloïdes de type protoberbéine - Monographie

Epine-vinette = berbérís, Berberis vulgaris, Berbérídacées

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

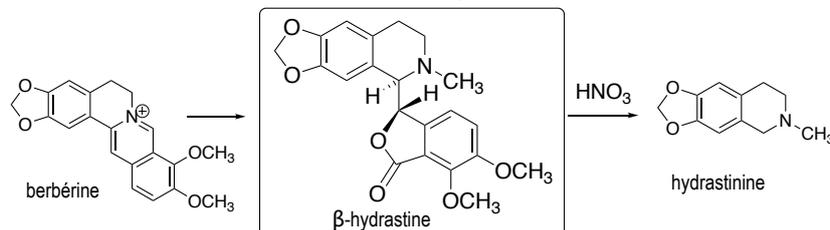


3- Drogues à alcaloïdes de type phtalyisoquinoléine - Monographie

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

Drogue : Ph. Eur., 10^{ème} Ed., **01/2011:1831** : Rhizome et racine séchés, entiers ou coupés, d'*Hydrastis canadensis* L. **Teneur** :

- *hydrastine* (C₂₁H₂₁NO₆ ; M_r 383,4) : au minimum 2,5 % (drogue desséchée),
- *berbéine* (C₂₀H₁₈NO₄ ; M_r 336,4) : au minimum 3,0 % (drogue desséchée).



- Botanique (herbe vivace, Canada et Nord des USA).
- Chimie : 4% d'AT dont le majoritaire est une phtalyisoQ, la **bêta-hydrastine** (voir : noscapine (MeO- en 8), p. 89) + **berbéine**.
- Propriétés pharmacologiques : **bactériostatique** (faibles doses), **bactéricide** (fortes doses).
- Emplois : Médicament homéopathique **sans indication thérapeutique** !

Hydrastinine (hémisynthèse) : associé à synéphrine et chlorexidine → collyre : **hyperhémies conjonctivales** - traitement antiseptique et décongestif.

Les **formes galéniques** (teintures MH, extraits) : préparations phytothérapeutiques* dans le trait. des symptômes en rapport avec l'**insuffisance veino-lymphatique**. Traitement des **ulcérations gingivales**.

* ex : HYDRASTIS COMPOSE BOIRON cp = *Hydrastis canadensis* (H) TM, *Cinchona succirubra* (H) TM, *Scrofularia* (H) TM, *Crataegus oxyacantha* (H), TM *Chelidonium majus* (H) TM, *Condurango* TM, *Cænothus* (H) TM.

Ph. Eur., 10^{ème} Ed. :

- **Berbérine (chlorure de)** C₂₀H₁₈ClNO₄·2H₂O. (Mr 407,8). 1153400.
- **Hydrastine (chlorhydrate d')**. C₂₁H₂₂ClNO₆. (Mr 419,9). 1154000. [5936-28-7]

4- Drogues à alcaloïdes de type protopine - Monographie

Fumeterre, *Fumaria officinalis* L., *Fumariacées*

• Botanique : herbe à feuilles vert glauque, très découpées. Drogue = Plante entière Ph. Eur.,

10^{ème} Ed. **01/2008:1861, corrigé 6.0).**

• Chimie :

Protopine (rappel, voir page 89).

• Propriétés pharmacologiques: le nébulisat est **ampho-cholérétique** (régulateur du flux biliaire).

Emplois : traditionnellement utilisé pour améliorer les fonctions d'élimination urinaire et digestive, cholérétique et cholagogue.

Contre les spasmes biliaires douloureux.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **cholérétique ou cholagogue.**

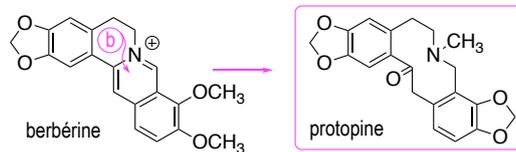
ARKOGELULES fumeterre gél

ÉLUSANES FUMETERRE gél

Médicament de phytothérapie.

ODDIBIL 250 mg Cpr enr 1Plq/40

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



Fumaria officinalis

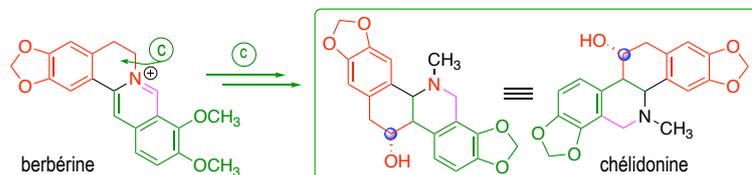
5- Drogues à alcaloïdes de type benzophénanthridine - Monographie

Chélidoïne, *Chelidonium majus* L., *Papavéracées*

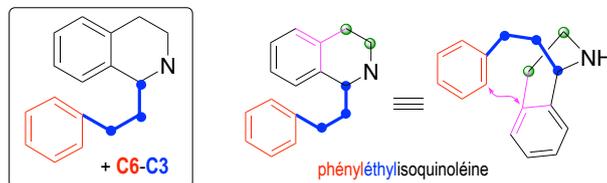
Emplois : médecine populaire : son latex jaune est caustique (anti-verrues et -cors).

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

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

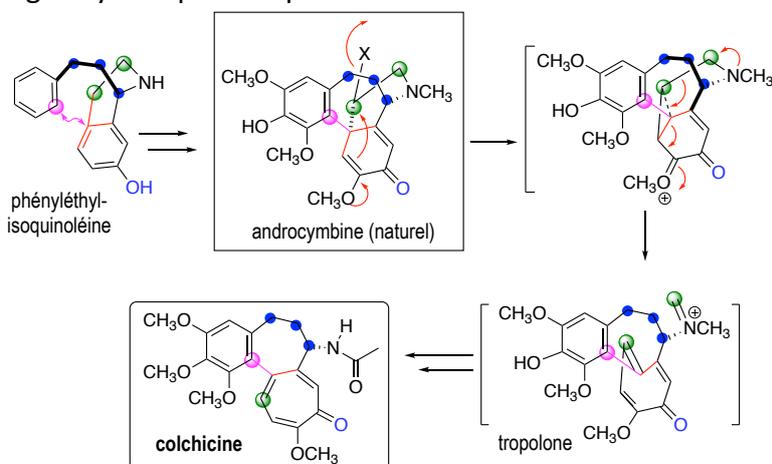


Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques de type tropolonique - Monographie



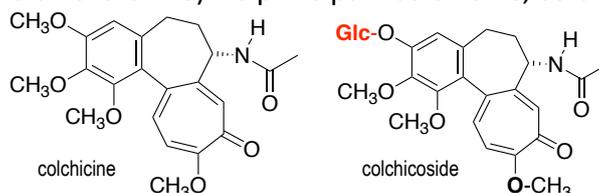
Généralités sur les alcaloïdes tropoloniques

Biogénèse; couplage oxydatif phénolique :



Colchique, *Colchicum autumnale* L., Liliacées

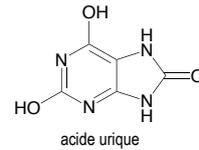
- **Botanique** : fleurs trimères (rose à violet) en septembre. Ovaire sous le niveau du sol → fruit qui sort l'été suivant par allongement du style (= capsule à 3 loges, septicides). Renferme des **graines** (2 mm de diamètre) = la drogue.
- **Chimie** : 0,6 à 1,2% d'alcaloïdes tropoloniques particuliers = amides (faible basicité → solubilité dans l'eau et le chloroforme). Le principal : colchicine, colchicoside.



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

La colchicine a des propriétés « mitoclasiques » : poison du fuseau mitotique (inhibe la polymérisation de la tubuline → blocage en métaphase : voir cours « Cancéro », UE3-11). Elle est **anti-inflammatoire** et **analgésique** → thérapeutique spécifique de la **crise aiguë de goutte** (sans corriger pour autant, l'anomalie du métabolisme de l'**acide urique** de cette pathologie !):

• **Emplois** : La drogue sert à l'extraction de la colchicine (**liste I**) utilisée dans le **traitement des crises de goutte** : 3 mg per os le 1^{er} jour, 2 mg les 2 jours suivants, puis 1 mg/jour sous surveillance médicale stricte.



Liste des médicaments contenant la SAM : **Colchicine** - **Liste I**

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

COLCHICINE OPOCALCIUM® (**Colchicine** cristallisée 1 mg) COLCHIMAX® (tiémonium 50 mg, opium 12,5 mg, colchicine 1 mg)

Indications :

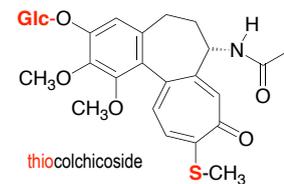
Autres **accès aigus microcristallins** : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite. **Maladie périodique** (mal. autosomique récessive du gène MEFV codant pour une protéine (la Marenostriane) ayant un rôle dans la régulation de l'inflammation → crises fébriles récurrentes).

Maladie de Behçet (inflammation des vaisseaux sanguins → vascularite).

La colchicine a une marge thérapeutique étroite : les posologies maximales ne doivent pas être dépassées. **Diarrhées**, **nausées** et les **vomissements** peuvent être les **premiers signes d'un surdosage en colchicine**. Les patients **doivent être informés de ces signes de potentiel surdosage**.

Cardiovasculaire = nouvelle indication 2020 ? Étude COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial), publiée en nov. 2019, fait état d'une **action protectrice (antiinflammatoire ?) importante par la colchicine** (à 0,5 mg/J), **de la survenue d'un accident** (cérébro-vasculaire, principalement), **après un premier infarctus du myocarde**.

Le colchicoside sert à préparer le **thiocolchicoside** (hémisynthèse), **décontracturant musculaire** : efficace dans tous les états spastiques d'origine centrale sans altérer la motricité volontaire → en rhumato, traumatisme et obstétrique (hypertonie utérine).



- Thiocolchicoside (Vidal 2014) : *Analogue soufré, hémisynthétique, d'un glucoside naturel du colchique, il se comporte pharmacologiquement comme un **myorelaxant**, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.*
- *Il supprime ou **atténue considérablement la contracture d'origine centrale** : dans l'hypertonie spastique, il diminue la résistance passive du muscle à l'étirement et réduit ou efface la contracture résiduelle. Son action myorelaxante se manifeste également sur les muscles viscéraux : elle a été mise en évidence notamment sur l'utérus.*
- *Par contre, le thiocolchicoside est dépourvu de tout effet curarisant : c'est en effet par l'intermédiaire du système nerveux central et non par une paralysie de la plaque motrice qu'il agit. Des travaux (1980) ont mis en évidence une **affinité sélective de type agoniste du thiocolchicoside pour les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)**, ainsi que des propriétés **agonistes glycinergiques**. Il n'altère donc pas la motilité volontaire, ne provoque pas de paralysie et évite, de ce fait, tout risque respiratoire.*

Le thiocolchicoside est **sans influence sur le système cardiovasculaire**.

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Myorelaxant** : voie orale - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

MIOREL 4 mg Gélule, bte de 12 ou 24
MIOREL 4 mg/2 ml sol inj IM en ampoule
THIOLCHICOSIDE ALMUS 4 mg cp secs, bte de 12 ou 24
THIOLCHICOSIDE ALTER 4 mg cp, bte de 12
THIOLCHICOSIDE ARROW 4 mg cp, bte de 12 ou 24
THIOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg cp, bte de 12 ou 24

THIOLCHICOSIDE CRISTERS 4 mg cp, bte de 12 ou 24
THIOLCHICOSIDE EG 4 mg cp séc, bte de 12 ou 24
THIOLCHICOSIDE MYLAN 4 mg cp, bte de 12 ou 24
THIOLCHICOSIDE PHARMY II 4 mg/2 ml sol inj
THIOLCHICOSIDE SANDOZ 4 mg cp, bte de 12 ou 24
THIOLCHICOSIDE ZENTIVA 4 mg cp, bte de 12 ou 24



Alerte ANSM (2 janv 2018) : à partir du 2 janvier 2018, les spécialités myorelaxantes **orales** de thiocolchicoside ne **sont plus prises en charge par l'Assurance maladie**, ni en ville, ni à l'hôpital.

Indications :

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

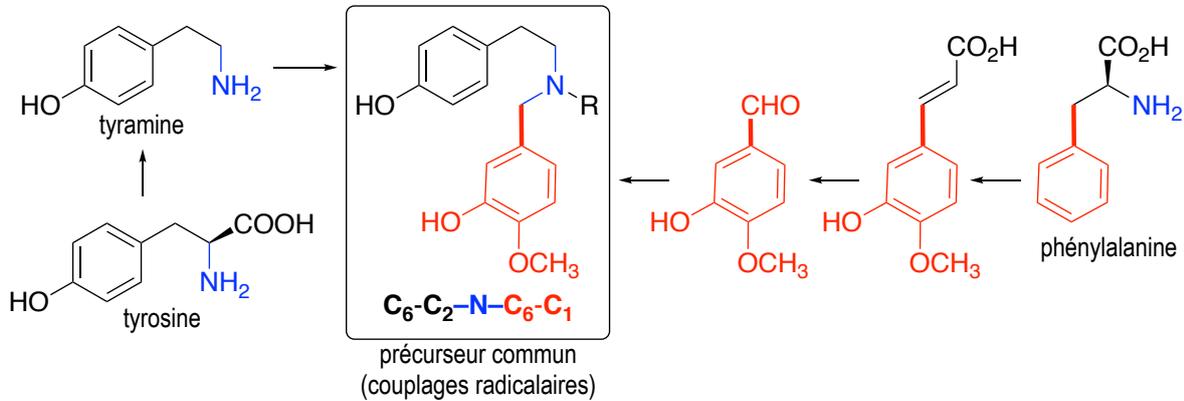
Contre-Indications :

- le thiocolchicoside est contre indiqué pendant la grossesse, au cours de l'allaitement, ou chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Le rapport bénéfice/risque des spécialités de thiocolchicoside reste favorable à condition que ces nouvelles modalités d'utilisation soit respectées.

Autres sources de colchicine :

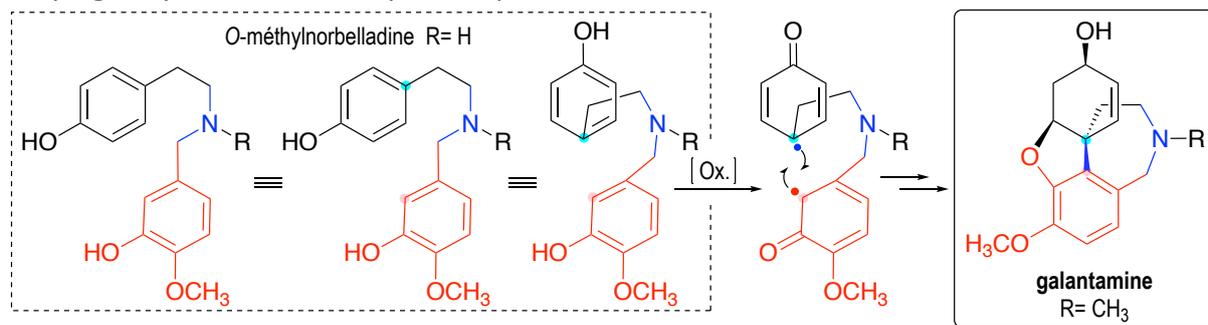
Gloriosa superba, Colchicacées (ex Liliacées). Ses graines sont plus riches en colchicine que celles du colchique.

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléiques des Amaryllidacées - Monographie



Biogenèse des alcaloïdes de type galanthamine

couplage oxydatif radicalaire phénolique :



Galanthus, *Galanthus* sp., Amaryllidacées

• **Botanique** : fleurs trimères. La drogue = bulbe.

• **Chimie** :

Le principal est la galanthamine : elle est extraite des bulbes de perce-neige (*Galanthus nivalis*), mais plus facilement de la **névéole d'été** (*Leucojum aestivum* L), ou de **narcisses** (*Narcissus* spp), qui en renferment plus de 2% de la MS.



• **Propriétés** : inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. Modulateur des récepteurs nicotiques → augmente la réponse de l'acétylcholine. Franchit la Barrière Hémato-Méningée → effets centraux. En inhibant l'acétylcholinestérase des synapses corticales, renforce la transmission « cholinergique » centrale devenue déficitaire chez les malades d'Alzheimer (production d'acétylcholine diminuée).

• **Emplois** : Le **bromhydrate de galantamine**, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2017:2366 (DCI : galantamine = **SAM du Réminyl®**) est utilisé à raison de 4 à 24 mg/j pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer diagnostiquée, modérée à sévère.

Selon les experts de la HAS, qui ne semblent pas très convaincus (!) : « *l'intérêt de la galantamine® est lié au possible intérêt « structurant » dans la prise en charge du patient ... » !*

• **Effets indésirables** : Le bromhydrate de galantamine possède les effets indésirables de tous les anticholinestérasiques : nausées, vomissements, anorexie, vertiges, céphalées et syncopes. Mais en 2005, l'AFSSAPS a lancé une alerte de mortalité accrue par le traitement. De plus, elle n'a pas montré d'efficacité plus grande que le placebo ... On note aussi **plusieurs dizaines d'accidents graves cardiologiques ou neurologiques**. La balance bénéfique/risque est « modeste » !

La Haute Autorité de santé (HAS) a conclu (20/10/2016) que le **service médical rendu (SMR)** par les molécules des spécialités Ebixa (mémantine chlorhydrate), Aricept (donépézil chlorhydrate), Exelon (rivastigmine hydrogénotartrate) et **Reminyl** était "**insuffisant**" ...

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

GALANTAMINE ARROW LP 8, 24 mg gél LP Plq/28
GALANTAMINE BIOGARAN LP 8, 16, 24 mg gél LP
GALANTAMINE CRISTERS LP 8, 16, 24 mg gél LP
GALANTAMINE EG LP 16 mg gél LP
GALANTAMINE KRKA LP 8, 16, 24 mg gél LP
GALANTAMINE MYLAN LP 8, 16, 24 mg gél LP

GALANTAMINE SANDOZ LP 8, 16, 24 mg gél LP
GALANTAMINE TEVA SANTE LP 8, 16, 24 mg gél LP
GALANTAMINE ZENTIVA LAB LP 8, 16, 24 mg gél LP
GALANTAMINE ZYDUS LP 8, 16, 24 mg gél LP
REMINYL 4 mg/ml sol buv

REMINYL 4mg/ml galantamine,HBr sol buv est donc la seule spécialité « princeps » (Jansen-Cilag) à subsister, les autres ne sont plus commercialisées depuis le 30-11-2018 ! Mais de nombreux génériques les ont remplacées, pour les dosages 8, 16 et 24 mg ! Ne sont disponibles qu'en milieu hospitalier , et NON-remboursés.

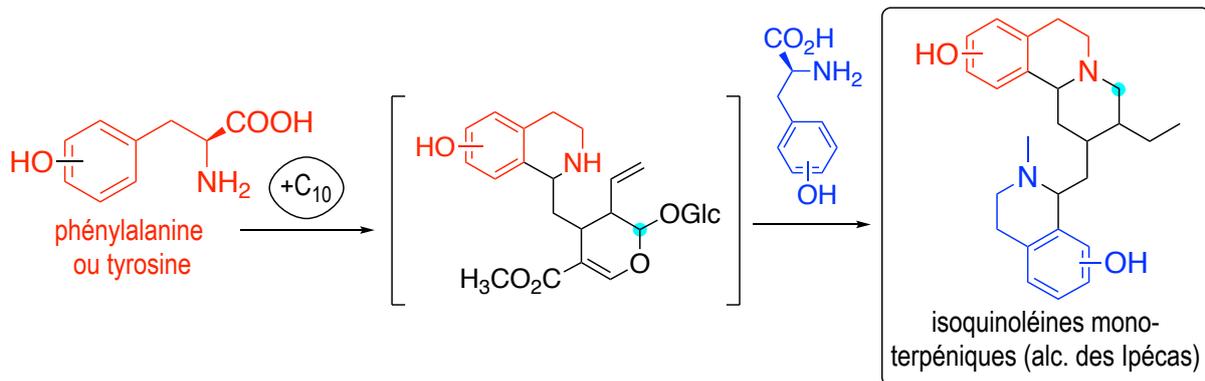
Indications :

Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

Drogues à Alcaloïdes Isoquinoléino-monoterpéniques

1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques

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



Monographies

Ipéca officinal, Cephælis = Psychotria = Carapichea sp., Rubiacées

1- Historique, espèces

Longtemps distinguées comme 2 espèces différentes (en fonction des caractéristiques des racines), l'ipéca annelé mineur (= I. du Matto Grosso, I. de Rio ou I. du Brésil), *Cephælis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich., et l'ipéca annelé majeur (= ipéca de Costa-Rica, de Carthagène ou de Colombie), *Cephælis acuminata* Karsten, **sont maintenant considérés comme une seule et même espèce**, sous le nom de ***Carapichea ipecacuanha*** (Brot.) L. Andersson.

Drogue : racines. Ipécacuanha (racine d'), **Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 04/2016:0094 (correc. 31/08/2019)** (*Ipecacuanhae radix*). Déf. : Parties souterraines, fragmentées et séchées de *Carapichea ipecacuanha* (Brot.) L. Andersson (syn. *Cephælis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich. ; *Cephælis acuminata* H. Karst.) du Mato Grosso ou du Costa Rica. Les principaux alcaloïdes sont l'émétine et la céphéline.

Teneur : au minimum 2,0 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en émétine (C₂₉H₄₀N₂O₄ ; M_r 480,6) (drogue desséchée). **Monographie assez ambiguë : ccm comparative entre les 2 espèces !**

2- Composition chimique

Ipécoside (voir biogénèse, plus bas),

P.A. =

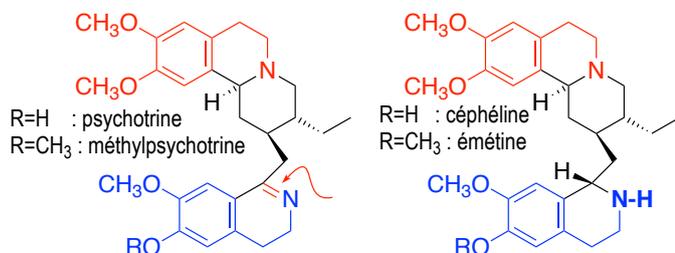
2-2,5% AT (I. Matto Grosso) :

émétine (60 à 75%)

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

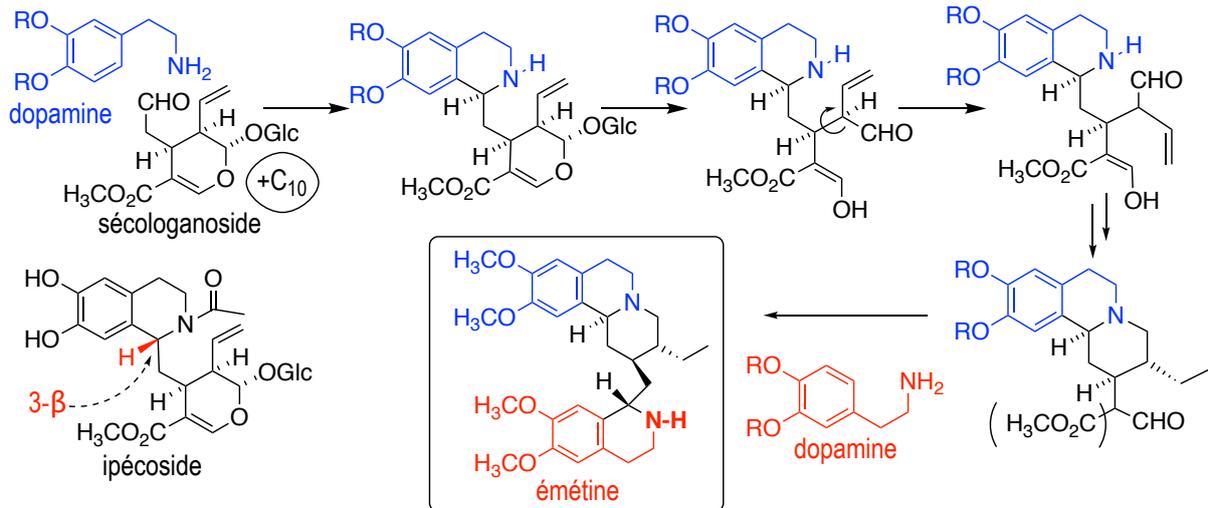
émétine (30 à 50%) + céphéline

(25%) + psychotrine + méthylpsychotrine.



3- Biogénèse des SAM

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



4- Essais physicochimiques

ccm : permet de distinguer les 2 espèces (Monographie ambiguë : ccm comparative entre les 2 espèces ... qui sont considérées aujourd'hui comme identiques !?)

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

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

dosage (acidimétrie en retour).

5- Actions physiologiques et emplois

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

Autres formes galéniques :

Ipécacuanha (Poudre titrée d') : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 04/2016:0093. Racine d'ipécacuanha pulvérisée, ajustée, si nécessaire, avec du lactose en poudre ou une poudre de racine d'ipécacuanha à faible teneur en alcaloïdes totaux.

Teneur : 1,9 à 2,1 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en émétine (C₂₉H₄₀N₂O₄ ; M_r 480,7) (drogue desséchée).

Ipécacuanha (Extrait fluide titré d') : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 04/2016:1875. Extrait fluide titré produit à partir de la racine d'ipécacuanha (0094).

Teneur : 1,80 à 2,20 % d'alcaloïdes totaux, calculés en émétine (C₂₉H₄₀N₂O₄ ; M_r 480,7).

Ipécacuanha (Teinture titrée d') : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 04/2016:1530. Extrait fluide titré produit à partir de la racine d'ipécacuanha (0094).

Teneur : 0,18 à 0,22 % (m/m) d'alcaloïdes totaux, calculé en émétine (C₂₉H₄₀N₂O₄ ; M_r 480,7).

Emplois :

Vomitif (abandonné).

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

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

PHYTOTUX solution buvable :

	par 15 ml	par 5 ml
baume de Tolu extrait concentré p sirop	858 mg	286 mg
desessartz extrait concentré p sirop	787,5 mg	262,5 mg

Indications : **Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.**

Posologie - Mode d'administration :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. Voie orale.

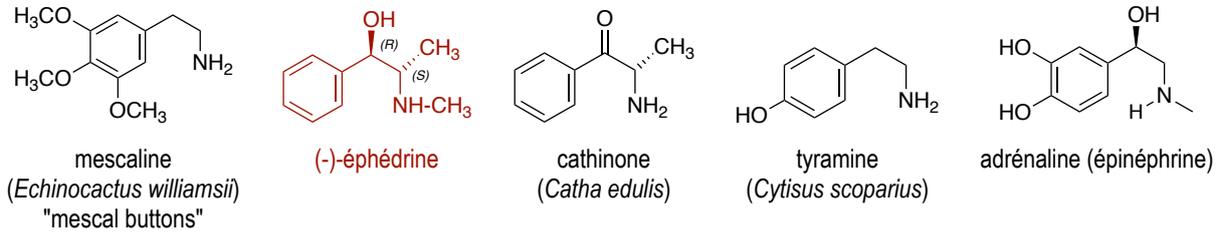
Enfants : de 20 à 30 kg (soit environ de 6 à 10 ans) : 2 à 3 cuillères à café par jour.

de 30 à 50 kg (10 à 15 ans) : 3 à 4 cuillères à café par jour.

Adultes : 1 à 4 cuillères à soupe par jour.

Drogues à phénéthylamines

Généralités sur les phénéthylamines



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

Risques aggravés en cas de traitement par les IMAO (tyramine n'est plus métabolisée → hypertension) : éviter les aliments riches en tyramine (fromages, choux, épinard, avocat), et les **infusions de fleurs de Genêt à balais** (voir monographie, p. 45).

Monographies

Éphédras, *Ephedra spp.*, Éphédracées

Plante : Espèces les plus riches en éphédrine sont principalement asiatiques : *E. equisetina*, *E. sinica*. Sous-arbrisseau dioïque, à tiges grêles et dont les feuilles sont réduites à des écailles.

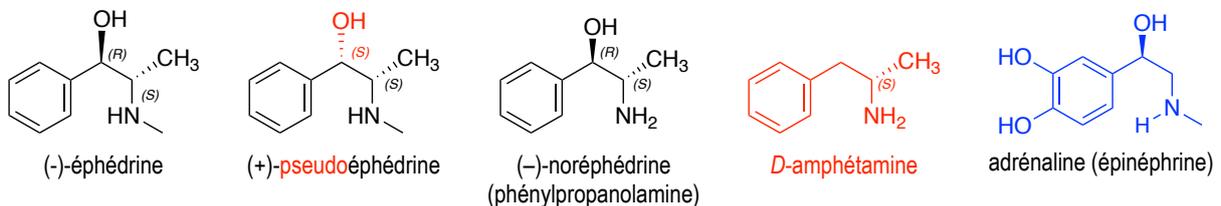
Drogue : rameaux. **Ph. Eur.**, 10^{ème} Éd. 07/2016:2451

Tige herbacée séchée d'*Ephedra sinica* Stapf, d'*Ephedra intermedia* Schrenk et C.A. Mey. ou d'*Ephedra equisetina* Bunge. **Teneur** : au minimum 1,0% d'éphédrine (C₁₀H₁₅NO ; M_r 165,2) (drogue desséchée).

Composition chimique

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

P.A. = 1-2,8% : **(-)-éphédrine** (90% des AT) ; "anhydre" (**Ph. Eur.**, 10^{ème} Éd., 01/2017:0488 ; α_D : -41 à -43), "hémihydratée" (01/2008:0489, corrigé 6.0), "chlorhydrate" de (-)-éphédrine (01/2008:0487, corrigé 6.0 ; α_D : -33,5 à -35,5) et de son "racémique" (01/2008:0715, corrigé 6.0), **(+)-pseudoéphédrine** (07/2008:1367), α_D : +61 à +62,5.



Actions physiologiques et emplois

• **éphédrine** : vasopresseur puissant.

action **périphérique** proche de l'adrénaline : **sympathicomimétique indirect** (libère les catécholamines des fibres post-gangl.) → **accélère le cœur** et effet **inotrope +** → **hypertensive**. Stimule les centres respiratoires bulbaires, bronchodilatatrice. Action plus durable (5 à 6 fois, moins bien dégradée) que l'adrénaline (= épinéphrine).



Action centrale **psychostimulante** (type "**amphétaminique**", par libération des neuromédiateurs centraux : lipophile, elle franchit la barrière hémato-encéphalique).

Nombreuses **contre-indications** : insuffisance coronarienne, hypertension, glaucome par fermeture de l'angle, ...,

interactions médicamenteuses : **MAO, sympathomimétiques indirects,**

précautions d'emplois : **hypertrophie prostatique, diabète, insuffisance cardiaque,**

effets secondaires indésirables : **tachycardie, céphalées, agitation,** mais aussi, l'appauvrissement des effets à chaque répétition des doses : épuisement des stocks de catécholamines endogènes → **tachyphylaxie + risque assuétude !**

alerte sanitaire du 09/10/2003 AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

Interdiction des préparations contenant de l'éphédrine et de l'*Ephedra equisetina* (ou Ma Huang)

Décision du 08 octobre 2003 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique y compris des préparations homéopathiques à des **dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne (5CH)** contenant de l'éphédrine et de l'*Ephedra* ou **Ma Huang** ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme, de la plante *Ephedra* ou **Ma Huang**.

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

Liste des médicaments contenant la SAM : **éphédrine LISTE I (si en sol. parentérale)**

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

EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml sol inj en seringue préremplie

EPHEDRINE ARROW 30 mg/ml sol inj

EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/10ml sol inj

EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/10 ml sol inj

EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/ml sol inj

EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/ml sol inj

Traitement préventif de l'hypotension et de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale, rachidienne ou péridurale, pratiquée pour acte chirurgical ou obstétrical.

Bronchodilatateur :

EPHEDRINE HYDROCHLORIDE 15 mg cp [ATUn]

Traitement ou prévention des crises de bronchospasme chez les asthmatiques.

Antalgique, anti-sécrétoire :

OTYLOL sol p instil auric

Traitement symptomatique local antalgique, états inflammatoires et douloureux de l'oreille à tympan fermé :

- **otites** (moyenne aiguë congestive, grippale dite phlycténulaire, barotraumatique).

RHINO SULFURYL sol p pulv nasal

Traitement local de courte durée : états congestifs aigus en cas de rhinite ou sinusites (adulte, adolescents > 15 ans).

L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée = mésusage !

• **pseudoéphédrine** :

le chlorhydrate est utilisé **seul** ou en **association** avec paracétamol, ibuprofène, cétirizine, triprolidine, dans le **traitement de l'hypersécrétion** et la **congestion nasale** dans le **rhume** et le **coryza**.

d-pseudoéphédrine comme **décongestionnant** (**l-pseudoéphédrine** : **bronchodilatateur**).

Liste des médicaments contenant la SAM : **pseudoéphédrine, HCl**

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

ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE cp pellic LP, cétirizine dichlorhydrate; pseudoéphédrine chlorhydrate : **plus commercialisé depuis le 02-04-2019**

ACTIFED RHUME cp, tripolidine chlorhydrate; paracétamol; pseudoéphédrine chlorhydrate

ACTIFED RHUME JOUR & NUIT cp, diphenhydramine chlorhydrate; paracétamol; pseudoéphédrine chlorhydrate

DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE 500 mg/30 mg cp, paracétamol; pseudoéphédrine chlorhydrate

DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE cp, paracétamol; doxylamine succinate; pseudoéphédrine chlorhydrate

HUMEX cp/gél rhume, paracétamol; pseudoéphédrine chlorhydrate; chlorphénamine maléate

NUROFEN RHUME cp pellic ibuprofène; pseudoéphédrine chlorhydrate

RHINADVIL IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE cp enr rhume, ibuprofène; pseudoéphédrine chlorhydrate

RHINADVILCAPS RHUME IBUPROFENE/PSEUDOEPHEDRINE 200 mg/30 mg caps molle

RHINUREFLEX cp pellic, ibuprofène; pseudoéphédrine chlorhydrate

RHUMAGRIP cp paracétamol; pseudoéphédrine chlorhydrate

EFFETS INDÉSIRABLES liés au chlorhydrate de pseudoéphédrine :

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie, infarctus du myocarde.

Troubles visuels : crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale, nausées, vomissements.

Troubles du système nerveux : accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilisé des spécialités à base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces **accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires** ; accidents vasculaires ischémiques, céphalées, convulsions (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*).

Troubles psychiatriques : anxiété, agitation (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*), troubles du comportement (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*), hallucinations (en particulier chez l'enfant après administration des vasoconstricteurs*), insomnie (en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs*).

* Risques de **diminuer le seuil épileptogène** (fièvre, surdosage, association médicamenteuse) ou de favoriser un surdosage, retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (cf Contre-indications).

Troubles urinaires : dysurie et rétention urinaire (en particulier en cas de troubles urétrorprostatiques).

Troubles cutanés : sueurs, exanthème, prurit, urticaire.

Troubles vasculaires : hypertension (poussée hypertensive).

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

Enfant et adolescent de moins de 15 ans.

Femme enceinte au cours du 3^e trimestre de la grossesse (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine, ou antécédent d'allergie aux autres constituants du cp.

Antécédent d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, liées à un traitement par des anti-inflammatoires.

Ulcère gastroduodéal actif ou antécédent d'ulcère/hémorragie récurrents (deux épisodes distincts ou plus d'ulcères ou de saignements avérés).

Hémorragie gastro-intestinale, cérébrovasculaire ou autre.

Trouble de l'hématopoïèse non élucidé.

Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Insuffisance rénale sévère.

Insuffisance cardiaque sévère.

Relatives :

Anticoagulants oraux.

Autres AINS (y compris l'aspirine à fortes doses)

Corticoïdes

Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé

Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.

Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptible de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.

Insuffisance coronarienne sévère.

Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorprostatiques.

Antécédents d'infarctus du myocarde.

Antécédents de convulsions.

Lupus érythémateux disséminé.

Autres médicaments vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine) et méthylphénidate.

IMAO non sélectifs (iproniazide).

Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

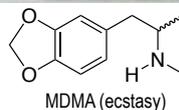
Anti-agrégants plaquettaires

Lithium

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Méthotrexate (utilisé à des doses > 20 mg/semaine)

Produits de transformation de la pseudoéphédrine - Dangers :



Éphédrine et pseudoéphédrine peuvent être transformées en **métamphétamine** ("meth", "ice", "crystal meth", ...) **illégal** = les « **speeds** ».

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

• **noréphédrine** : analogue synthétique de l'éphédrine (**anorexigène**). Les propriétés stimulantes de la thermogénèse et anorexigènes de plantes qui en renferment → utilisation en compléments alimentaires = produits "**amaigrissants**" (**risques mortels ACV et AVC**).

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

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

Drogue : feuilles.

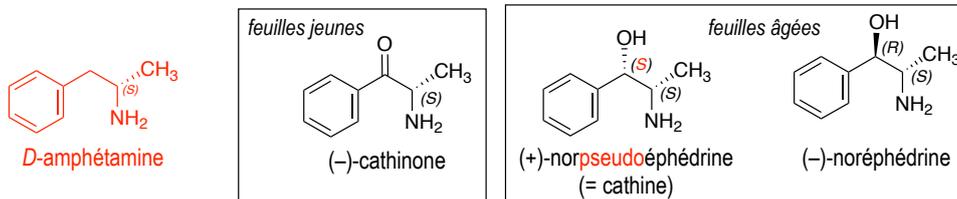
Composition chimique

Khatamines (phénylpropylamines).

Feuille jeune = **cathinone**

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

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



Propriétés physiologiques - toxicité

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

La **cathinone** (substance illicite depuis 10 septembre 1992) : activité comparable à l'amphétamine (anorexigène, hyperthermisante, stimulant respiratoire, mydriatique, tachycardisante, hypertensive). Sur le SNC : euphorisante, sensation d'énergie accrue, de bien-être, de confiance en soi → sujet hyperactif, loquace, euphorique. Puis les effets indésirables : insomnies, nervosité, cauchemars → parfois psychose de type schizophrénique ou paranoïde.

L'ensemble des cathinones classées comme stupéfiants (arrêté paru au Journal Officiel du 2 août 2012) : les drogues de synthèse de la famille des cathinones sont désormais inscrites sur la liste des **stupéfiants**, en raison de leur toxicité et du potentiel d'abus et de dépendance (Voir « **NSP** » du rapport Européen 2019 sur les drogues et leurs abus, p. 71).

Peyotl, *Lophophora williamsii* J. Coulter, Cactacées

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

Composition chimique :

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

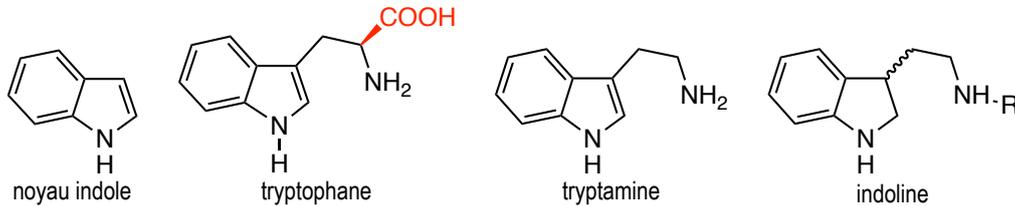


Depuis 2004, la France a définitivement (?) tranché, en classant le peyotl, ainsi que la mescaline, parmi les **stupéfiants** (Voir Nouvelles Substances Psychoactives (« NSP ») du rapport Européen 2019 sur les drogues et leurs abus, et p. 71 de ce poly).

Drogues à Alcaloïdes Indoliques - Généralités

1- Généralités - Définition

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



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

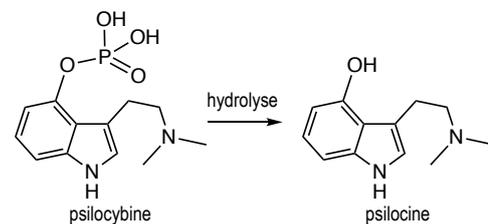
Dans le même temps, l'isolement des **alcaloïdes dimères antileucémiques** du *Catharanthus* ne fait qu'accroître l'intérêt pour ce groupe de substances.

2- Origine biogénétique – types d'alcaloïdes

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

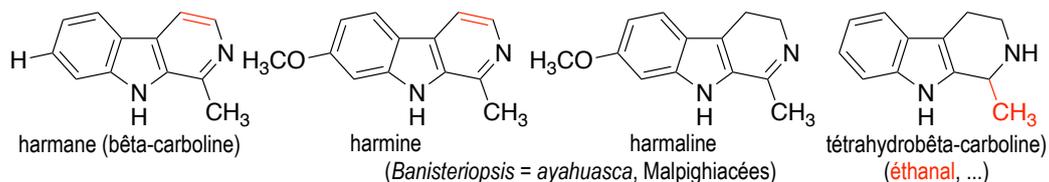
2-A- indoléthanamines + aldéhyde → β -carboline et tétrahydro- β -carboline

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



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

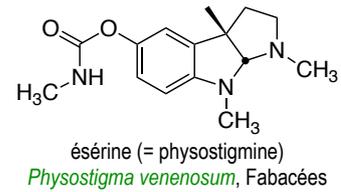
La condensation de tryptamines avec des aldéhydes simples, forme des alcaloïdes tricycliques basés sur le squelette de l'harmane (β -carboline). Ex : harmaline ou harmine de Malpighiacées (*Banisteriopsis*, ...), employées pour préparer des breuvages hallucinogènes ("ayahuasca" ; Amazonie).



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

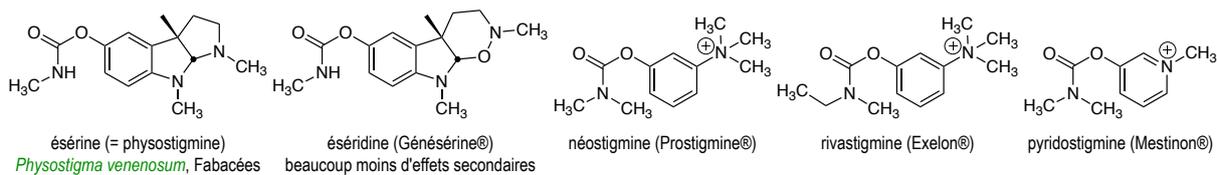
2-B- cyclisation intramolécule → **Alcaloïdes de l'Eséré**

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



L'ésérine est un puissant **parasympathomimétique**, par **inhibition des acétylcholinestérases**, est utilisée telle quelle, comme **antidote** dans les **intoxications par les alc. des Solanacées**. Sous forme d'oxyde = **éséridine (génésérine®)**, elle permet le traitement d'appoint des **troubles dyspeptiques** chez l'adulte et en pédiatrie, utilisé chez les enfants dans les dyspepsies, colite et **constipation**.

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



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

Emplois :

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

PROSTIGMINE 0,5 mg/1 ml sol inj

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

EXELON 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, gél

EXELON 2 mg/ml sol buv

EXELON 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE ARROW 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, gél

RIVASTIGMINE ARROW 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE BIOGARAN 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, gél

RIVASTIGMINE BIOGARAN 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE EG 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, gél

RIVASTIGMINE EG 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE MYLAN 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, gél

RIVASTIGMINE MYLAN 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE SANDOZ 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, gél

RIVASTIGMINE SANDOZ 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE TEVA 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

RIVASTIGMINE ZENTIVA 4,6 mg/ 9,5 mg/24 h disp transderm

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

MESTINON 60 mg cp enr

MESTINON 60 mg/5 ml sirop [ATUn]

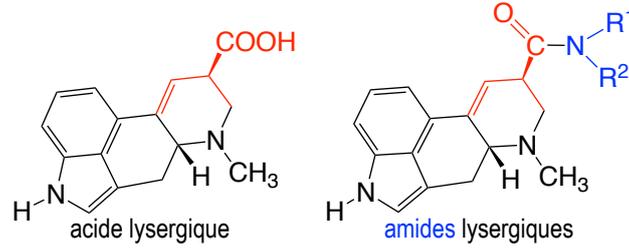
MESTINON LP 180 mg cp LP

MESTINON RETARD 180 mg cp LP [ATUn]

PYRIDOSTIGMINE PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES 30 mg cp

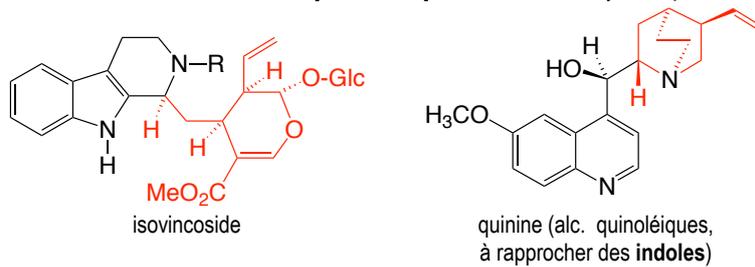
2-C- isoprénique → dérivés de l'acide lysergique

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



2-D- terpénique (sécologanoside) → isovincoside → dérivés indolo-monoterpéniques

(auxquels il faut rattacher les alcaloïdes **quinoléiques** des *Quinquina*) :



4- Intérêts thérapeutiques

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

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

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

1- Introduction

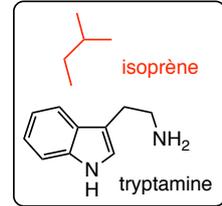
Alcaloïdes ayant un noyau indolique associé à une unité **isoprénique**. La principale monographie : celle de l'Ergot de Seigle.

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

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

Une autre forme "**convulsive**", dite « mal des ardents » (mouvements involontaires accompagnés de délire, d'agitation mentale, de perturbations sensorielles, de convulsions épileptiformes douloureuses) : les malades étaient accusés de « sorcellerie » et même, de « possession du diable » ! Le pain fabriqué à partir de farine « ergotée » n'est mis en cause qu'au 17^{ème} siècle, mais ceci ne sera prouvé qu'au milieu du 19^{ème}.

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



2- Botanique

2-A- Position botanique

Champignon	Phylum
Thallophytes	Champignons-Algues
Cryptogames	sans fleur
Mycomycophytes	embranchement (Champ. sans spores)
Ascomycètes	classe
Clavicipitales	ordre
Clavicipitées	famille
Claviceps	genre
Purpurea	espèce

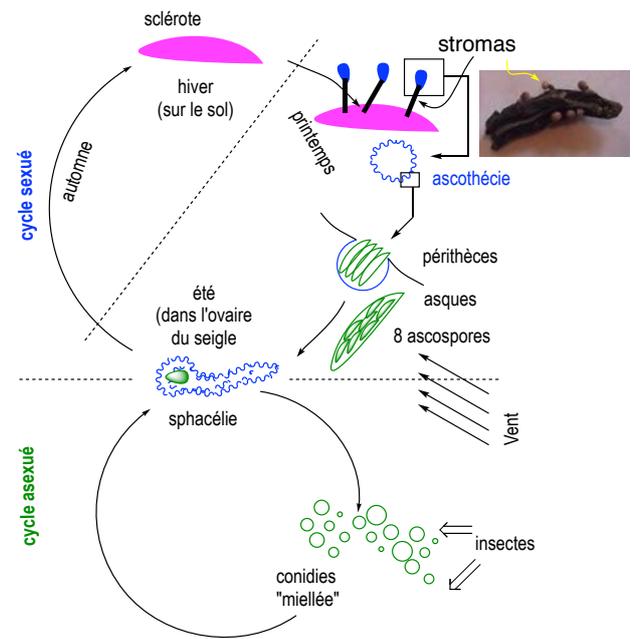
La drogue : le sclérote = **ergot**.

2-B- Cycle évolutif

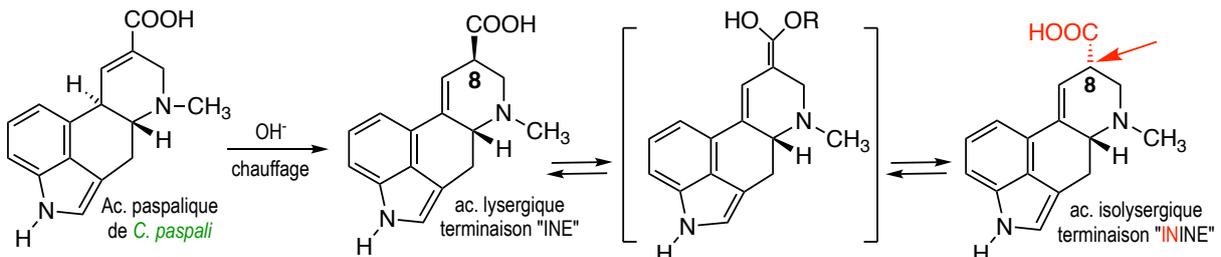
2-C- Sources des SAM

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

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



cycle évolutif de l'ergot montrant les 2 modes de multiplication (végétatif et sexué)



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

3- Composition chimique de l'ergot

3-A- Composés banals

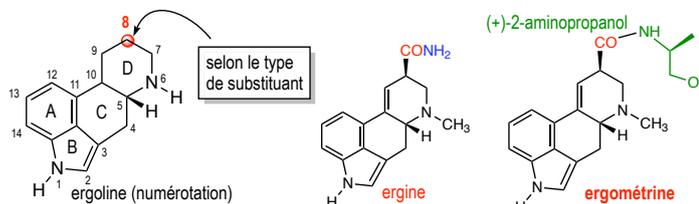
- huile (20-40%) → rancissement !
- pigments rouge (anthraquinone = endocrocine) et jaune (ergoflavine : xanthone dimère).

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

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

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

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



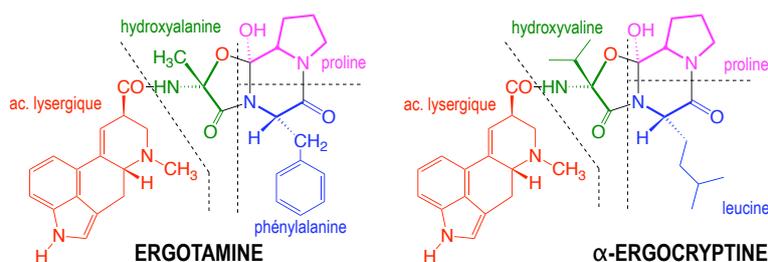
3-B-2- Gr. des amides peptidiques

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

Les différents ergopeptides naturels appartiennent à 3 sous-groupes :

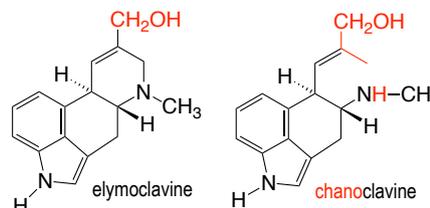
	sous-groupe ERGOTAMINE	sous-groupe ERGOTOXINE	sous-groupe ERGOXINE
	L-hydroxy alanine $R_1 = \text{H}_3\text{C}$	L-hydroxy valine $R_1 = \text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$	L-hydroxy amino butyrique $R_1 = \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$
L-phénylalanine $R_2 =$	ERGOTAMINE	ergocristine	ergostine
L-leucine $R_2 =$	α -ergosine	α - ERGOCRYPTINE	α -ergoptine
L-isoleucine $R_2 =$	β -ergosine	β -ergocryptine	β -ergoptine
L-valine $R_2 =$	ergovaline	ergocornine	ergonine

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

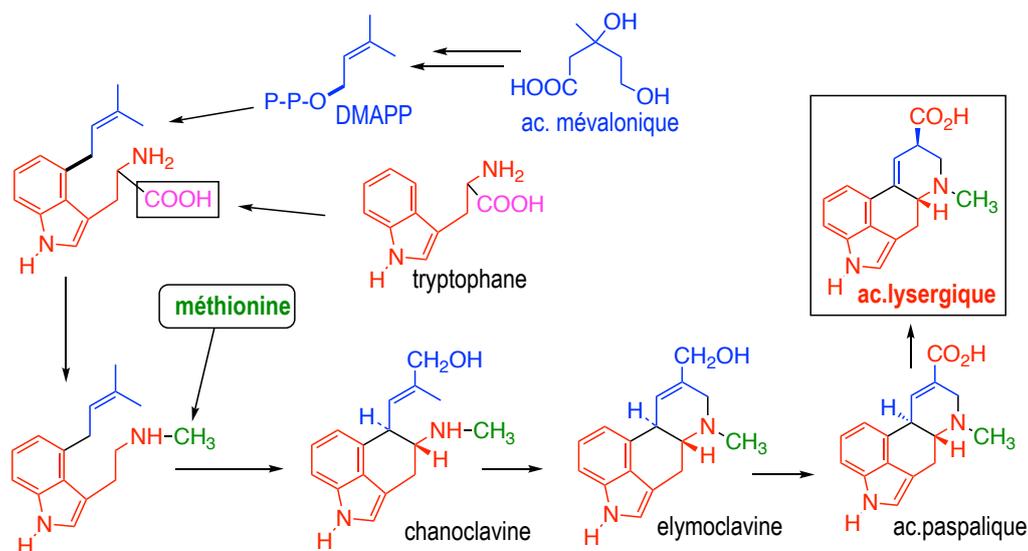


3-B-3- Les alcaloïdes de type clavine et chanoclavine

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



4- Biogenèse des alcaloïdes indoloisopréniques



5- Essais

5-A- Botaniques

5-B- Physicochimiques

*qualitatifs : caractériser les matières colorantes (anthraquinones). Extraire par éther en milieu acide. La phase étherée est additionnée d'une sol. de Na₂CO₃ qui se colore en violet → permet de détecter la présence d'ergot dans des farines (farines « ergotées »).



Les P.A. sont caractérisés par le réactif de Van Urk (*p*DMAB) qui donne une coloration bleu-violacée. Identification en CCM / témoins d'ergotamine et ergométrine.

*quantitatifs : le dosage est colorimétrique basé sur la réaction de Van Urk / à la coloration obtenue avec une sol. de tartrate d'ergotamine de référence. Ce dosage s'effectue sur une poudre d'ergots dégraissée, extraction par éther en milieu alcalin (NaHCO₃). La sol. étherée d'AT bases est additionnée d'une sol. d'acide tartrique à 1%. Le réactif de Van Urk est ajouté à la phase aqueuse → coloration appréciée au spectrophotomètre (teneur mini : 0,15% en AT exprimée en tartrate d'ergotamine).

6- Propriétés pharmacologiques

6-A- ergotisme

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

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

6-B- action de la drogue

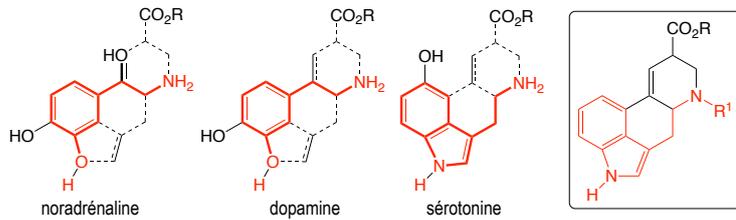
L'ergot et ses préparations galéniques sont essentiellement **vasoconstricteurs + ocytociques**. Ces propriétés sont dues aux amines (tyramine, histamine, ...) et aux alcaloïdes.

De nos jours sans importance, du fait d'un usage exclusif de l'ergot pour l'extraction des alcaloïdes.

6-C- action des alcaloïdes naturels

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

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

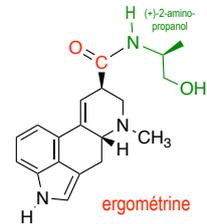


- Les **amides simples** ont une affinité plus marquée pour les récepteurs **sérotoninergiques** et **dopaminergiques**.
 - Les dérivés **peptidiques** ont une forte affinité pour les récepteurs **alpha-adrénergiques**.
- Un même composé peut avoir des **effets opposés** sur un même organe, **selon la dose** !

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

Ergométrine = ergobasine, ergonovine.

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



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

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

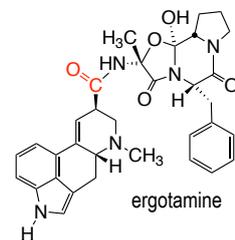
Agonistes partiels α -adrénergiques.

À **doses faibles** : **vasoconstricteurs** (agonisme partiel **alpha adrénergique**). Cet effet varie avec le territoire concerné : **forte** au niveau **céphalique** et **périphérique**, faible ailleurs.

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

Ont en outre, des **effets centraux** :

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



6-C-4- Actions des clavines

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

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

Plus aucun médicaments utilisant des dérivés des clavines (lysergol) depuis le 24/09/13.



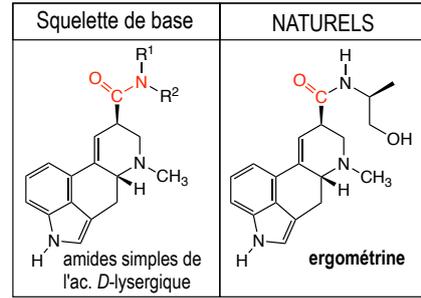
6-D- Action des dérivés hémisynthétiques

6-D-1- filiations chimiques

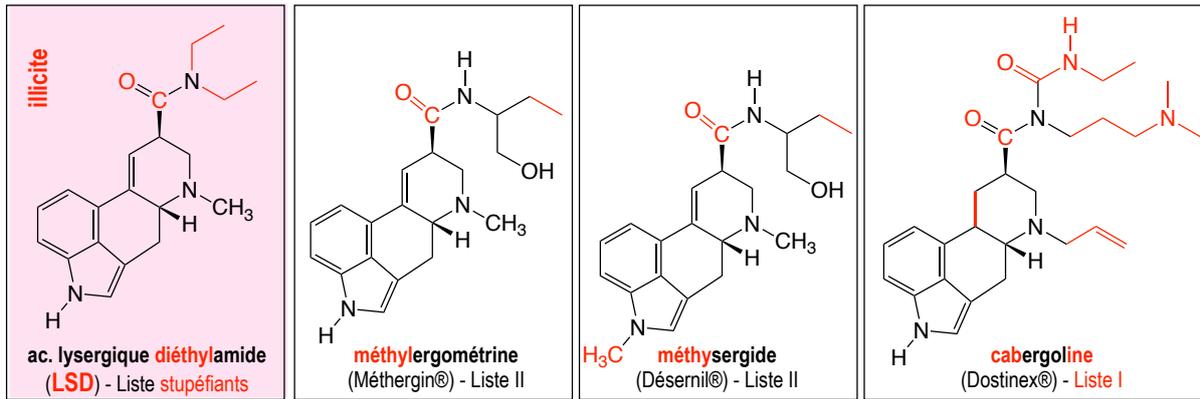
On considérera les 2 groupes d'amides (**simples** et **peptidiques**) de l'ac. lysergique, et un analogue hémisynthétique à partir de l'ergine (**lisuride**®).

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

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

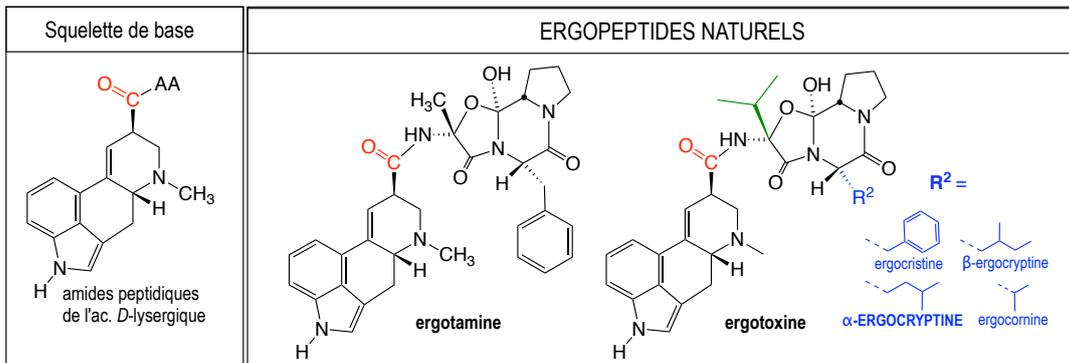


LYSERGAMIDES HÉMISYNTHÉTIQUES

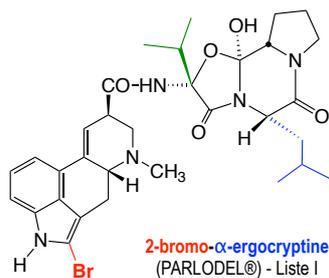


6-D-1-b- Amides peptidiques de l'ac. *D*-lysergique (**ergopeptides**) :

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

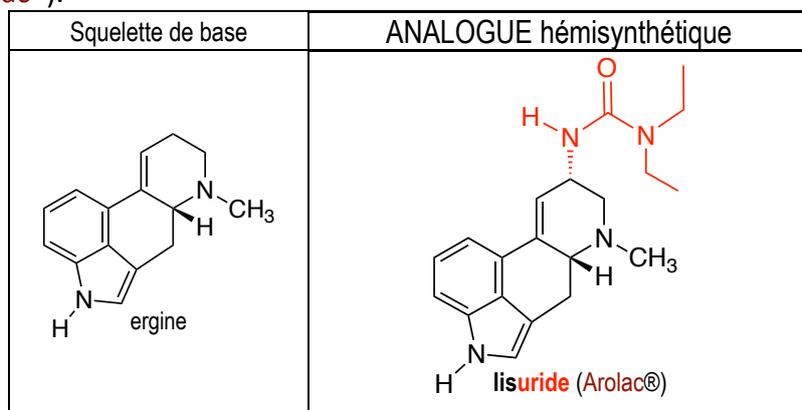


ERGOPEPTIDE HÉMISYNTHÉTIQUE de l'ERGOTOXINE



6-D-1-c- Analogue hémisynthétique dérivé de l'ergine :

Un seul dérivé à partir du squelette de l'ergine (sans le carboxyle en 8) est utilisé comme SAM : le **lisuride** (Arolac®).



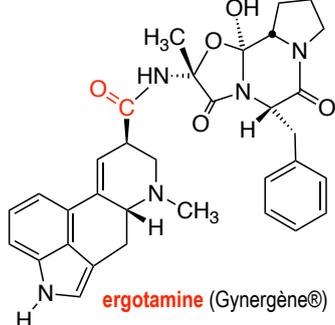
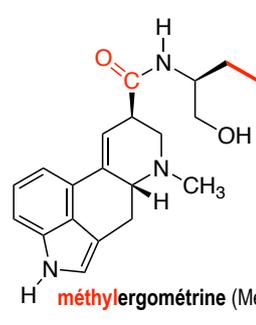
6-D-2- Actions des dérivés (dihydro, bromés et méthylés), des amides et du lisuride

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

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

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

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

Substance ⇒		
Activité ↓	ergotamine (Gynergène®)	méthylergométrine (Méthergin®)
Vasoconstricteur	1000	<10
Ocytocique	500	1000

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

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

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

6-D-4-a-1 : Liste des médicaments contenant la SAM : **Méthylergométrine** (ocytocique puissant, sans action vasculaire)

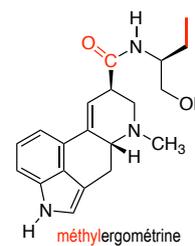
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Ocytocique** : voie orale - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

METHERGIN 0,2 mg/ml sol inj IM IV

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

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

En obstétrique (IM) : Prise en charge de la **délivrance en cas d'urgence obstétricale** (**hémorragie** de la délivrance et du post-partum, après césarienne, après curetage et



interruption de grossesse par aspiration ou curetage ; subinvolution ou **atonie de l'utérus**, après expulsion de l'enfant).

En cardiologie (IV) : L'utilisation par voie intraveineuse est exceptionnelle et strictement réservée à la réalisation du "**test au Méthergin**" en milieu cardiologique spécialisé (**dépister une vasomotricité coronaire anormale**; **surveiller un angor spastique connu** : angor de Prinzmetal) ; **évaluer l'efficacité d'un traitement antispastique**).

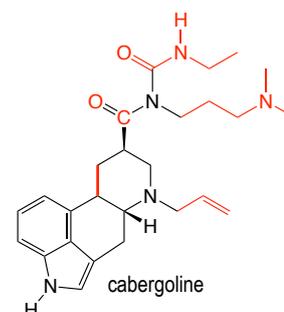
6-D-4-a-2 : Liste des médicaments contenant la SAM : **Cabergoline** (agoniste dopaminergique D2) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). **Inhibiteur de la prolactine**. Agoniste **dopaminergique D2 préférentiel** à action centrale prédominante.

DOSTINEX® cp (0,5 mg) **CABERGOLINE TEVA** 0,5 mg Cpr 1FI/8

La cabergoline est un **agoniste dopaminergique D2**, dérivé de l'ergoline, doté d'une **activité inhibitrice puissante et prolongée de la sécrétion de prolactine**. Il agit par **stimulation directe des récepteurs D2-dopaminergiques** au niveau des **cellules lactotropes de l'hypophyse**, en **inhibant la sécrétion de prolactine**.

Cet effet persiste deux à trois semaines → une seule dose est généralement suffisante pour inhiber la lactation. Dans le traitement de :

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



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

Un ergopeptide naturel : l'**ergotamine** et 1 dérivé, la **bromo-ergocryptine**, restent utilisés, en 2025.

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

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

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

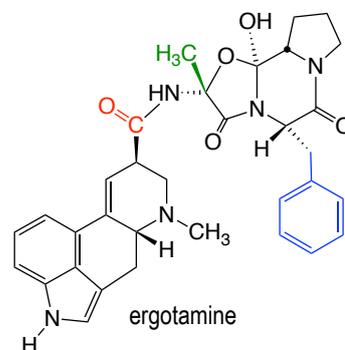
GYNERGENE CAFEINE cp (1 mg ergotamine + 100 mg caféine)

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

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

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

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : voir 6-E; c'est le cas de tous les alcaloïdes de l'ergot. L'ergotamine est inscrite sur la liste des substances dopantes.



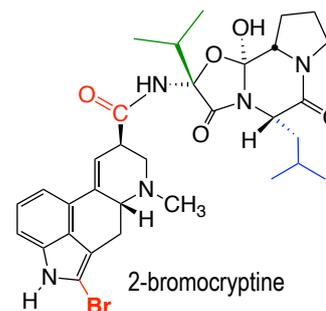
6-D-4-b-2 : Liste des médicaments contenant la SAM : **2-bromoergocryptine** (agoniste dopaminergique D2 puissant, **Parkinson**)

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

PARLODEL 10 mg gél Plq/30 **PARLODEL** 5 mg gél Plq/30
PARLODEL 2,5 mg cp séc B/30

Indications : Traitement de première intention en monothérapie de la **Maladie de Parkinson** :

- associé à la **lévodopa** (afin de diminuer la dose de chacun des actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).
- en cours d'évolution de la maladie, en cas de :
 - diminution de l'effet de la **lévodopa**,



· fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa : dyskinésies, dystonies douloureuses.

- Inefficacité d'emblée de la dopathérapie. Le passage de la lévodopa® à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa.

Risques : d'**accident cardiovasculaire** (chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire (**hypertension**), une **artériopathie** périphérique, ou traitées de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs, dont l'association est déconseillée), **hypertension** artérielle, obésité, de **somnolence** et/ou de **narcolepsie** (chez les patients atteints de maladie de Parkinson),

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

Risque de **trouble du contrôle des impulsions** (le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture (binge eating) et une alimentation compulsive), chez des patients atteints de Parkinson traités par **bromocriptine**.

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

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

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

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

PARLODEL INHIBITION DE LA LACTATION 2,5 mg cp séc

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

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

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

Indications (autres) : **Prévention** ou **inhibition de la lactation** physiologique pour raison médicale :

- le post partum immédiat (ablactation),

- le post partum tardif (sevrage).

Dans traitement **cancer du sein, antilaiteux, troubles menstruels** et **hypogonadismes** (stérilités hypothalamo-hypophysaires).

Alerte ANSM du 25/07/13 : **Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'indication : inhibition de la lactation.**

Les symptômes qui évoquent les effets secondaires de la bromocriptine : les signes évoquant des troubles cardiaques ou psychiatriques doivent conduire à interrompre le traitement :

hypertension artérielle,

douleur thoracique,

céphalée sévère progressive ou sans rémission, avec ou sans **troubles visuels** (chez certaines patientes, l'apparition de convulsions ou d'accident vasculaire cérébral était précédée d'une céphalée),

toxicité sur le système nerveux central (hallucinations, confusion mentale).

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

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antiparkinsonien**

Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). **Inhibiteur de la prolactine**. Le lisuride est un agoniste **dopaminergique D2 préférentiel** à action centrale prédominante.

AROLAC 0,2 mg cp séc B/20

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

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

Indications endocriniennes :

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

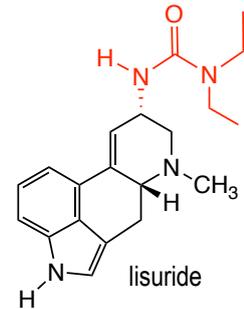
Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie confirmée biologiquement :

Chez la femme :

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

Chez l'homme :

- **gynécomastie et impuissance.**



6-E- Toxicité et interactions médicamenteuses

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

Base de **Toxicologie Vidal** : **Ergot de seigle et dérivés.**

Risques principaux

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

Points essentiels

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

Caractéristiques du produit - Notions générales

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

La plus récente histoire d'ergotisme (probablement) s'est déroulée à **Pont-Saint-Esprit** : pendant l'été **1951**, une série d'intoxications alimentaires frappe la France, dont la plus sérieuse à partir du 17 août à Pont-Saint-Esprit, où elle fait 7 morts, 50 internés dans des hôpitaux psychiatriques et 250 personnes affligées de symptômes plus ou moins graves ou durables. Le corps médical pense alors que le pain maudit aurait pu contenir de l'ergot de seigle, mais sans en avoir la preuve. Le pain

acheté dans la boulangerie Briand provoque vomissements, maux de têtes, douleurs gastriques, musculaires, et accès de folie (convulsions démoniaques, hallucinations et tentatives de suicide), **troubles pouvant évoquer l'ergotisme**.

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

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

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



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

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

• **Ergotamine** + antibiotiques de type **macrolide** (**érythromycine**, **clarithromycine**, **josamycine**) ou les **triptans** : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire, d'accidents ischémiques graves.

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

ANSM - Lettre aux professionnels de Santé - 24 Septembre 2013 suppression de 24 spécialités.

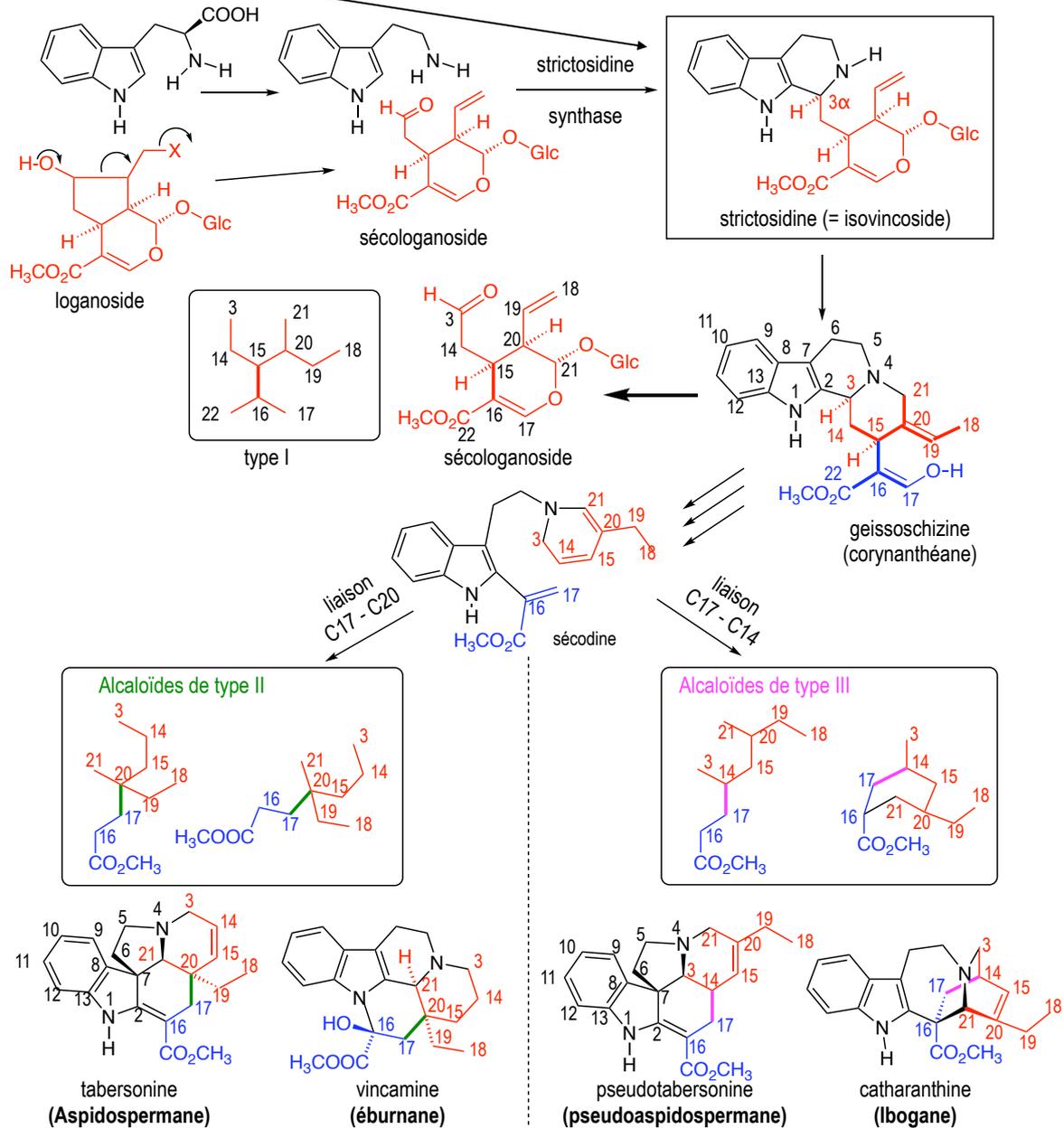


Drogues à Alcaloïdes Indolomonoterpéniques - Généralités

1- Généralités - Introduction

2- Biogenèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques

La **strictosidine** :



→ 3 groupes principaux : I, II et III et la numérotation (biogénétique, due à Jean Le Men), des "araignées" terpéniques qui leur correspondent.

3- Répartition

Principalement dans 3 familles :

- Loganiacées,
- Apocynacées et
- Rubiacées.

Drogues à Alcaloïdes Indolomonoterpéniques - Monographies

1- Les LOGANIACÉES (*Strychnos*, *Gelsemium*)

Ancêtres des Apocynacées et Rubiacées. Les plus primitives et ne synthétisent que des alcaloïdes de type I. Les seuls genres qui ont eu un intérêt thérapeutique sont les genres *Strychnos* et *Gelsemium*.

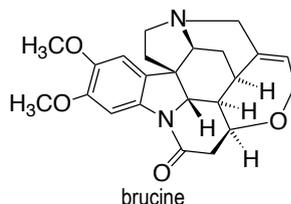
1-A- Le Vomiquier, *Strychnos nux-vomica*

1-A-1- Botanique : la drogue = graine = "noix vomique"

Arbre du sud-est asiatique à fruits (baies à cuticules oranges et lisses), renfermant 2 à 5 graines discoïdes, soyeuses : les noix vomiques.

1-A-2- Composition chimique :

La pulpe contient jusqu'à 5% de loganoside, mais pas de traces d'alcaloïdes ! Les graines renferment des AT (1 à 3%), dont la strychnine et la brucine, majoritaires.



noix vomiques

1-A-3- Essais

Ne sont plus à la pharmacopée.

1-A-4- Actions physiologiques

Stimulant médullaire, convulsivant des fibres à « glycine » (bloque l'action inhibitrice post-synaptique de la glycine). Principalement, les centres bulbaires respiratoires et cardiovasculaires → excitant respiratoire et cardiovasculaire. Antagoniste du sommeil. Responsable d'intoxications « tétaniformes » (crises convulsives avec hyperréflexivité et extension en opisthotonos). La mort survient par contracture des muscles respiratoires (DL₅₀ = 1mg/kg).

1-A-5- Emplois

Rodenticide, abondamment vendu en pharmacie, dans le passé. Sert de matière première pour la préparation des curares, voir p. 86.

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

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

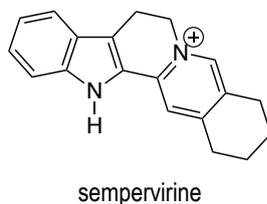
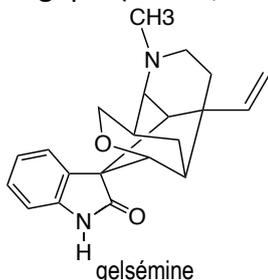
Liste des médicaments contenant la SAM : *Ignatia amara*

ANXIETUM cp subling
BORIPHARM N^o3 gle
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON cp
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON gle
PASSIFLORA COMPOSE BOIRON sol buv

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

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

Arbrisseau du sud-est des USA, à feuilles persistantes. Rhizome et racines contiennent 0,5% d'alcaloïdes de type I assez polaires (pyridinium = sempervirine) ou oxindoliques (gelsémine). Ses préparations galéniques sont utilisées en homéopathie comme antalgique, antinévralgique (faciale, notamment).



Jasmin de la Caroline

Liste des médicaments contenant la SAM : *Gelsemium sempervirens*

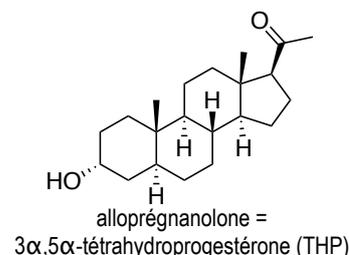
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique/antipyrétique : association non opiacée - Traitement adjuvant des **affections bronchopulmonaires** – **Médicaments Homéopathiques non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance.

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPLEXE N°5 sol buv en gouttes; valeriana officinalis [H]; zincum muriaticum [H]; gelsémium [H]; phosphoricum acidum [H]; **Lehning**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les états de fatigue récents notamment liés au surmenage et dans les troubles mineurs de la mémoire
ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE cp; arnica montana [H]; kalium phosphoricum [H]; argentum nitricum [H]; selenium metallicum [H]; avena sativa [H]; gelsemium sempervirens [H]; phosphoricum acidum [H]; anacardium orientale [H]; Boiron
ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE gran; arnica montana [H]; kalium phosphoricum [H]; argentum nitricum [H]; selenium metallicum [H]; avena sativa [H]; gelsemium sempervirens [H]; phosphoricum acidum [H]; anacardium orientale [H]; Boiron
ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE sol buv; arnica montana [H]; kalium phosphoricum [H]; argentum nitricum [H]; selenium metallicum [H]; avena sativa [H]; gelsemium sempervirens [H]; phosphoricum acidum [H]; anacardium orientale [H]; Boiron
Médicament homéopathique sans indication thérapeutique.
AMPHOSCA ORCHITYN cp à croquer; nymphaea lutea [H]; valeriana officinalis [H]; selenium metallicum [H]; ambra grisea [H]; lycopodium clavatum [H]; gelsémium [H]; phosphoricum acidum [H]; agnus castus [H]; **Lehning**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans l'asthénie physique, intellectuelle, sexuelle chez l'homme.
AMPHOSCA OVARYN cp à croquer; valeriana officinalis [H]; selenium metallicum [H]; conium maculatum [H]; sepia officinalis [H]; ambra grisea [H]; gelsémium [H]; agnus castus [H]; **Lehning**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans l'asthénie physique, intellectuelle, sexuelle chez la femme.
COMPLEXE LEHNING RANUNCULUS N° 79 sol buv; ruta graveolens [H]; ranunculus bulbosus [H]; gnaphalium polycephalum [H]; colocythis [H]; rhododendron ferrugineum [H]; bryonia [H]; gelsémium [H]; aconitum napellus [H]; terebinthina [H]; **Lehning**
Médicament homéopathique : traitements d'appoint dans les affections rhumatismales.
COQUELUSEDAL PARACETAMOL 100, 250 mg suppos; paracétamol; gelsémium extrait mou hydroalcoolique; grindélia extrait mou hydroalcoolique; **Eleté**
COQUELUSEDAL PARACETAMOL 500 mg suppos; niaouli essence; paracétamol; gelsémium extrait mou hydroalcoolique; grindélia extrait mou hydroalcoolique; **Eleté**
COQUELUSEDAL suppos adultes, enfant ; niaouli essence; gelsémium extrait mou hydroalcoolique; grindélia extrait mou hydroalcoolique; **Eleté**
COQUELUSEDAL suppos nourrisson; gelsémium extrait mou hydroalcoolique; grindélia extrait mou hydroalcoolique; **Eleté**
Traitement antipyrétique au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.
CORYZALIA cp orodispers; kalium bichromicum [H]; belladonna [H]; sabadilla [H]; allium cepa [H]; gelsémium [H]; **Boiron**
CORYZALIA sol buv en récipient unidose; kalium bichromicum [H]; belladonna [H]; sabadilla [H]; gelsémium sempervirens [H]; allium cepa [H]; **Boiron**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique du rhume et des rhinites.
GELSEMIUM COMPLEXE N°70 sol buv en gouttes; arnica montana [H]; mezereum [H]; rhus toxicodendron [H]; colocythis [H]; nux vomica [H]; belladonna [H]; gelsemium sempervirens [H]; chamomilla vulgaris [H]; aconitum napellus [H]; arsenicum album [H]; **Lehning**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les manifestations fonctionnelles des troubles émotionnels, de l'anxiété (trac, stress, phobies mineures...).
LS2 cp orodispers ou sol buv en gouttes : drosera [H]; arnica montana [H]; eucalyptus globulus [H]; belladonna [H]; cinchona succirubra [H]; gelsemium sempervirens [H]; polygala senega [H]; bryonia [H]; aconitum napellus [H]; eupatorium perfoliatum [H]; **Lehning**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des états grippaux (courbatures, fièvre, maux de tête, frissons).
PARAGRIPE cp; arnica montana [H]; sulfur [H]; belladonna [H]; gelsemium sempervirens [H]; eupatorium perfoliatum [H]; **Boiron**
Utilisé dans le traitement homéopathique des états grippaux
PHAPAX sol buv; iris versicolor [H]; meilolus [H]; ruta graveolens [H]; argentum nitricum [H]; digitalis purpurea [H]; cyclamen europeum [H]; cimicifuga [H]; sanguinaria canadensis [H]; gelsemium sempervirens [H]; chelidonium majus [H]; **Lehning**
QUIETUDE sirop; hyoscyamus niger [H]; gelsemium sempervirens [H]; kalium bromatum [H]; chamomilla vulgaris [H]; passiflora incarnata [H]; stramonium [H]; **Boiron**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé chez l'enfant dès 1 an en cas de nervosité passagère et en cas de troubles mineurs du sommeil.
ZENALIA cp subling; kalium phosphoricum [H]; ignatia amara [H]; gelsemium sempervirens [H]; **Boiron**
Médicament homéopathique traditionnellement utilisé en cas de trac, d'appréhension, d'anxiété (tremblements, diarrhée, sommeil agité, palpitations émotionnelles)

Actuellement : des recherches sur la **régulation de la neurostéroïdogenèse dans la moelle épinière et le système limbique par la gelsémine.**

L'alloprégnanolone (3 α ,5 α -THP), puissant activateur de la neurotransmission inhibitrice (fixation aux récepteurs GABA-A), module efficacement la nociception et l'anxiété en agissant par un mode paracrine et/ou autocrine.

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



2- Les APOCYNACÉES

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

2-A- Les *Rauwolfia*

Végétaux ligneux, pantropicaux.

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

Utilisé en médecine Ayurvédique comme antidysentérique et fébrifuge. Connu en Europe à partir du 16^{ème} siècle pour ses vertus « anti-épileptique », fébrifuge, capable de lutter contre l'insomnie et les désordres mentaux. On en isole la réserpine en 1952.

2-A-1- Botanique - la drogue

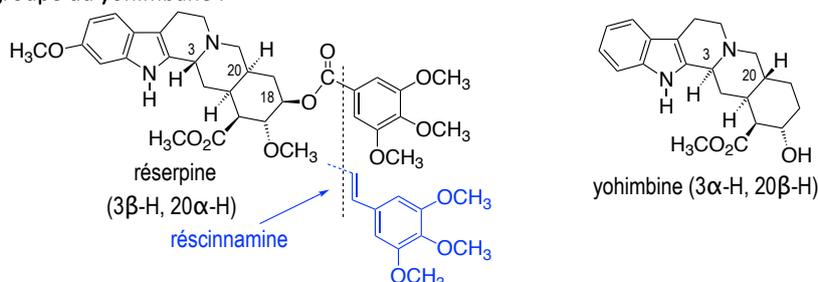
Plante ligneuse tropicale, 1 m de hauteur. Petites fleurs blanches à rose en cymes. Fruit = drupe noire. Spontané en Inde, Pakistan, Myanmar (ex Birmanie), Thaïlande et Malaisie.

Drogue : racines (Ph. Fse, XI^{ème} Éd.). 15 cm x 2 cm, gris-jaunâtre.

2-A-2- Composition chimique

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

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



Résérpine (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2008:0528) est le composé majoritaire de ce groupe + rescinamine.

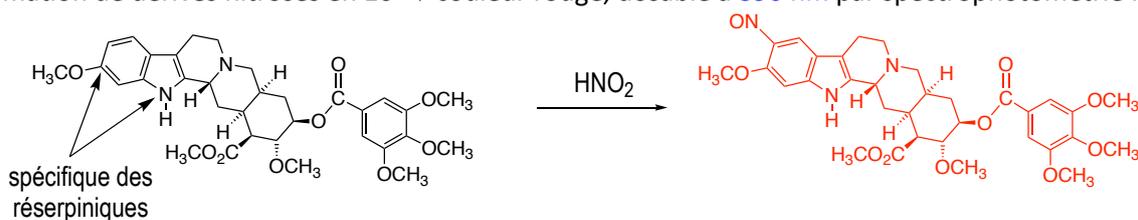
Yohimbine (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2008:2172).

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

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 "résérpiniques" 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 « résérpiniques » > 1‰ (1 g/kg).

2-A-4- Propriétés physiologiques

Résérpine : **antihypertenseur** (provoque une importante déplétion en Noradrénaline des fibres sympathiques post-ganglionnaires par inhibition de sa recapture ; elle est métabolisée par les MAO et sa biosynthèse est diminuée par rétroaction négative => temps de latence à l'action de cette substance). Cette même action au niveau central lui confère des propriétés de **neuroleptique sédatif**. En fait, les alcaloïdes de ce groupe du yohimbane, dont l'alcool en 18 est estérifié par un acide aromatique = « **tranquillisants** ».

Effets secondaires nombreux :

- augmente les sécrétions gastriques (= ulcères) et mammaires (= galactorrhée, cancer du sein ...),
- nausées,
- congestion nasale,
- lassitude,
- troubles de l'éjaculation et diminution de la libido.

Beaucoup de contre-indications : ulcère duodéal, état dépressif, prise d'IMAO, grossesse, allaitement => n'est plus utilisé comme neuroleptique.

Ajmalcine et **yohimbine** : sympatholytiques alpha bloquants (alpha-adrénolytique) => **vasodilatateurs périphériques** électifs des artéioles (augmentent le flux musculaire et cérébral = antiischémiques. Dans les cas d'accidents vasculaires cérébraux, troubles psychocomportementaux de la sénescence, acrosyndromes.

Ne pas associer aux IMAO !

2-A-5- Emplois

Liste des médicaments contenant la SAM : Réserpine (0,125 à 0,250 mg/j)

Classement pharm.-thér. VIDAL : **Antihypertenseur** : réserpine + diurétique - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

TENSIONORME **Liste II** cp séc à 0,1 mg (1à 3/j). **Hypertension artérielle.**

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

Liste des médicaments contenant la SAM : Yohimbine

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Dysfonction érectile**, en particulier celle induite par les antidépresseurs tricycliques ; voie orale (Yohimbine) - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

YOCORAL 5 mg cp

Traitement d'appoint de l'**impuissance érectile**.

2-B- La Pervenche

2-B-1- La Pervenche de Madagascar (P. tropicale), *Catharanthus roseus*, Apocynacées

2-B-1-a- Botanique

Pervenche tropicale, espèce pantropicale, ligneuse, de 1m de haut environ. Fleurs de type 5 rose, pourpre, blanche. Cultivée en Hongrie – Pologne.

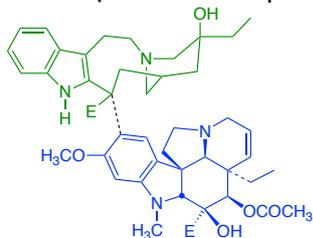
Drogues : parties aériennes (Ph. F. 11^{ème} Éd.).

2-B-1-b Composition chimique

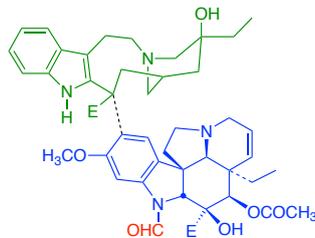
• **Feuilles, parties aériennes** : 0,2 à 1% d'AT. 90 alc. différents

Monomères (majoritaires) : **vindoline** et **catharanthine**

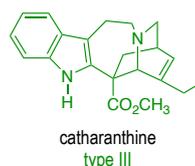
Dimères (antileucémiques) : **vinblastine** et **vincristine**



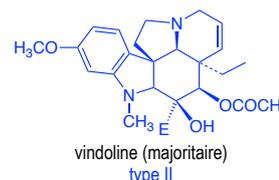
vinblastine® < 0,0005%
(= vincalécoblastine® = VLB)



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



catharanthine
type III



vindoline (majoritaire)
type II



Catharanthus roseus

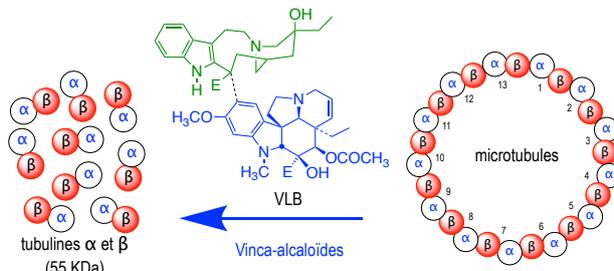
2-B-1-c- Essais

Racines : identifiées par examen micro et macroscopiques et par ccm d'un extrait CHCl₃/NH₄OH.

2-B-1-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 leucopéniante. 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'alopécie est fréquente, progressive, mais réversible.



2-B-1-e- Emplois

Parties aériennes : pour l'extraction des AT. VLB et VCR sont soit lyophilisées soit en solution de leur sulfate pour voie IV comme principaux anti-cancéreux (**attention** aux extravasations → nécrose tissulaire importante).
(Voir aussi le cours coordonné sur les « médicaments du cancer »).

VLB et VCR : le plus souvent en **polychimiothérapies**, associées à adriamycine, bléomycine, cisplatine, ...

2-B-1-e-1 Produits naturels

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antinéoplasique** : **poison du fuseau** : vinblastine - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

Liste des médicaments contenant la SAM : **Vinblastine (Velbé®)**

VELBE 10 mg pdre p sol inj IV

VLB sulfate (Ph. Eur., 10^{ème} Éd 01/2008:0748) : aux doses de **5 à 7 mg/m²** de surface corporelle/semaine. Fréquence adaptée en fonction de la toxicité (leucopénie).

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

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

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

ONCOVIN 1 mg sol inj (princeps)

VINCRISTINE HOSPIRA 2 mg/2 ml sol inj IV

VINCRISTINE TEVA 1 mg/ml sol inj IV, 1ml

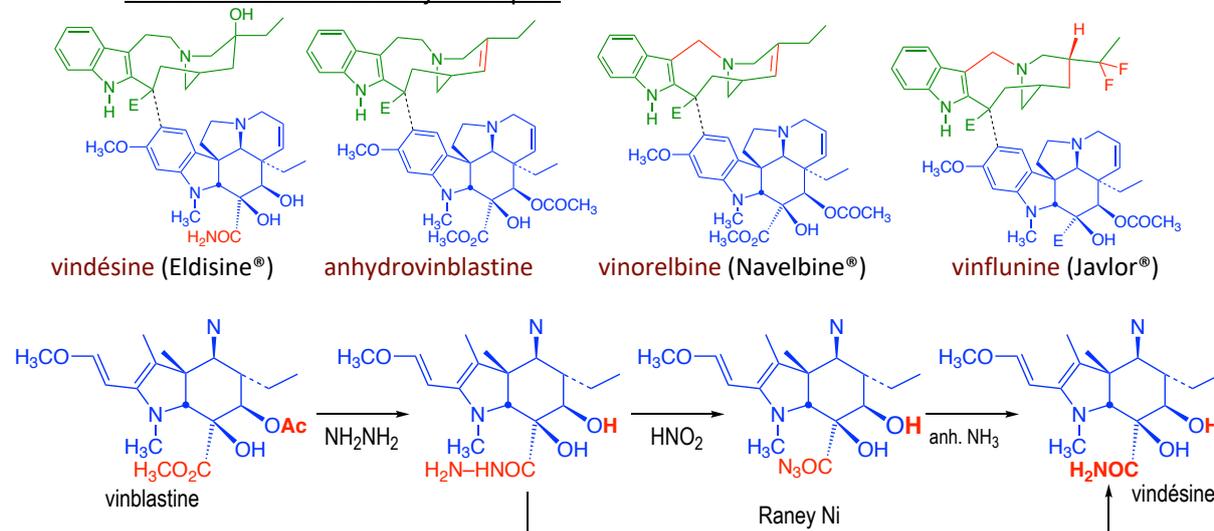
VCR sulfate (Ph. Eur., 10^{ème} Éd 01/2008:0749 corrected 7.0) : en polychimiothérapie, associée dans les cas suivants, aux doses de **1,4 mg/m²** de surface corporelle/par cure mensuelle :

leucémies aiguës lymphoblastiques (en association avec des corticoïdes)
maladie de Hodgkin
lymphomes non hodgkiniens
cancer du poumon à petites cellules
néphroblastomes
sarcomes d'Ewing
ostéosarcomes

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

En monothérapie : **purpura thrombopénique idiopathique** résistant aux traitements usuels (**maladie de Werlhof**)

2-B-1-e-2 Produits hémisynthétiques



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

Vindésine sulfate (Ph. Eur., 10^{ème} Éd 01/2008:1276, corr. 10.0) : antimétabolite puissant. **Liste I**.
aux doses de **3 mg/m²** de surface corporelle/par cure tous les 7-10 jours (3 fois) puis, tous les 15 jours.

Liste des médicaments contenant la SAM : **Vindésine sulfate (DCI)**

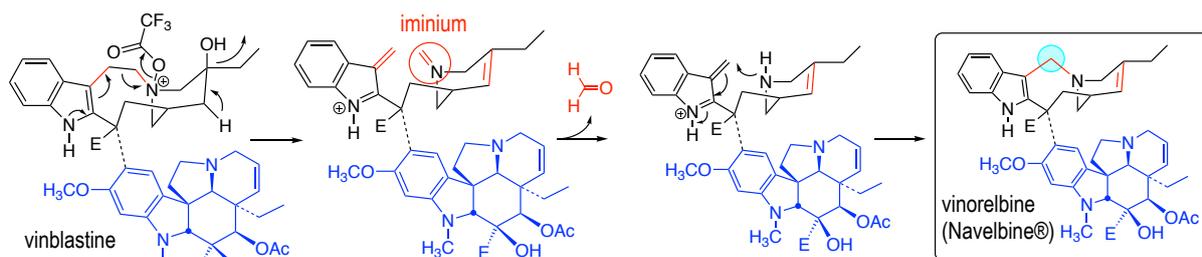
ELDISINE 1 mg pdre p sol inj IV

ELDISINE 5 mg pdre p sol inj IV

Leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes réfractaires à la chimiothérapie des autres agents cytostatiques.

Certaines tumeurs solides :

sein, oesophage, voies aéro-digestives supérieures, cancer bronchopulmonaire.



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

Vinorelbine ditartrate (Ph. Eur., 10^{ème}, 01/2020 (10.0):2107) : antimétabolite puissant.

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

NAVELBINE 10 mg/ml sol p perf IV

NAVELBINE 20 mg caps

NAVELBINE 30 mg caps

NAVELBINE 50 mg/5 ml sol p perf IV

Voie intraveineuse + *Per os*.

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

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

Cancer bronchique non à petites cellules

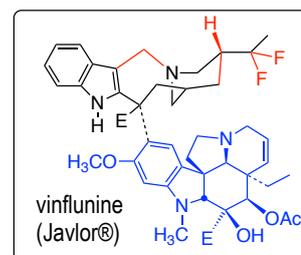
Cancer du sein métastatique.

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

Vinflunine ditartrate (DCI) : **Javlor®**. **Liste I**

Le dernier produit utilisé en clinique. **Javlor®** est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de **carcinome urothélial**.

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



Liste des médicaments contenant la SAM : **Vinflunine** ditartrate

JAVLOR 25 mg/ml sol p perf IV (2 et 10 ml).

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

la dose habituelle est de **320 mg/m²**, toutes les 3 semaines ; voie intraveineuse : perfusion de 20 minutes.

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

2-C- Iboga, Tabernanthe iboga, Apocynacées

2-C-1- Botanique

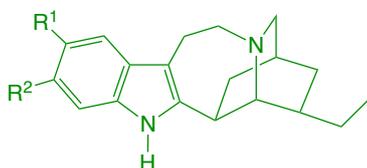
Arbrisseau d'Afrique équatoriale (Congo, Gabon). Recherché pour ses racines réputées pour leurs propriétés stimulantes du système nerveux central, hypnofuge et aphrodisiaque. → rites initiatiques (chamanique). **La drogue** : écorces de racines (volumineuses).

2-C-2- Chimie

5 à 6% d'AT indoliques de type III : **ibogaïne** (majoritaire).



Howard S. Lotsof (2010)



R¹ = OCH₃

R² = H

ibogaïne

R¹ = H

R² = OCH₃

tabernanthine



2-C-3- Actions physiologiques

Hypnofuge et anti-fatigue. Stimulant du système nerveux central : amphotaminique (selon la dose). **Aphrodisiaque**. Liste des stupéfiants en Suisse et USA : *Iboga* et *ibogaïne* sont interdits et inscrits à la liste des stupéfiants depuis les années 60, en France depuis 12/03/2007, suite à un décès en 2006 (utilisation dans une secte). Pour Lotsof (décédé en janvier 2010), l'*ibogaïne* est "active at many receptor sites associated with drug dependence and its treatment. These include the kappa and mu opiate receptors, serotonin receptors, dopamine receptors, sigma receptors and the NMDA ion channel". Elle est donc capable d'interrompre la dépendance à l'héroïne et cocaïne, mais l'ANSM décrète qu' "aucun intérêt thérapeutique n'est démontré pour l'*Iboga* ni pour l'*ibogaïne*" !

3- Les RUBIACÉES

Introduction, généralités.

Famille de 500 genres, env., dont 36 élaborent des alcaloïdes. Ce sont ceux des tribus les plus primitives : Psychotriées, Cinchonées, ...

Nous avons déjà parlé des Ipécas et de leurs "pseudo-dimères" (sécologanoside associé à 2 dopamines). Ici, il est associé à 1 tryptamine (cas le plus général) → alc. indolomonoterpéniques de type I (yohimbane, hétéroyohimbane), comme dans le *Rauwolfia*. Dans le genre *Cinchona*, le noyau indolique se réarrange en **quinoléine**.

3-A- Le Yohimbe *Pausinystalia yohimbe*, (K. Schum.) Pierre, Rubiacées

3-A-1- Botanique

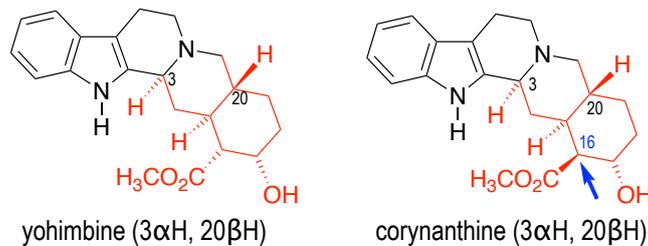
Grand arbre des forêts du Gabon et Congo.

Traditionnellement utilisé comme aphrodisiaque et hypnofuge.

Drogue : écorces séchées au soleil (lanières).

3-A-2- Composition chimique

AT = 5% de la drogue. Un majoritaire = yohimbine (voir *Rauwolfia*) + ses isomères (corynanthine)



3-A-3- Essais

Dosage des AT par protométrie en milieu non aqueux.

3-A-4- Actions physiologiques

Yohimbine est sympatholytique (**alpha-2 adrénolytique**) : hypertenseur à doses faibles et hypotenseur + **vasodilatateur périphérique** (spécifiquement de la sphère génitale) à doses plus élevées.

3-A-5- Emplois

Chlorhydrate de **yohimbine** : **impuissance masculine fonctionnelle** (5 à 20 mg/j) ; Traitement de l'**hypotension orthostatique** (induite par les antidépresseurs tricycliques).

Proscrit chez l'insuffisant rénal et une utilisation au long terme !

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Dysfonction érectile** \ voie orale (Yohimbine) – **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

YOCORAL 5 mg cp

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

3-B-1- Historique

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

Capable de guérir les fièvres → drogue très recherchée.

Remède qui restera secret longtemps. Linné ne crée le genre *Cinchona* qu'en 1742. L'isolement de la quinine par Pelletier et Caventou n'a lieu qu'en 1820.



Sortie du RER B (station Luxembourg) : monument en hommage aux « bienfaiteurs de l'humanité ».

Synthèse de la quinine en 1944. Très gros intérêt dans le traitement de la malaria.

3-B-2- Botanique: *Cinchona pubescens* Vahl (= *succirubra* Pavon), *Cinchona succirubra*, Rubiacées (Ph. Eur., 10^{ème} Ed. 01/2011:0174 ; corr. 10.0)

- **la plante** : Arbre 10-15 m, originaire de la cordillère des Andes (région de l'équateur), entre 1000 et 3000 m.

- **la drogue** : écorces de tronc et de branches.

Ecorce séchée, entière ou fragmentée, de *Cinchona pubescens* Vahl (*Cinchona succirubra* Pav.), de *Cinchona calisaya* Wedd. ou de *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen ou de leurs variétés ou de leurs hybrides.

Teneur : au minimum 6,5 % d'alcaloïdes totaux dont 30 % à 60 % sont constitués par des alcaloïdes du type de la quinine (drogue desséchée).

Q. rouge est très robuste → porte-greffe pour Q. jaune (= *C. calisaya*, de Bolivie et Pérou) et Q. jaune hybride (*C. ledgeriana*, espèce la plus cultivée, Java).

Drogue : odeur faiblement aromatique, **savoir très amer** (quinine = composé de référence de l'amertume) ! Cassure fibreuse (*pubescens*) et très fibreuse pour *calisaya* et *ledgeriana*.

Les pays producteurs actuels sont :

- En Afrique : Burundi, Cameroun et surtout R. D. du Congo (ex Zaïre).
- En Amérique : Equateur, Pérou, Bolivie.

3-B-3- Composition chimique des écorces
Tanins catéchiques (3 à 5%) :

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

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

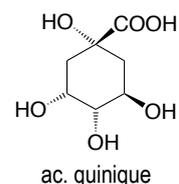
Huiles essentielles (traces)

Acides organiques : ac. quinique (voir p. 143 → Tamiflu®, et p. 243)

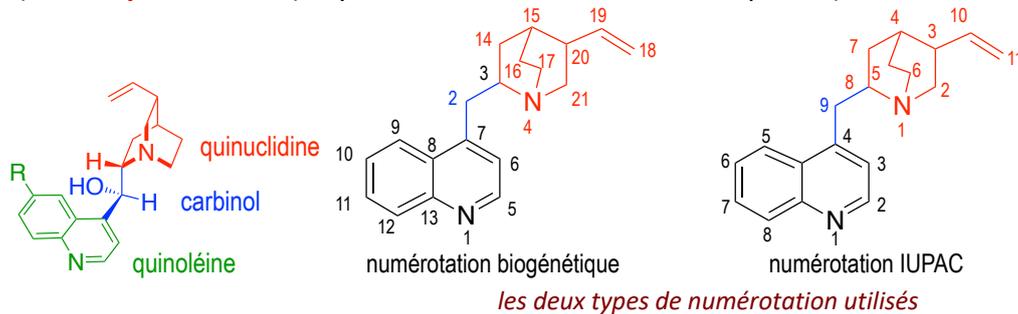
Saponosides : un principe amer (quinovoside) dont l'hydrolyse fournit du quinovose (6-désoxy-glucose) + ac. quinique (triterpène diacide).



C. pubescens (Q. rouge)



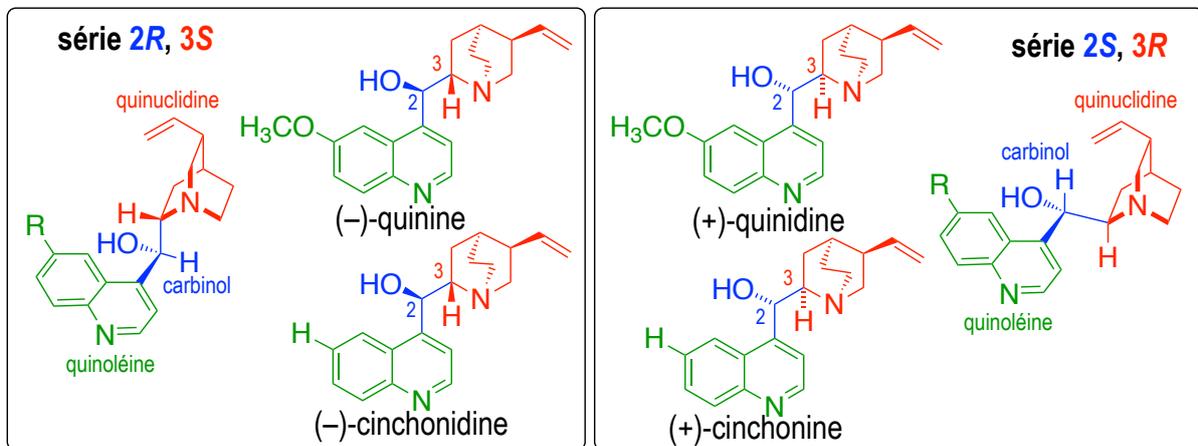
Les PA : **Alcaloïdes quinoléiques** (2 à 15%, parfois 20% de la drogue). Le **noyau quinoléique** est relié par un pont « **carbinol** » (carbone C2 ou C9, selon la numérotation biogénétique ou officielle) à une **quinuclidine** (bicycle avec un azote en « tête de pont »).



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

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

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



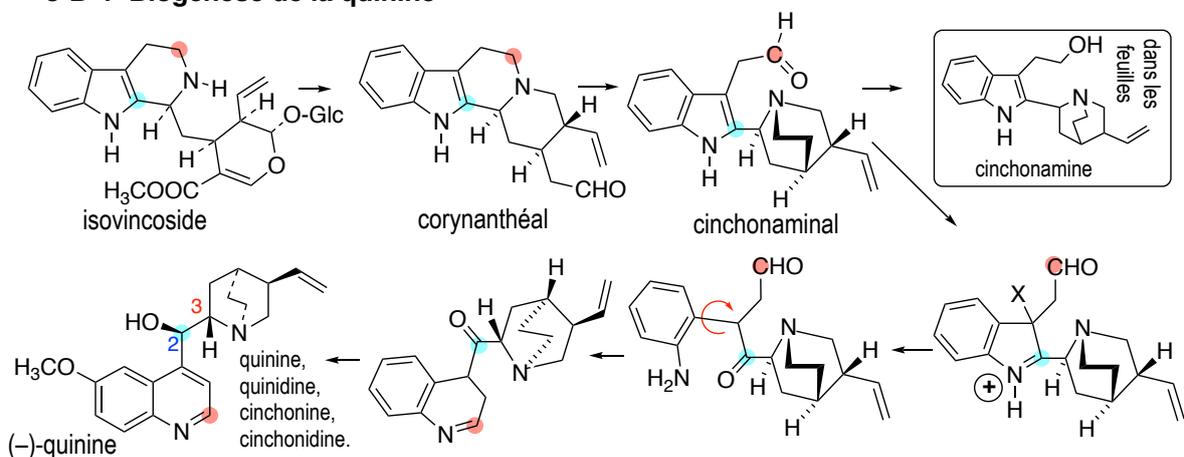
C. succirubra : 4,5 à 8% d'AT dont < 50% de quinine ;

C. calisaya : 3 à 7% d'AT dont > 50% de quinine ;

C. ledgeriana : 3 à 15% d'AT dont 80-90% de quinine.

Des **alcaloïdes minoritaires** : **cinchonamine** (majoritaires dans les feuilles, voir biogenèse) ; « hydrobases » (dérivés hydrogénés en 18,19) et « épibases » (épimères en C2) : épiquinine (2S, 3S).

3-B-4- Biogenèse de la quinine



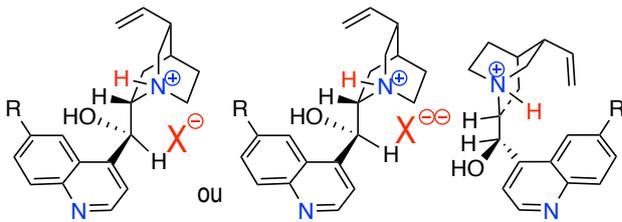
3-B-5- Propriétés physicochimiques

Quinine (-165°) et cinchonidine (-109°) sont **lévogyres** ; quinidine (+265) et cinchonine (+225) sont **dextrogyres**.

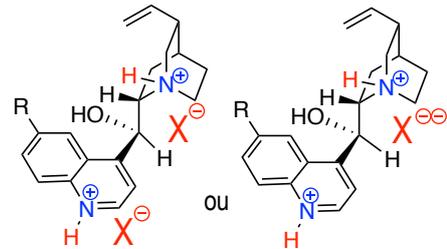
Les alc. majoritaires possèdent **2 azotes basiques** : l'un tertiaire quinuclidinique ($K_b = 10^{-4}$) et l'autre quinoléique ($K_b = 2,3 \cdot 10^{-9}$; moins basique) → forment 2 séries de sels :

- sels "**basiques**" (à réaction neutre au papier pH) : peu solubles dans l'eau.
- sels "**neutres**" (à réaction acide au papier pH), plus hydrosolubles.

sels "basiques"

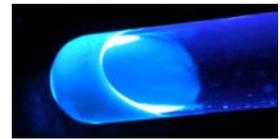


sels "neutres"



fluorescence :

• Quinine et quinidine en solution acide oxygénée (H_2SO_4 , HNO_3) ont une **fluorescence bleue** intense à 360 nm, qui disparaît par addition d' HCl (les halogènes sont des « quencheurs » de fluorescence).

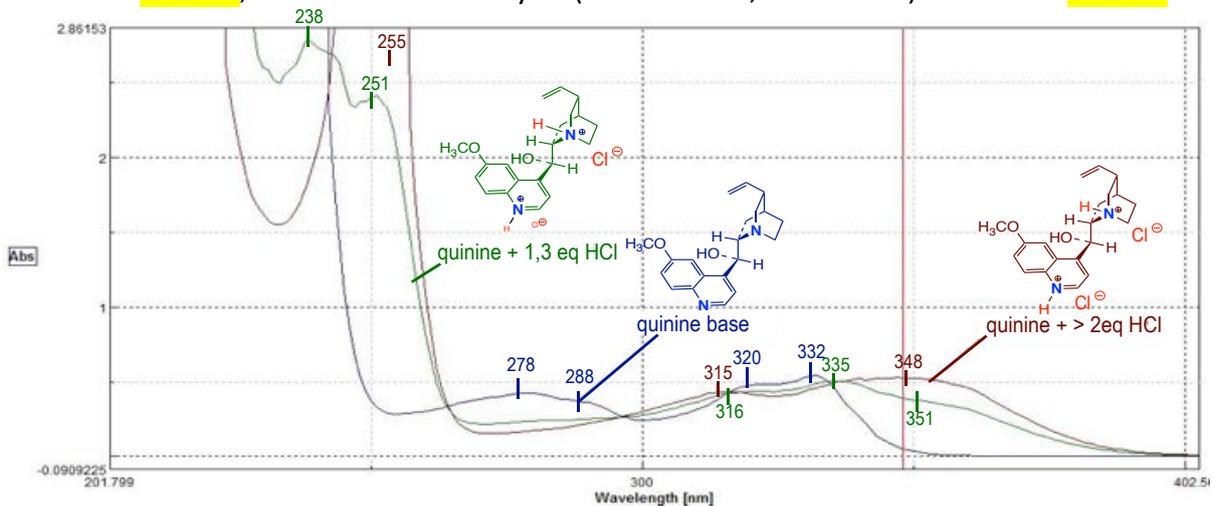


réactions colorées spécifiques :

- de la « **thalléoquinine** » : la solution H_2SO_4 de quinine ou quinidine est additionnée d'**eau de brome** jusqu'à disparition de la fluorescence. Par addition de NH_4OH , une coloration **vert émeraude**, extractible par le chloroforme, apparaît.
- de l'« **érythroquinine** » : Si addition de ferrocyanure de potassium ($Fe(CN)_6K_4$), une coloration **rouge violacé** apparaît, également extractible par le chloroforme.

3-B-6- Essais

Dosage des alcaloïdes : par mesure des absorbances, à 2 longueurs d'onde différentes (316 et 348 nm) au spectrophotomètre UV, de la solution acide (HCl 0,1N) du résidu obtenu par évaporation à siccité de la solution chloroformique provenant de la réextraction par le $CHCl_3$ d'un extrait de la poudre HCl dilué à chaud alcalinisé ($NaOH$), il est possible de doser séparément les alcaloïdes de type quinine (méthoxylés en 10) correspondant à l'absorbance au $\lambda_{max} =$ **348 nm**, et ceux non méthoxylés (cinchonidine, cinchonine) au $\lambda_{max} =$ **316 nm**.



Spectres UV de la "quinine" en milieu neutre, + 1,3 éq ou > de 2 éq d'acide fort

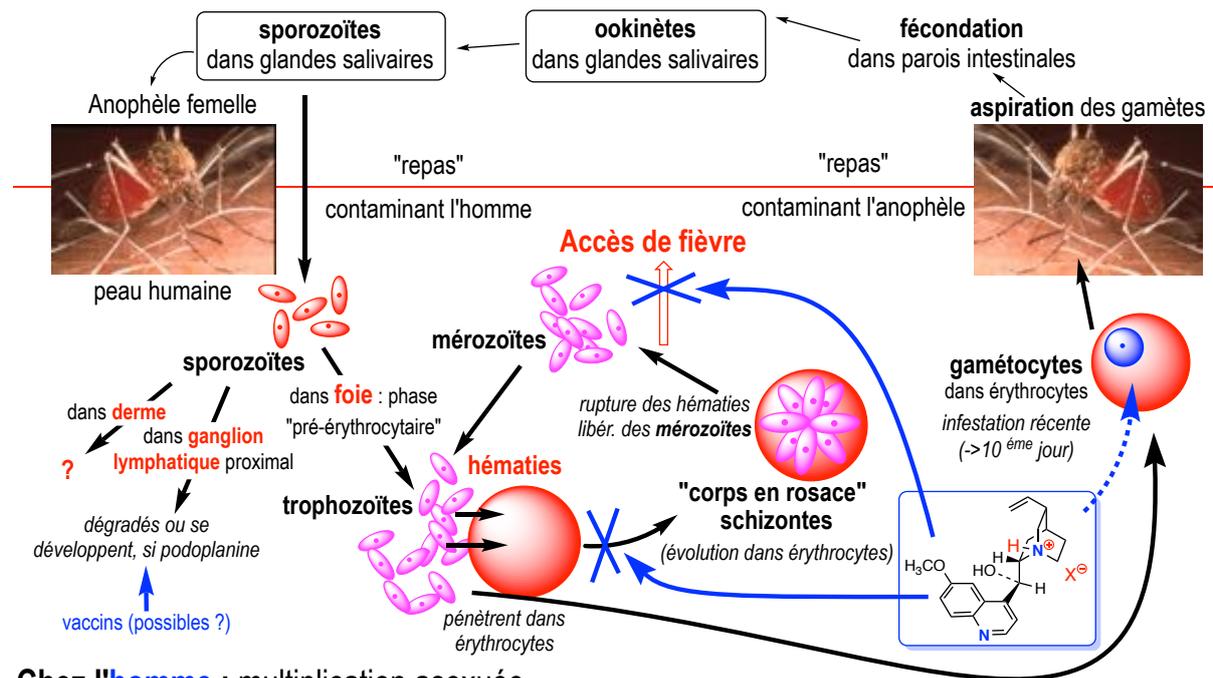
Pour être conforme, la drogue doit contenir 6,5% d'AT dont 30% au minimum et 60% au maximum sont représentés par des alcaloïdes du type quinine (méthoxylé en 10).

3-B-7- Propriétés pharmacologiques

- **Droge totale** : antipaludique, antipyrétique, tonique et astringente.
- **Quinine** : (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 1074100) Toxique cellulaire sur les protozoaires. C'est un parasiticide : toxique sur les formes asexuées, intra-érythrocytaires, jusqu'au stade trophozoïte jeune, des 4 *Plasmodium falciparum, vivax, malariae* et *ovale* → antipaludique (antimalarique). Cette propriété semble fortement liée à la présence du carbinol (C2) entre les deux noyaux quinoléique et quinuclidinique. Elle est très faiblement gamétocytocide sur les *Plasmodium vivax* et *malariae*.

Le cycle des *Plasmodium* chez l'Homme ou cycle schizogonique commence par une phase pré-érythrocytaire d'adaptation dans les hépatocytes pendant 10 à 20 jours, totalement asymptomatique. Les parasites intracellulaires y effectuent une multiplication végétative intense (schizogonie), aboutissant à des milliers de mérozoïtes (provoquant l'éclatement de la cellule hépatique). 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. Les trophozoïtes → se maturent (par multiplication végétative (= schizogonie), évolue vers un schizonte = corps en « rosace », renfermant de 16 à 32 mérozoïtes, selon les espèces, qui sont libérés, par destruction de l'hématie. 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 (tierce ou quarte).

Chez l'anophèle : multiplication sexuée



Chez l'homme : multiplication asexuée

Schéma du cycle de vie et de transmission du Plasmodium et points d'impact de la quinine.

Effets myocardiques sont comparables à ceux de la quinidine, mais faibles aux doses antipaludiques (diminue l'excitabilité, la conductibilité, la contractilité).
 Très faiblement ocytocique après le début du travail.
 Faiblement curarisante sur les muscles striés (plaque motrice).
 Elle déprime légèrement les centres de la thermogenèse → antipyrétique.
 À fortes doses c'est un déprimeur 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 (Vidal) :

Le **paludisme** est la 1^{ère} endémie mondiale (pandémie). Il peut être d'évolution grave, voire létale. La fréquence actuelle des voyages en zone d'endémie (notamment les pays tropicaux) impose, en cas de **fièvre inexpliquée**, d'**interroger le patient sur un éventuel voyage**.

Physiopathologie :

Le paludisme, ou malaria, est une parasitose due à 4 espèces de *Plasmodium*. *P. falciparum*, le plus répandu, est à l'origine d'atteintes parfois mortelles. Les 4 autres (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*) sont responsables d'accès fébriles non mortels. Des formes graves sont cependant possibles. Le *Plasmodium*, transmis par l'anophèle femelle, suit un cycle intrahépatique de 4 à 6 semaines pour *P. falciparum*, de plusieurs années pour *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.

Epidémiologie

En 2015, l'estimation du nombre de cas de « paludisme d'importation » en France est de 4 840 (2 519 cas déclarés au Centre national de référence), en augmentation de 9,4 % par rapport à 2014 (l'augmentation était de 8 % l'année précédente). La proportion des formes graves est de 11,6 %. Le nombre de décès rapporté est de 11 (3,8 % des formes graves).

Quatre espèces de parasites sont responsables du paludisme : *Plasmodium falciparum*, la plus répandue (85 % des accès déclarés en 2015), est à l'origine des **formes graves**, parfois mortelles. Les 3 autres (*P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*) sont responsables d'accès fébriles non mortels. Il n'y a pas eu d'accès à *Plasmodium knowlesi*.

Près de **93 % de ces paludismes ont été contractés en Afrique subsaharienne**, survenant dans près de 79 % des cas chez des sujets d'origine africaine. Le non-respect des recommandations de prévention est à l'origine de la plupart des cas de paludisme d'importation.

Pour de plus amples détails, on se reportera au BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire ; pages 37 à 44).

Les moustiques transmettant le paludisme piquent habituellement entre le coucher et le lever du soleil. Différents moyens sont disponibles pour se protéger de leurs piqûres. Il est fortement recommandé d'éviter de sortir la nuit, même pour un court moment, sans protection de type répulsif cutané, a fortiori de dormir à la belle étoile sans moustiquaire imprégnée. En revanche, il est fortement recommandé de ne pas utiliser les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques et des tiques, les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les raquettes électriques, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide.

Complications

Les formes parasitaires sanguines de *P. falciparum* se fixent aux endothéliums capillaires cérébraux, entraînant un ralentissement de la circulation, une anoxie et une encéphalopathie aiguë fébrile grave, ou un **neuropaludisme** (coma fébrile et convulsions), potentiellement mortel. Une **hémolyse majeure est possible**, ainsi qu'une insuffisance rénale.

Contexte

Le **diagnostic d'accès palustre doit être évoqué chez tout sujet fébrile au retour d'une zone d'endémie**. Environ 3 % des paludismes à *P. falciparum* sont encore observés au-delà des habituels 2 mois suivant le retour.

Les **signes associés à la fièvre** sont **inconstants** et **fluctuants** : céphalées, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, confusion, agitation, convulsions, coma.

La confirmation du diagnostic est biologique : mise en évidence d'hématozoaires dans le sang par un frottis et une goutte épaisse (suffisante en 1^{re} intention), ou une recherche d'antigènes circulants par immunochromatographie disponible en ville, sensible et spécifique d'espèce pour *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*).

Quels patients traiter ?

Tout sujet fébrile au retour d'une zone d'endémie doit être considéré, jusqu'à preuve du contraire, comme présentant un accès palustre et doit être traité (**Grade A**).

La présence de signes neurologiques ou le jeune âge nécessitent une hospitalisation en urgence.

Un sujet fébrile sans signes neurologiques ni digestifs peut bénéficier d'un traitement ambulatoire.

Objectifs de la prise en charge

Prévention des complications (*P. falciparum*).

Limitation du risque de récurrence (*P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*).

Prévention de la sélection de souches résistantes.

Symptômes du paludisme :

Période d'incubation

Dans les jours (jusqu'à 2 semaines) qui suivent la piqûre infestante d'un anophèle, on n'observe aucun trouble. Lorsque les *Plasmodium* commencent à gagner le sang et à s'y multiplier, apparaissent des symptômes peu évocateurs avec, surtout, une fièvre généralement modérée (38°C-38,5°C) sans périodicité particulière, accompagnée fréquemment de troubles digestifs à type d'embarras gastrique. Progressivement, la maladie évolue vers la « période d'état ».

Période d'état

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

- une périodicité particulière (tous les 2 jours), mais cette périodicité peut être masquée notamment par des poly-infestations.
- la succession, au cours de chaque accès, de 3 phases caractéristiques : frissons (pendant plusieurs heures, le malade souffre d'hypothermie et n'arrive guère à se réchauffer), chaleur (pendant 3 ou 4 heures, la température du malade s'élève à 40°C,

Régions du monde où le paludisme est endémique :



Pharmacognosie Spéciale - Drogues à Alcaloïdes quinoléiques Monographies : Rubiacées (Quinquina)

voire 40°C, entraînant notamment d'importants maux de tête), enfin sueurs (qui annoncent la fin de l'accès palustre et s'accompagnent d'une sensation de bien-être, de délivrance).

- En dehors des accès palustres, le paludisme **à la période d'état entraîne une augmentation quelquefois très importante du volume de la rate**, de **l'anémie** et, avec une moindre fréquence, d'autres symptômes.

Les symptômes sont généralement moins nets dans un accès dû à *Plasmodium falciparum*.

Évolution

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

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

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

* **Le cycle parasitaire :**

Voir schéma plus haut (3-B-7).

L'hôte invertébré : les anophèles

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

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



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

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

L'hôte vertébré : l'Homme

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

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

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

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

Manifestations cliniques

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

* **Prophylaxie**

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

* Lutte antivectorielle.

* La chimioprophylaxie : les médicaments de la chimioprophylaxie 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.

Les résistances observées et les chimioprophylaxies recommandées sont inscrites en toutes lettres pour chaque pays : il convient de se référer pour chaque voyage, et en fonction de la (des) destination(s), au BEH 2019, tableau n°6 pp. 31 à 34, dans lesquels sont précisés : l'absence de transmission de paludisme pour 69 des 167 pays cités, ainsi que pour la totalité de l'Europe (pays non cités), à l'exception de la Grèce ;

les zones de forte ou de faible transmission (données OMS) ;

s'il s'agit d'une transmission saisonnière : précision des mois de transmission ou des conditions climatiques favorisant ;

si la transmission est sporadique, irrégulière ;

si la transmission est localisée, dans les zones ou foyers définis.

Sont précisés également les pourcentages relatifs d'infections à *P. falciparum* (Pf) ou à *P. vivax* (Pv).

Note publication aux « Actualités Pharmaceutiques » : En 2017, la Société de pathologie infectieuse de langue française a mis à jour ses recommandations sur le traitement et la prévention, antivectorielle et médicamenteuse, du **paludisme d'importation**. Le pharmacien d'officine doit les connaître afin d'être en mesure d'analyser la stratégie mise en place par le prescripteur et de donner des conseils aux voyageurs (Pr Faucher, Univ Limoges).

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0515370018300089?token=7FC6AA9900300D9EC29B3C3360A741FCA066F211BB3B8263705E60A2423C1D3EE11AB1A69D7E5D72952F7552AC743B13>

<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.01.008>

- **Quinidine** : (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **1074000**) Chef de file des **anti-arythmiques** : puissamment dépressive de toutes les fonctions myocardiques (surtout bathmotrope négatif) → **antifibrillant de classe I**, sous-classe **la = "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'automatisme**, **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

• extrait de quinquina

Quinquina extrait fluide titré de Quinquina (extrait fluide titré de), *Cinchonae extractum fluidum normatum* (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2008:1818**)
DÉFINITION : Extrait fluide produit à partir de Quinquina (**0174**). Correction date: 10.0 (31/08/2019) Implementation date: 01/2011 (7.0)Text number: 0174. Teneur : au minimum 4,0 % et au maximum 5,0 % d'alcaloïdes totaux dont 30 % à 60 % d'alcaloïdes du type de la quinine (C₂₀H₂₄N₂O₂ ; Mr 324,4).

• Emplois de la quinine

Quinine (chlorhydrate de), *Chinini hydrochloridum* (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2016:0018**)

C₂₀H₂₅CIN₂O₂.2H₂O ; Mr 396,9 [6119-47-7]

DÉFINITION : Teneur : 99,0 % à 101,0 % de monochlorhydrate d'alcaloïdes, exprimé en chlorhydrate de (R)-[(2S,4S,5R)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-(6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (substance desséchée).

Quinine (sulfate de), *Chinini sulfas* (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2016:0019**)

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Myorelaxant** : quinine - **Liste I** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

HEXAQUINE cp enr (quinine benzoate + thiamine,HCl)

OKIMUS cp enr (quinine benzoate + aubépine ext.)

Traitement d'appoint des **crampes musculaires essentielles**, de la **crampe idiopathique nocturne de l'adulte** après échec des mesures non pharmacologiques. La décision de prescrire une spécialité contenant de la quinine doit être prise après un bilan étiologique et être basée sur la fréquence des crampes nocturnes, leur impact sur la qualité de vie ainsi que sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Sclérosant veineux - Liste I : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable). Associée à l'urée par voie locale sous-muqueuse.

KINUREA H 250 mg/5 ml sol inj (quinine chlorhydrate 181 mg + Urée 27 mg)

Sclérose des hémorroïdes. Fissures anales.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antipaludique : voie orale (Quinine) - **Liste I :** ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

HEXAQUINE cp enr ; thiamine chlorhydrate; quinine benzoate ; **Laboratoire du Gomenol**
KINUREA H sol inj ; quinine-urée dichlorhydrate ; **Alept**
OKIMUS cp enr ; aubépine extrait sec; quinine benzoate ; **Biocodex**
QUINIMAX 125 mg cp pellic séc ; quinine chlorhydrate; cinchonine chlorhydrate; quinidine chlorhydrate; cinchonidine chlorhydrate ; **Sanofi-Aventis France**
QUINIMAX 125 mg/1 ml sol inj ; cinchonine chlorhydrate; quinine gluconate; quinidine gluconate; cinchonidine chlorhydrate ; **Sanofi-Aventis France**
QUINIMAX 250 mg/2 ml sol inj ; cinchonine chlorhydrate; quinine gluconate; quinidine gluconate; cinchonidine chlorhydrate ; **Sanofi-Aventis France**
QUINIMAX 500 mg cp pellic séc ; quinine chlorhydrate; cinchonine chlorhydrate; quinidine chlorhydrate; cinchonidine chlorhydrate ; **Sanofi-Aventis France**
QUINIMAX 500 mg/4 ml sol inj ; cinchonine chlorhydrate; quinine gluconate; quinidine gluconate; cinchonidine chlorhydrate ; **Sanofi-Aventis France**
QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 224,75 mg cp ; quinine chlorhydrate ; **Lafran**
QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 449,50 mg cp ; quinine chlorhydrate ; **Lafran**

Traitement de l'**accès palustre simple**, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.

Remarque : en cas de vomissements, d'accès graves ou pernicio, la **voie parentérale** est préconisée.

Traitement **curatif du paludisme (malaria) :**

Accès pernicio + accès palustre, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.

Voie **intraveineuse exclusivement**. Ne pas administrer par voie intramusculaire.

Doses : traitement curatif chez adulte = **25 mg/kg poids**, soit 1,5 à 2 g/j en 3 prises, pendant 5 à 6 jours environ.

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

Quelques conseils à l'officine : voir « prise en charge », ci-dessus et **Note**, p. 134.

* **Peuvent être utilisés en prévention (prophylaxie) :**

- La chloroquine (Nivaquine®).
- Le proguanil (**Paludrine**®) en association avec la chloroquine (**Savarine**®) ou l'atovaquone (**Malarone**®).
- La méfloquine (**Lariam**®).
- La doxycycline.

* **Sont réservés au traitement curatif :**

- La quinine (**Quinimax**®, etc).
- Les dérivés d'**arthémeter** disponibles en France (**RIAMET**® 20 mg/120 mg).

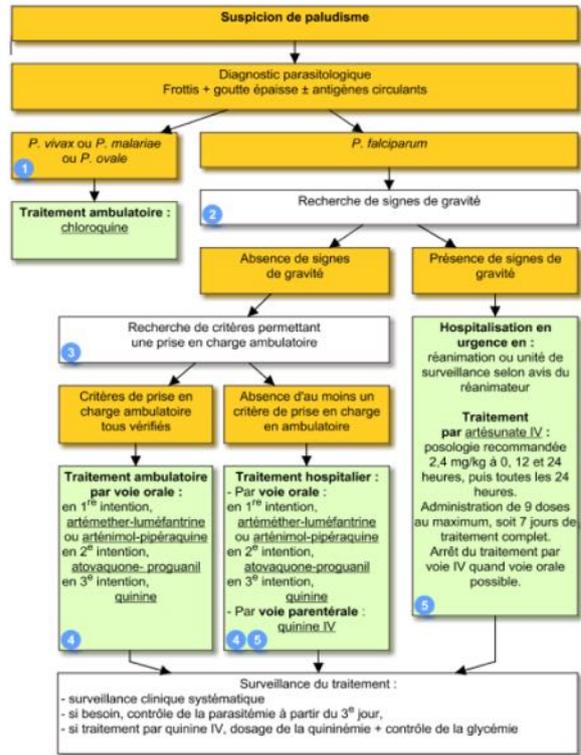
• Emplois de la quinidine

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

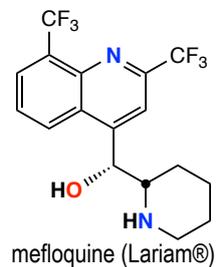
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antipaludique : voie orale (Quinine + Quinidine + cinchonine + cinchonidine) - **Liste I :** ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

QUINIMAX 125 mg cp pelliculé séc
QUINIMAX 125 mg/ml sol inj IM et p perf IV
QUINIMAX 250 mg/2 ml sol inj IM et p perf IV

QUINIMAX 500 mg cp pelliculé séc
QUINIMAX 500 mg/4 ml sol inj IM et p perf IV



Paludisme : prise en charge (selon le Vidal)



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

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

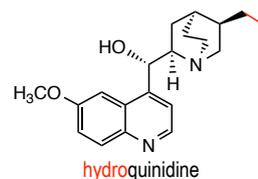
SERECOR LP 300 mg gél LP Plq/60

La posologie active est en général de 1 gélule le matin, 1 gélule le soir à 12 heures d'intervalle.

Traitement et prévention des récurrences des **troubles du rythme ventriculaire** documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de **pratiquer des contrôles ECG**.

Prévention des **récurrences des tachycardies supraventriculaires** documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Prévention des **chocs cardiaques électriques** chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.



4- Les Nyssacées (APG IV) (ex Cornacées, APG III)

4-A- Le *Camptotheca acuminata*, Decn., Nyssacées

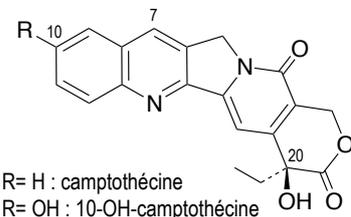
4-A-1- Botanique

Arbre du sud-est de la Chine.

Droque : écorces de tronc et de racines, les fruits renferment de 0,01 à 0,03% de P.A..

4-A-2- Composition chimique

Alcaloïdes quinoléino-quinoléiques dont le majoritaire = **camptothécine** est isolé en 1966, puis son **dérivé 10-hydroxylé**, nettement moins abondant, en 69.



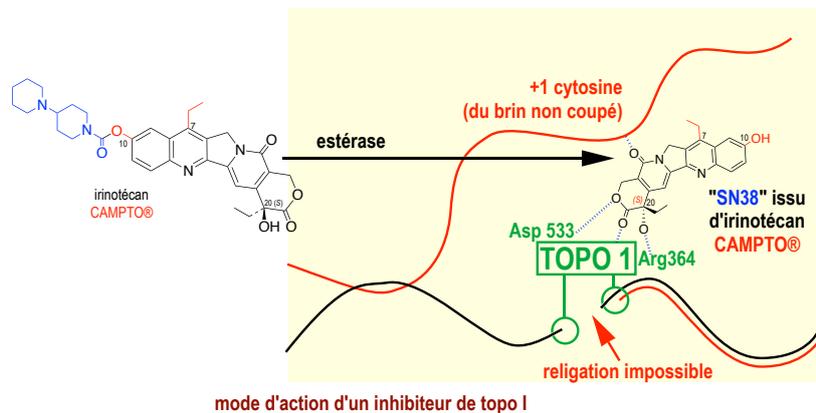
4-A-3- Propriétés physico-chimiques

Il s'agit d'un lactame : les 2 azotes sont concernés par la formation du lactame (conjugaison → 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.

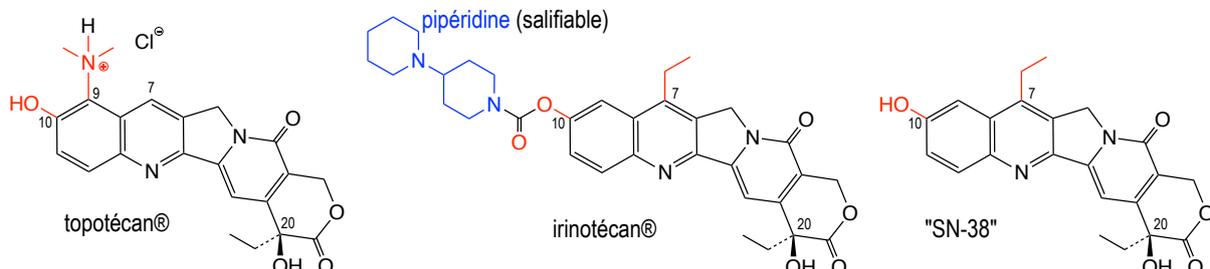
4-A-4- Actions physiologiques

Camptothécine : **cytostatique** et **antitumorale**. **Trop toxique** pour être utilisée en clinique → arrêt (en 1972), 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, par coupure monobrin).

→ Deux dérivés, moins toxiques et plus solubles, préparés par hémisynthèse, sont utilisés en France : l'**irinotécan** (DCI) = Campto®, en 95, contre les cancers du colorectaux) et le **topotécan** (DCI) = Hycamtin®, en 96, cancer ovarien). Comme le dérivé naturel le moins abondant mais le plus actif, la **10-hydroxy-camptothécine**, ils portent tous les deux, l'**OH en 10** :



mais le plus actif, la **10-hydroxy-camptothécine**, ils portent tous les deux, l'**OH en 10** :



Ils induisent des lésions simple-brin de l'ADN, ce qui bloque la fourche de réplication de l'ADN. Il s'agit de médicaments actifs lors de la phase S.

Pour l'**Irinotécan**, c'est son métabolite (après action d'une carboxylestérase) le **"SN-38"**, qui est le composé actif (l'**irinotécan** est donc une prodrogue).

L'**irinotécan** et le **SN-38** ne sont pas reconnus par la P-glycoprotéine de la Multi-Drogue-Résistance, d'où une efficacité sur des lignées cellulaires résistantes à la **doxorubicine**[®] et à la **vinblastine**[®].

4-A-5- Emplois

• **Irinotécan** : c'est un **inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I**, par voie IV seulement, avec pour indications :

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antitopoisomérase I** : voie parentérale (perfusion) - **Liste I**, réservé prescription hospitalière, oncologue.

CAMPTO 20 mg/ml sol diluer p perf IV

IRINOTECAN ACCORD 20 mg/ml sol diluer p perf

IRINOTECAN ARROW 20 mg/ml sol diluer p perf

IRINOTECAN FRESENIUS 20 mg/ml sol diluer p perf

IRINOTECAN HOSPIRA 20 mg/ml sol diluer p perf

IRINOTECAN KABI 20 mg/ml sol diluer p perf

IRINOTECAN MEDAC 20 mg/ml sol diluer p perf

IRINOTECAN MYLAN 20 mg/ml sol diluer p perf

ONIVYDE 4,3 mg/ml sol diluer p perf

Cancers colorectaux avancés / métastatiques :

- en association avec le **5-FU** et l'**acide folinique** (protocole **FOLFIRI** : *il est souvent associé soit à de l'acide folinique (protocole 'FUFOL') qui renforce la sensibilité de la thymidylate synthétase à l'action du 5-FU, avec en outre parfois une association à de l'irinotécan (protocole 'FolFiri'), inhibiteur de la topo-isomérase, et dont l'action est synergique avec celle du 5-FU, ou encore avec l'oxaliplatine (protocole 'FOLFOX'), sel de platine actif sur les tumeurs coliques*) chez les patients naïfs de chimiothérapie ;
- en monothérapie après échec d'un traitement par **5-FU**. Il s'agit d'un traitement administré par **voie veineuse**. La posologie habituelle est soit de **180 mg/m²**, **toutes les deux semaines** en polychimiothérapie, soit de **350 mg/m²** en monochimiothérapie, toutes les 3 semaines.

Cancers du pancréas métastatique, traitement de 2^{ème} intention.

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 les noms de spécialités **Hycamtin**[®] et **Topotecan**[®], c'est un **inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I**, par voies orale et IV, avec les indications :

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : **Antitopoisomérase I** : voie orale (gélule) + voie parentérale (perfusion) - **Liste I**, réservé prescription hospitalière, oncologue.

HYCAMTIN 0,25 mg gél

HYCAMTIN 1 mg gél

HYCAMTIN 4 mg pdre p sol diluer p perf

TOPOTECAN HOSPIRA 4 mg/4 ml sol diluer p perf

TOPOTECANE ACCORD 1 mg/ml sol diluer p perf

Carcinomes métastatiques de l'ovaire (14%, traitement de 2^{ème} intention).

Cancers bronchiques à petites cellules (39%, en 1^{ère} intention).

Cancer du col de l'utérus, en association avec le **cisplatine**

Particulièrement **toxique** : neutropénie et thrombopénie sévères.

Drogues à bases puriques (dér. xanthiques)

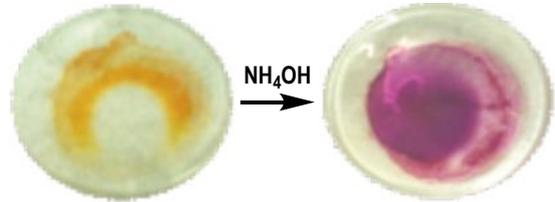
Généralités sur les bases xanthiques

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

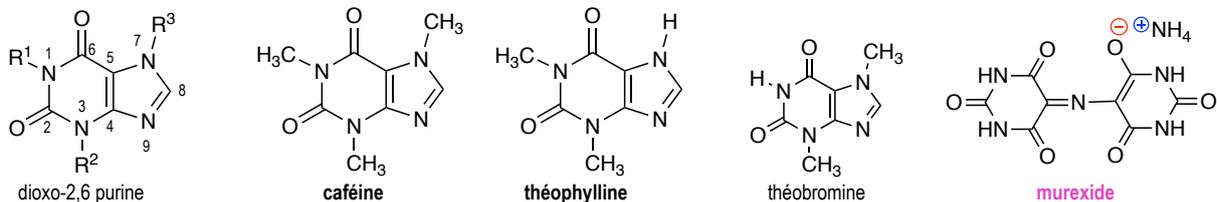
Essais

Réaction de **Bouchardat** (précipité noirâtre uniquement en milieu acide fort).

Réaction « à la **murexide** » (oxydation en milieu acide fort et formation de la murexide colorée en rouge violet par addition d'ammoniaque).



Nature des SAM



Actions physiologiques des bases puriques

Caféine =

Analeptique du **SNC** (stimule l'état de veille, élimine la sensation de fatigue).

Analeptique du **système cardiovasculaire** (inotrope+, tachycardie, ...)

Théophylline = inhibe les récepteurs A1 de l'adénosine. S'oppose à ses effets :

	Effets A1 de l'adénosine	action théophylline	Effets A2 de l'adénosine
Coeur	Ralentissement du rythme Effet inotrope négatif	vasodilatation coronarienne, stimulation cardiaque avec augmentation des besoins en oxygène du cœur (coronarodilatateur dit « malin »)	
Vaisseaux	Vasoconstriction		Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction	Bronchodilatation	Bronchodilatation
Système nerveux central	Sédation Effet anti-convulsivant Diminution de la libération de neuromédiateurs	stimulant central, analeptique respiratoire, psychostimulant, agent convulsivant à hautes doses	Effets complexes de type stimulant. Augmentation de la libération de neuromédiateurs

Agit principalement sur le **système respiratoire** et **bronchopulmonaire** (→ **asthme, BPCO**)

Drogues à bases puriques - Monographies

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

Botanique :

la drogue = grain vert (Ph. Fse, XI^{ème} Éd.). *C. arabica* L., *C. canephora* Pierre ex. Fröhner (moins riches caféine / « *robusta* »).

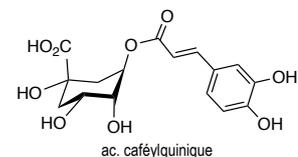
Composition chimique :

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

0,6-2 % de caféine

Actions physiologiques (voir ci-dessus).

Emplois (voir à la fin).



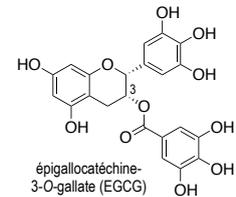
2- Les Théiers, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, (= *Thea sinensis* L.) Théacées

Botanique :

la drogue = feuille de thé vert (non fermenté) ou noir (fermenté) - oolong, aromatisé ... plante hygiénique. (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 04/2018 (9.4):2668). Déf. : Jeune feuille non fermentée de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, rapidement stabilisée par un chauffage de courte durée, puis séchée.

Teneur :

- **caféine** (C₈H₁₀N₄O₂ ; M_r 194,2) : au minimum 1,5 pour cent (drogue desséchée),
- **catéchines totales, exprimées en 3-O-gallate de (-)-épigallocatechine** (C₂₂H₁₈O₁₁ ; M_r 458,4) : au minimum 8,0 pour cent (drogue desséchée).



Composition chimique

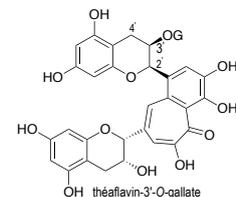
thé vert : flavanols (**EGCG majoritaire ± 10-12 %**) et dimères.

thé noir : la fermentation (action de polyphénol oxydases → formation de tropolones) modifie la nature des polyphénols (composés colorés en rouge-brun = **théaflavines, théarubigines, ...**)

2 - 4 % de **caféine** (« théine »).

Actions physiologiques (voir ci-dessus).

Emplois (voir à la fin).



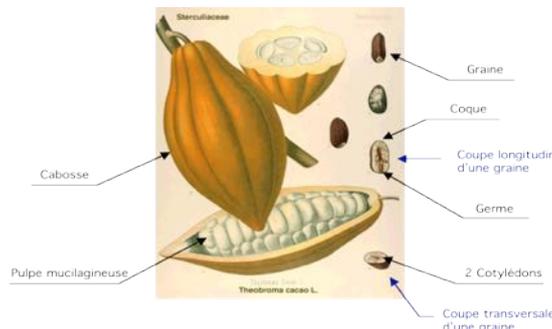
3- Les cacaoyers, *Theobroma cacao* L., Malvacées (ex Sterculiacées)

Botanique :

la drogue = fève (dans des cabosses, pulpe)

Composition chimique :

50% de beurre de cacao (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2020:2607). Déf. : Graisse solide obtenue à partir de graines grillées



Summary of revised forecasts and estimates

Cocoa year (Oct-Sep)	2017/2018	2018/2019		Year-on-year change	
	Revised estimates	Previous Forecasts a/	Revised Forecasts	(Per cent)	
	(thousand tonnes)				
World production	4 652	4 799	4 834	+ 182	+ 3.9%
World grindings	4 596	4 712	4 750	+ 154	+ 3.4%
Surplus/deficit b/	+ 9	+ 39	+ 36		
End-of-season stocks	1 723	1 773	1 759	+ 36	+ 2.1%
Stocks/Grindings ratio	37.5%	37.6%	37.0%		

Notes:

a/ Estimates published in *Quarterly Bulletin of Cocoa Statistics*, Vol. XLV - No. 1 - Cocoa year 2018/19

b/ Surplus/deficit: Net world crop (gross crop adjusted for loss in weight) minus grindings

Totals may differ due to rounding.

<https://www.icco.org/about-us/icco-news/408-may-2019-quarterly-bulletin-of-cocoa-statistics.html>

de *Theobroma cacao* L. N'est plus utilisé comme excipient pour suppositoires.

Polyphénols : dimères et trimères flavanoliques (B1, B2, B5, C1).

Théobromine (1 à 3%) + caféine (0,3%)

Emplois

Source de pâte à chocolat.

Emplois des bases puriques (xanthiques) comme SAM :

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

Liste des médicaments contenant la SAM : **Caféine** seule

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL :

Liste des médicaments contenant la SAM : **Caféine associée**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiépileptique barbiturique / Neurologie (Phénobarbital) - **Liste II** : ordonnance nécessaire (prescription renouvelable).

ALEPSAL 100 mg cp

ALEPSAL 15 mg cp

ALEPSAL 150 mg cp

ALEPSAL 50 mg cp

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies généralisées ; crises cloniques, toniques, tonico-cloniques ; traitement des **épilepsies partielles** : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiasthénique : associations à base de vitamines,...

GURONSAN cp efferv (glucuronamide 400 mg ; ac. Ascorbique 500 mg ; **caféine** 50 mg)

GCFORM cp efferv

Traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

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

GYNERGENE CAFEINE cp (+ergotamine tartrate)

Traitement de la **crise de migraine**.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Traitements divers de l'obésité : spécialités à visée **anti-oedémateuse** ou **lipolytique** locale - **Médicament non inscrit sur une liste** : délivrance possible sans ordonnance.

LIPOFEINE 5% gel

PERCUTAFAINE gel p appl loc

Traitement symptomatique des **surcharges adipeuses sous-cutanées localisées**.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique palier 1 / antipyretique : association **non opiacée**. **Médicament non listé**

ALGODOL CAFEINE cp

CLARADOL CAFEINE 500mg cp (+paracétamol)

ASPRO CAFEINE 500 mg/50 mg cp efferv séc

CLARADOL CAFEINE 500mg/50mg cp efferv

CEFALINE HAUTH 500 mg/50 mg cp pellic séc

IPRAFEINE 400 mg/100 mg cp pellic (+ibuprofène)

CEFALINE HAUTH pdre p susp buv (+paracétamol)

THEINOL sol buv (+paracétamol)

CITRATE DE CAFEINE COOPER 25 mg/ml sol buv/inj

Traitement symptomatique des **douleurs d'intensité légère à modérée** et/ou des **états fébriles**.

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antalgique palier 2 : opium ou codéine associé - **Liste II** : ordonnance nécessaire (le plus souvent prescription non renouvelable).

LAMALINE gél (+paracétamol+opium poudre)

PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE MYLAN cp

LAMALINE suppos

PRONTALGINE cp (+paracétamol+codéine phosphate)

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

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiémétique / antihistaminique H1 – Médicament - **non listé**

MERCALM cp pelliculé séc (+diménhydrinate)

Prévention et traitement du **mal des transports** (> 6 ans)

Théophylline = Base anhydre ou dérivés (cp., gélules) :

Liste des médicaments contenant la SAM : **Théophylline seule**

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antiasthmatique / bronchodilatateur : théophylline (Formes orales à libération immédiate & prolongée) - **Liste II**.

DILATRANE 1 % sirop (libér. Immédiate)

TEDRALAN 200 mg gél LP

DILATRANE 100mg gél LP

THEOSTAT LP 100 mg cp séc LP

DILATRANE 200mg gél LP

THEOSTAT LP 200 mg cp séc LP

DILATRANE 300 mg gél LP

THEOSTAT LP 300 mg cp séc LP

DILATRANE 50 mg gél LP

Traitement symptomatique de l'**asthme persistant** et autres **bronchopathies obstructives**.

Liste des médicaments contenant la SAM : **théophylline éthylène diamine = aminophylline**

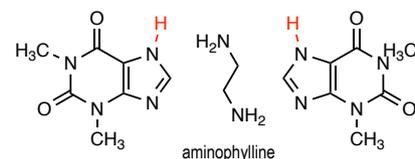
Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : (bêta-2 mimétique) Antiasthmatique / bronchodilatateur : théophylline (Forme orale à libération immédiate) - **Liste II** :

AMINOPHYLLINE RENAUDIN 250mg/10ml sol p perf

Traitement de l'**état de mal asthmatique (asthme aigu grave)**, uniquement en cas de contrôle insuffisant par l'administration d'un bêta-2 mimétique par voie nébulisée ou intraveineuse continue éventuellement **associé à un anticholinergique par voie inhalée**.

Remarque : les bêta-2 mimétiques par voie nébulisée ou intraveineuse continue, éventuellement associés à un anticholinergique par voie inhalée, exercent un effet bronchodilatateur plus puissant et restent le **traitement de 1^{ère} intention de l'asthme aigu grave**.

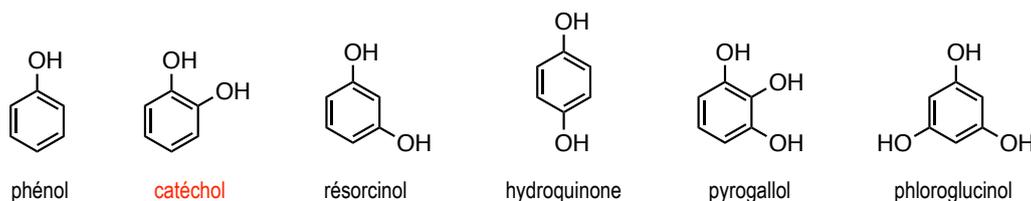
L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs.



Drogues à composés (poly)phénoliques - Généralités

1- Définition, rappels

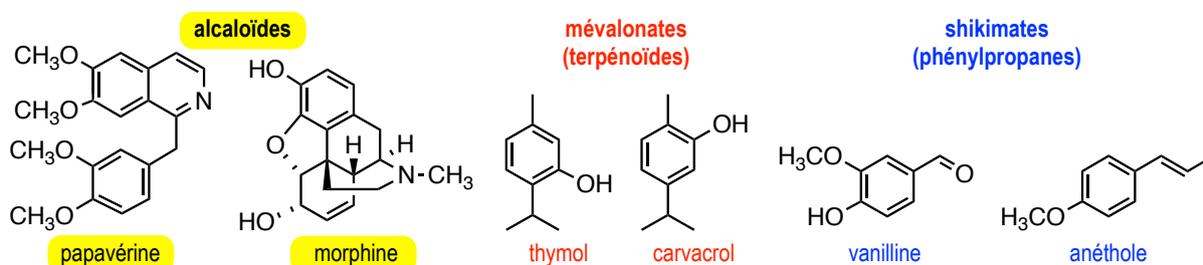
La définition la plus simple des "composés phénoliques" est qu'ils comportent une ou plusieurs fonctions oxygénées sur un noyau aromatique. Le premier des exemples est le phénol lui-même, mais la plupart en possèdent au moins 2, voire plus. Ils possèdent bien souvent un nom consacré par l'usage, les plus courants étant :



Dans ce cours, nous appellerons "polyphénols", les métabolites qui comportent une ou plusieurs fonctions oxygénées sur plusieurs noyaux aromatiques.

Par extension, ces définitions comprennent aussi leurs dérivés : esters, éthers, hétérosides, ...

Cependant, ces définitions purement chimiques sont trop larges : elles engloberaient des produits naturels, tels que la morphine ou la papavérine, ... (voir p. 72 et suivantes), qui possèdent bien, plusieurs oxygènes aromatiques, mais surtout, un ou plusieurs atomes d'azote (on ne les considère donc pas comme des « (poly)phénols », mais comme des alcaloïdes). De même, certains dérivés « phénoliques » portent les stigmates de leur précurseur biogénétique. C'est le cas du thymol ou du carvacrol (terpénoïdes), ou, plus subtil encore, des « phénylpropanes » anéthol ou vanilline :



Ils ont clairement des origines biogénétiques différentes : amino-acides → alcaloïdes, mévalonates → terpénoïdes, shikimates → phénylpropanes. C'est pourquoi une classification qui tienne compte aussi de la biogenèse, permet une meilleure description de cette famille de métabolites spécifiques (poly)phénoliques.

2- Biogenèse et diversité des (poly)phénols

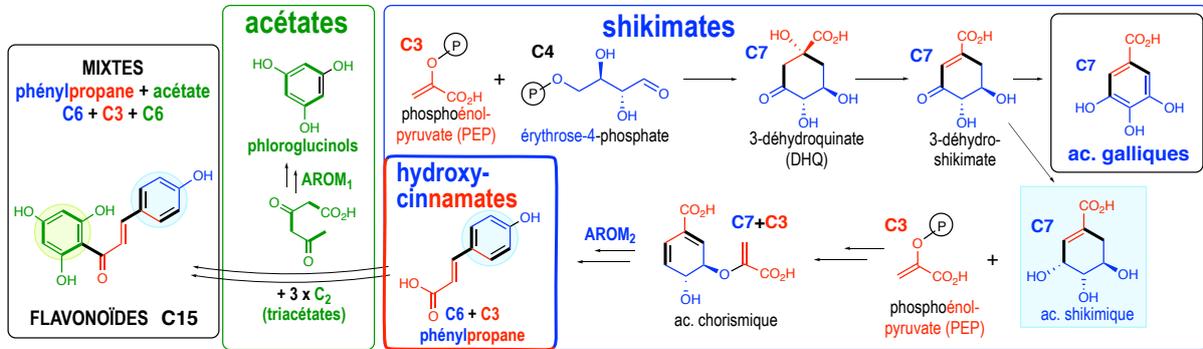
Faire l'effort de comprendre ces biogenèses peut aider à mieux connaître les multiples structures des nombreuses familles de molécules de cette classe des « (poly)phénols », mais aussi à réaliser l'importance des voies métaboliques d'AROMAGENÈSE, qui caractérisent ces molécules végétales, le plus souvent « essentielles » pour l'homme (aminoacides aromatiques), voire vitales (vitamines E, K, ...).

La connaissance de la structure des "SAM", pas seulement au sens médicamenteux, mais aussi au sens nutritionnel, pour la population dans son ensemble, permet d'expliquer et de justifier les propriétés physicochimiques, physiologiques, biologiques et pharmacologiques de ces molécules.

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

Les plantes utilisent 2 voies principales d'AROMAGENÈSE pour construire les noyaux phéniques, caractéristiques des « (poly)phénols » :

Celle de l'acide acétique → "polyacétates" (p. 206) et celle de l'acide shikimique → "shikimates" (p. 143) :



les deux voies principales « d'aromagenèse »

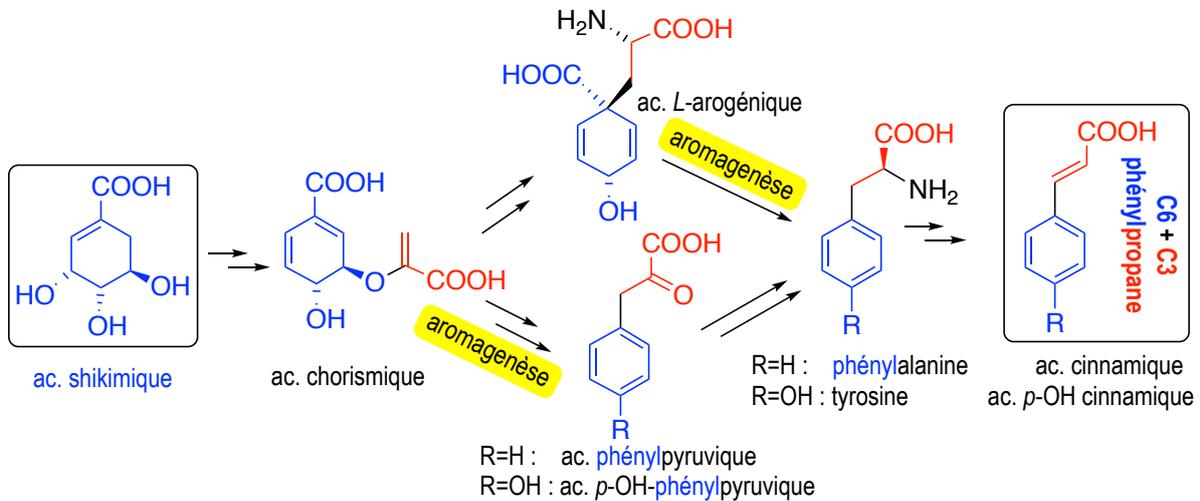
2-B- Voie de l'acide shikimique → "shikimates"

2-B-1- Biogenèse de l'ac. shikimique

Voir ci-dessus, et p. 32 et p. 238.

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

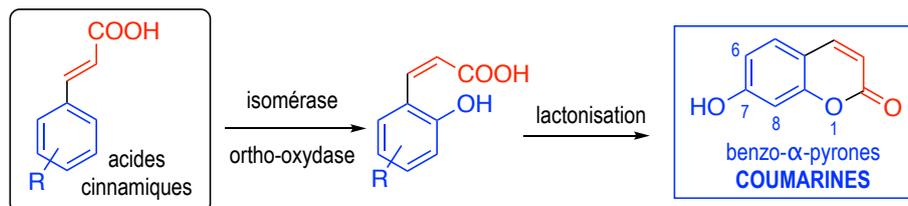
Origine des acides phénols en C6-C3 :



Les (poly)phénols de type « phénylpropane » ou acides "cinnamiques"

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

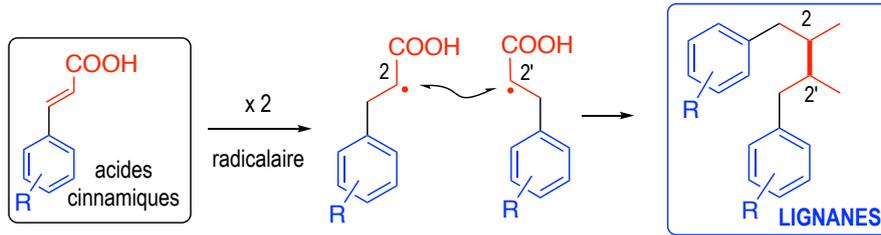
Origine des coumarines.



Cyclisation des "ortho-hydroxycinnamates" en coumarines

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

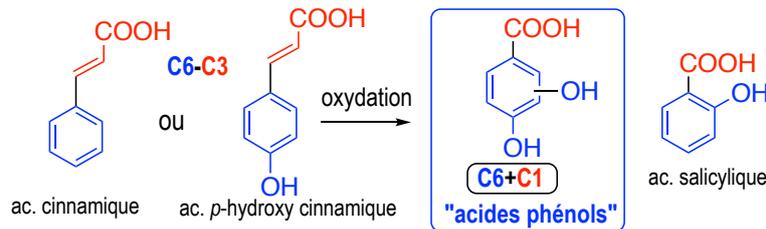
Origine des lignanes.



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

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

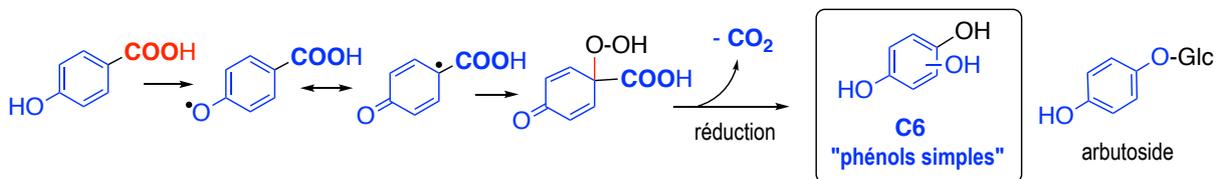
Origine des acides phénols en C6-C1



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

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

Origine des phénols simples en C6 :



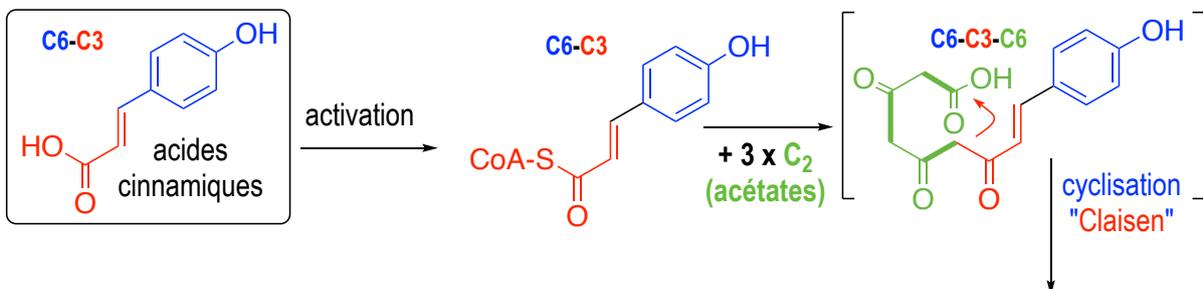
Composés en C6 : phénols simples

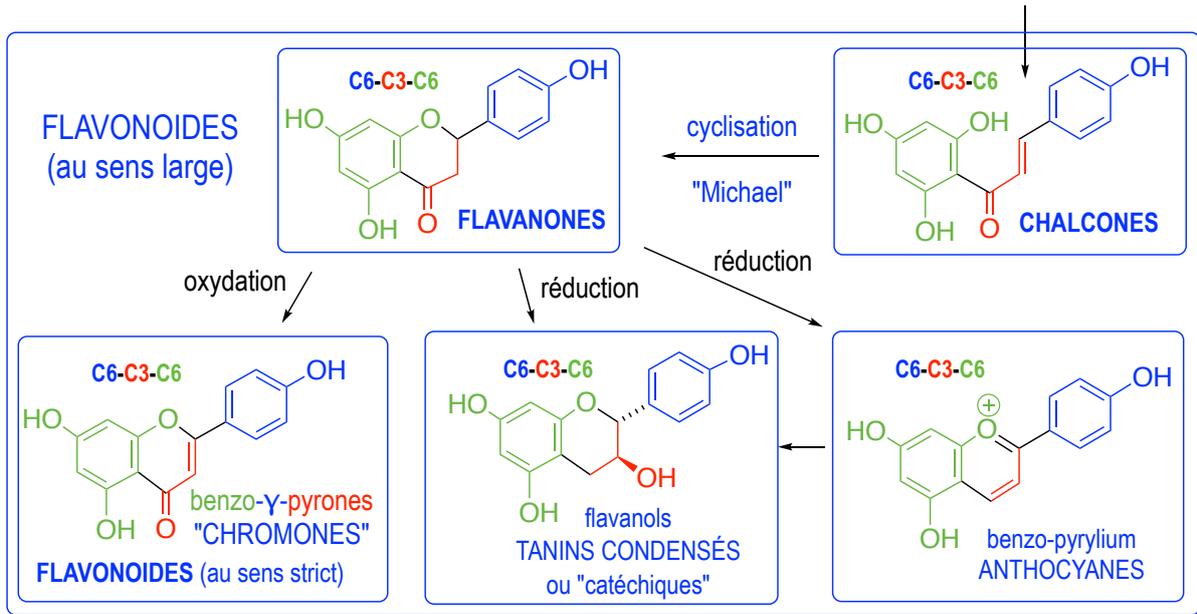
2-C- Voie mixte : "acétates" + "shikimates"

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

Voir aussi biogenèse des polyacétates, p. 206. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une **réaction de Claisen** → aromagenèse.

Origine de tous les composés en C6-C3-C6 : les **flavonoïdes (C15)** au « sens large ».



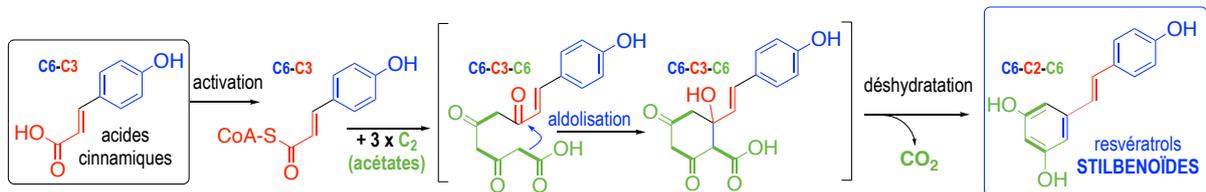


Origine biogénétique des différents polyphénols de type « flavonoïde » en C6-C3-C6

2-C-2- Biogenèse du noyau stilbénique

Voir aussi biogenèse des polyacétates, p. 206. La cyclisation du triacétate s'effectue selon une réaction d'aldolisation.

Origine des composés en C6-C2-C6 : les stilbénoides (C14).



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

3- Répartition des (poly)phénols - Fonctions (rôles)

Quasi universels.

Phytoalexines, substances de défense ...

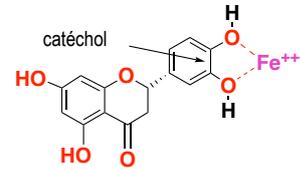
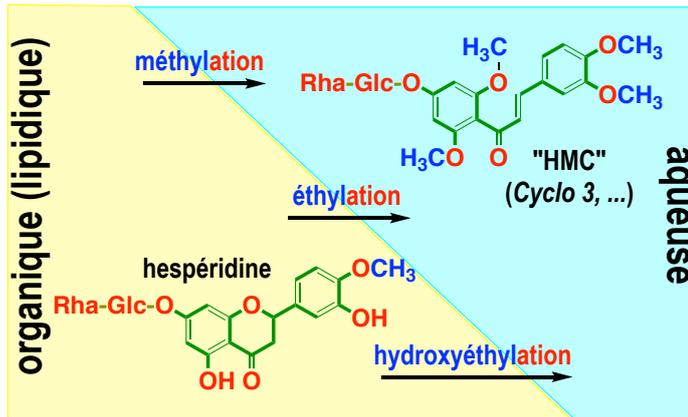
4- Propriétés physicochimiques des polyphénols

4-A Supports de la couleur

Jaune, rouge à bleue.

4-B Hydro/lipo-solubilité

L'hespéridine chalcone perméthylée, totalement hydrosoluble ... paradoxal ? (voir cours VASAM)



4-C- Chélatants des métaux lourds

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

5- Propriétés spécifiques des polyphénols

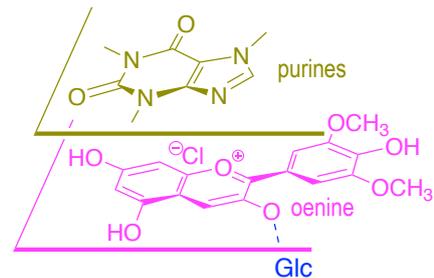
5-A- Sont des tanins

Forment des complexes hydrophobes avec les protéines et les polysaccharides :

- Astringence
- Peau → cuir ("PRP")

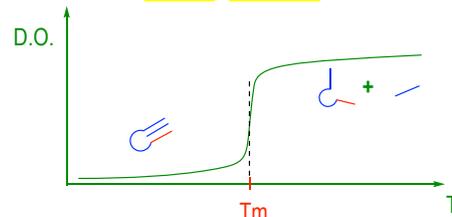
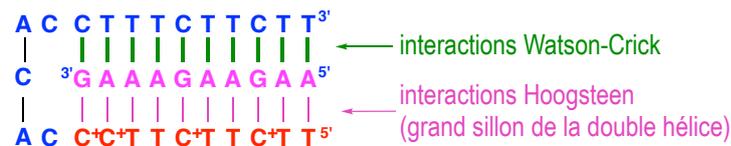
5-B- Les anthocyanes et la copigmentation

- Augmentation de l'absorbance des pigments anthocyaniques (en présence des bases puriques, des acides cinnamiques, ...).
- Utilisation pour stabiliser les « triples hélices » (→ thérapies géniques ?)



Lecture du code génétique dans le grand sillon de la

double hélice : **Interactions de Hoogsteen** (triplets « canoniques ») : **T-A-T, C-G-C⁺**

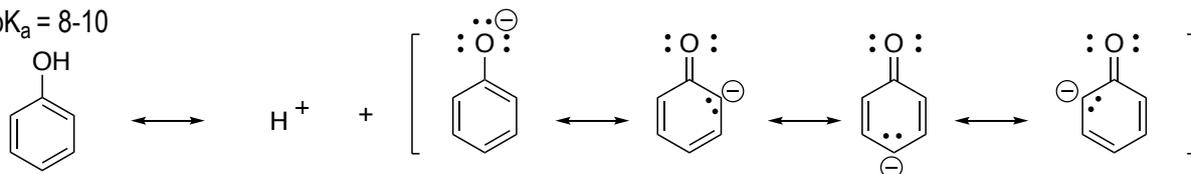


Quand l'édifice est en triple hélice, la densité optique est minimale (empilement des bases nucléiques) ; par chauffage, il est détruit → augmentation de l'absorbance (= Tm : temp. de fusion). Un "stabilisant" retarde cette "fusion" de plusieurs degrés C.

5-C- Oxydabilité de l'ion phénate → pouvoir redox

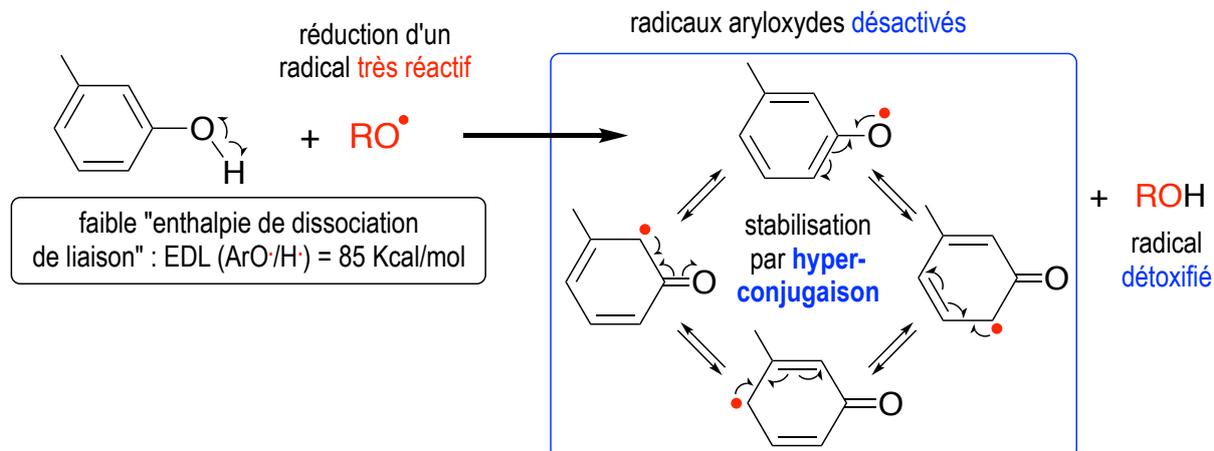
- Acidité des fonctions phénols :

pKa = 8-10



Les polyphénols ont une acidité notable

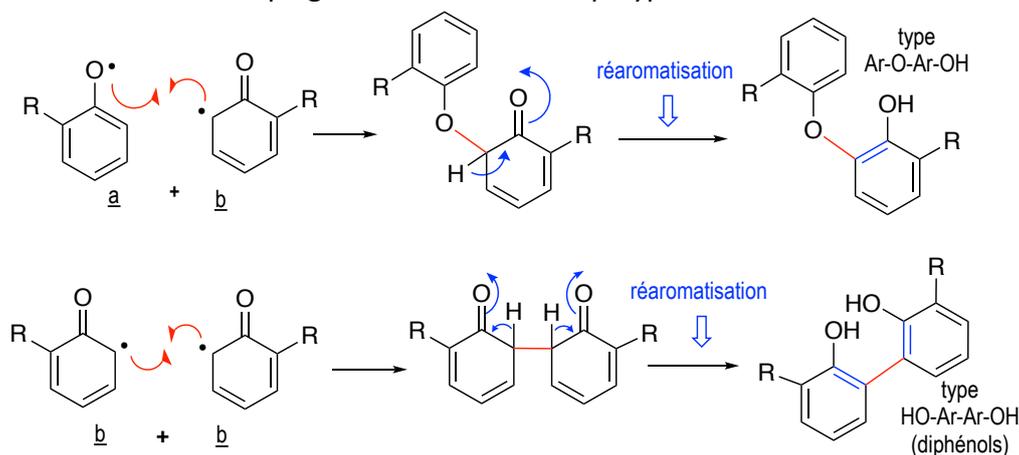
- Faible enthalpie de dissociation de la liaison O-H : < 20 kcal/M / alcool aliphatique



Les radicaux aryloxydes formés sont "stabilisés" (désactivés) par conjugaison

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

Exemples de dérivés de couplage « radicalaire » des polyphénols :



5-C-2 Les (poly)phénols « antioxydants », piègeurs de radicaux libres

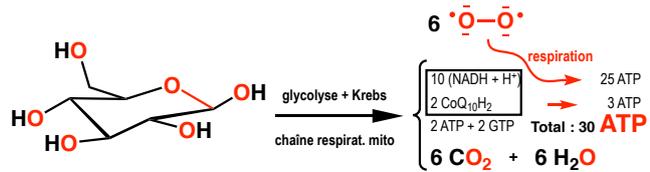
Les propriétés « **antioxydantes** » ou « **piégeuses de radicaux libres** » des (poly)phénols (auxquels on peut associer, les vitamines A, E et C, p. 310), sont invoquées dans la résolution des perturbations métaboliques engendrées, par ce qu'on appelle globalement le "**stress oxydant**", sans trop savoir ce qu'il désigne, le plus souvent. Depuis qu'Harman a publié¹ sa théorie du vieillissement dû aux radicaux libres (1956), ce terme a été tellement « galvaudé » en biologie humaine, qu'il y a lieu d'en préciser le sens et les mécanismes concernés, pour ne pas faire d'interprétations abusives, et surtout, comprendre ce que signifie réellement ce mot « **antioxydant** ».

5-C-2-a énergie, mitochondries, respiration et « métabolisme de l'oxygène »

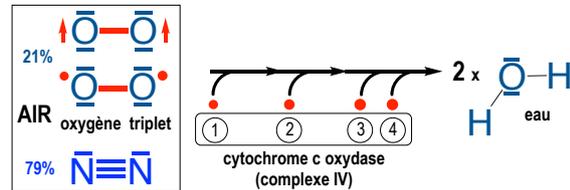
Les cellules animales tirent leur énergie du glucose principalement, suivant la glycolyse et le cycle de Krebs au sein des mitochondries. La « chaîne respiratoire mitochondriale » (CRM) permet de transférer à l'oxygène (inhalé), qui joue le rôle de « comburant », les électrons produits par ce catabolisme complet (aérobie) du Glc (transformé en CO₂) :

¹ a) Harman, D., Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.*, 1956. 11: p. 298-300. b) Harman, D., Extending functional life span. *Exp Gerontol*, 1998. 33(1-2): p. 95-112.

Pendant cette étape cruciale de la respiration, des ubiquinones (CoEz Q₁₀, chez l'homme), jouent le rôle de navettes, transporteuses d'électrons, depuis le complexe III (coenzyme Q-cytochrome c réductase) jusqu'au complexe IV (cytochrome C oxydase, protéine à fer, très hydrosoluble), qui délivre alors **4 électrons en même temps** à l'oxygène. Celui-ci est donc réduit totalement en 2 x H₂O (liaison peroxydique incluse). Aucun risque d'échappement d'une quelconque « espèce réactive de l'oxygène » (ERO), correspondant à une molécule d'oxygène partiellement réduite !



La cellule utilise l'oxygène comme « l'accepteur final des électrons de la respiration »



La réduction complète (par 4 électrons, de la CRM) de l'oxygène en eau au sein du complexe IV mitochondrial

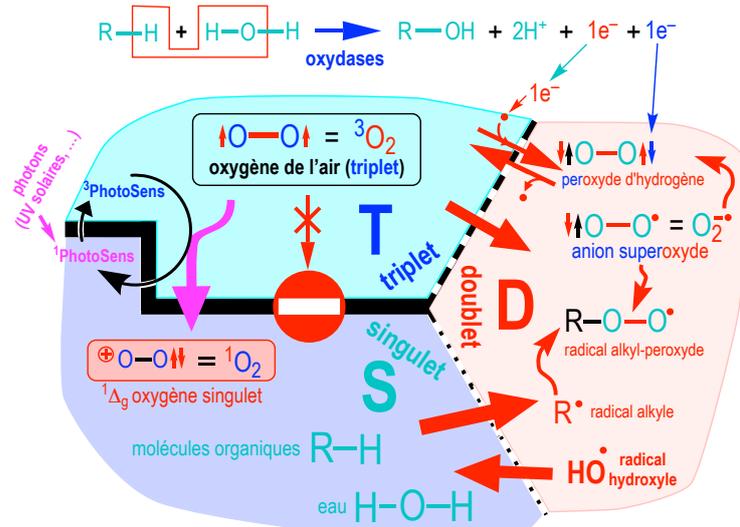
Curieusement, cette molécule (dioxygène) est donc très « passive », mais se révèle être le meilleur accepteur final des électrons arrachés au squelette carboné du Glc, transformé (brûlé) en CO₂. Ceci est dû aux propriétés quantiques très particulières de l'oxygène atmosphérique, un diradical à l'état fondamental, qui est même à l'origine de ce qu'on appelle le « métabolisme de l'oxygène ».

États quantiques ou « multiplicité » de spin électronique de l'oxygène et des molécules organiques :

a) Les molécules du secteur « **S** » (schéma ci-contre), n'ont aucun électron célibataire (tous leurs électrons sont appariés, arrangés « par paires »), n'ont qu'un seul état quantique possible. On dit qu'elles sont à l'« état singulet (de spin électronique) », ou plus simplement, des « **singulets** » ("S"). C'est le cas de la quasi-totalité des molécules biologiques, de notre organisme.

b) Les molécules du secteur « **D** » (schéma ci-contre), qui possèdent **1 électron célibataire**, ont 2 états quantiques possibles, liés au « spin » de cet électron non-apparié. On dit que ce sont des « **doublets** » (« D »). Toutes ces entités sont des « **radicaux libres** ».

c) La molécule du secteur « **T** », qui a **2 électrons célibataires**, est un « **triplet** » ("T") et possède 3 états quantiques possibles, correspondant aux spins des 2 électrons célibataires (diradical, schéma ci-dessus). C'est le cas de l'oxygène de l'air, diradical à l'état fondamental (le plus stable !) : on parle d'oxygène à l'état « **triplet** ».



États quantiques/multiplicité de spin e- et règles de "restriction" (interdiction)

Règles de "restriction" et contournement de « l'interdiction de spin » :

Pour des raisons quantiques (« conservation de spin »), les « **règles de réactivité** » suivantes s'appliquent entre ces 3 catégories de substances :

Règle #1 : les **singulets (S)** et les **triplets (T)** **ne peuvent réagir** entre eux : règle de « l'**interdiction de spin** ».

Règle #2 : Les **doublets (D)** réagissent plus lentement entre eux qu'ils ne le font avec les **triplets (T)**, et surtout avec les **singulets (S)**.

Sur le schéma, l'**interdiction #1** (quasi totale) est représentée par le mur infranchissable entre les 2 états (S) et (T). Ceci permet de comprendre l'apparente inertie de l'oxygène ³O₂ (T) vis à vis de nos tissus (S). La vie profite donc pleinement de cette restriction : l'oxygène triplet ne réagit avec aucune molécule S de notre organisme, mais, lors de la respiration, dans les mitochondries, il est de très loin le meilleur oxydant possible, « l'accepteur final » des électrons venant du glucose (CRM), et sans aucun risque pour nous, car (même s'il y a encore à en

découvrir les mécanismes intimes par lesquels cette « réduction » a lieu), 4 cytochrome-c oxydases (« complexe IV » des mitochondries) le réduit totalement en eau, en lui transférant, en même temps, chacun 1 des 4 électrons nécessaires !

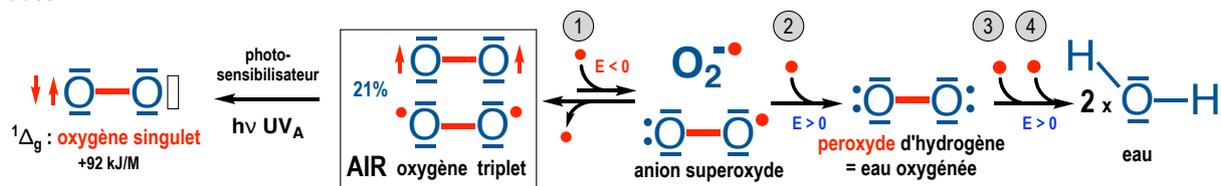
Le **contournement** de « l'interdiction de spin » : la transformation du T ($^3\text{O}_2$) en D, par réduction radicalaire et formation de l'anion superoxyde (oxydases, *in vivo*), ou d'un S en D, par oxydation radicalaire (oxygénases = deshydrogénases, *in vivo*), constituent les principaux mécanismes de **contournement** de « l'interdiction de spin ». La très grande réactivité des doublets (D), notamment avec les singulets (S), est symbolisée par des limites « poreuses » et les grosses flèches entre le secteur D et les 2 autres S et T... . Ainsi, ce qui est interdit entre un triplet T et les singulets S (règle #1), ne l'est plus dès lors que ou l'un ou l'autre est transformé en un doublet D (radical libre). C'est le principal mécanisme de « **contournement de l'interdiction #1** » : la formation d'un radical libre (quelles qu'en soient la raison et la nature), est donc le point de départ d'un changement de comportement de l'oxygène triplet, qui peut être nécessaire à la vie ou au contraire, délétère ..., et conduire aux fameuses « **réactions d'oxydation radicalaire en chaîne** » (au sein des membranes cellulaires, par exemple).

Formation de l'oxygène singulet « $^1\text{O}_2$ »

Il existe un autre mécanisme de **contournement** de « l'interdiction de spin » : par formation de l'oxygène singulet « $^1\text{O}_2$ ». L'oxygène triplet $^3\text{O}_2$ peut subir une **inversion du spin** d'un des 2 électrons célibataires, qui sont donc immédiatement appariés (spins opposés !). Il perd alors le statut de « triplet » T, et devient un « singulet » S : c'est l'oxygène « singulet » (noté : « $^1\text{O}_2$ »). Cette forme S de l'oxygène constitue alors un zwitterion, extrêmement réactif ! Étant donné l'énergie élevée nécessaire pour sa formation (+ 92 kJoules/Mole), cette réaction n'est jamais spontanée. Le plus souvent, photochimique (rayons UV_A et B solaires, en présence d'un photosensibilisateur, mais aussi, réactions physiologiques (les myéloperoxydases des phagosomes, par exemple ...).

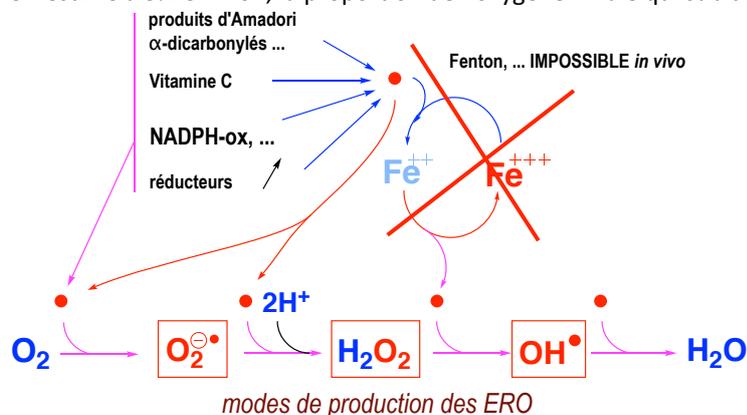
Formation des ERO par réduction monoélectronique de l'oxygène triplet « $^3\text{O}_2$ »

Dans tous les cas, où la réduction de l'oxygène triplet survient électron par électron (« réduction radicalaire »), des « Espèces Réactives de l'Oxygène » (ERO), sont alors engendrées. La première réduction, formant l'anion superoxyde = $\text{O}_2^{\bullet-}$, est endothermique. Elle n'est donc jamais spontanée (ce qui est une sécurité supplémentaire de la relative inertie chimique de $^3\text{O}_2$). *In vivo*, elle est catalysée par des oxydases, voir schéma p. 148), lesquelles réalisent très facilement la deuxième réduction (exothermique, celle-là), pour former le peroxyde d'hydrogène. Les deux autres réductions (3 et 4), sont également facilitées du fait qu'elles sont toutes les 2 exothermiques, aussi :



La réduction « radicalaire » (1 électron à la fois) de l'oxygène T et formation des ERO

On estime à 5% environ, la proportion de l'oxygène inhalé qui subit une telle réduction radicalaire.

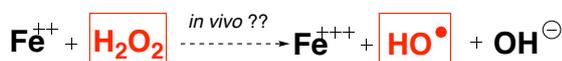


- anion superoxyde : $\text{O}_2^{\bullet-}$
- radical hydroxyle : HO^\bullet
- radicaux alcoxydes : R-O^\bullet
- radicaux peroxydes : ROO^\bullet
- peroxyde d'hydrogène : H_2O_2
- peroxynitrites : ONO_2^\ominus

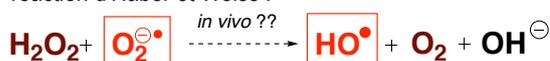
les principales ERO

L'idée que le stress oxydant serait en majorité dû au radical hydroxyle, l'ERO la plus réactive, formé par 2 réactions principales (Fenton et Haber & Weiss), qui s'auto-alimenteraient en recyclant le fer Fe^{2+} en fer Fe^{3+} et *vice versa* est juste improbable *in vivo*, pour la raison très simple que le Fer ferreux ou ferrique n'est « disponible » que dans des cas d'hémolyse. Dans les conditions physiologiques normales, le fer est solidement séquestré dans des « pigments » hémiques ou dans des protéines spécialisées dans sa capture et son stockage (ferritine) :

réaction de Fenton :

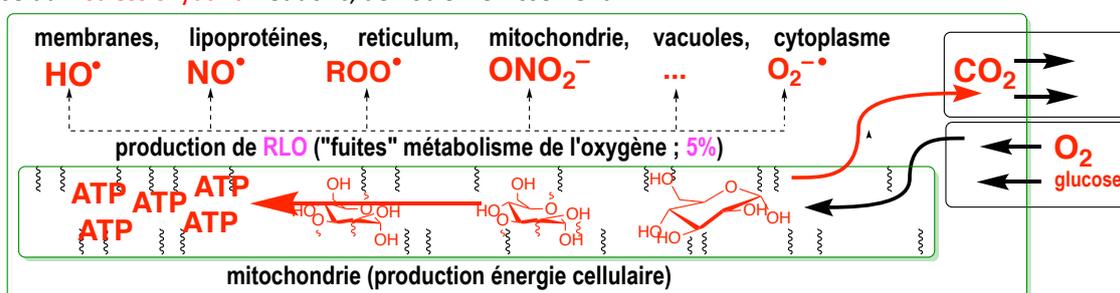


réaction d'Haber et Weiss :



Formation du radical hydroxyle selon les réactions d'Haber et Weiss ou de Fenton (improbable *in vivo*)

La dangerosité de ces « Espèces Réactives de l'Oxygène » (ERO), souvent désignées aussi « ROS » (pour Reactive Oxygen Species, en anglais), découle directement de leur très grande réactivité (demi vie du radical hydroxyle = 10^{-9} sec !). Ils se répartissent dans tous les compartiments cellulaires en fonction de leur polarité → hydro/liposolubilité (un radical n'est pas polaire) et de leur plus ou moins grande réactivité (instabilité), et sont la principale cause du « stress oxydant » et donc, de notre vieillissement.



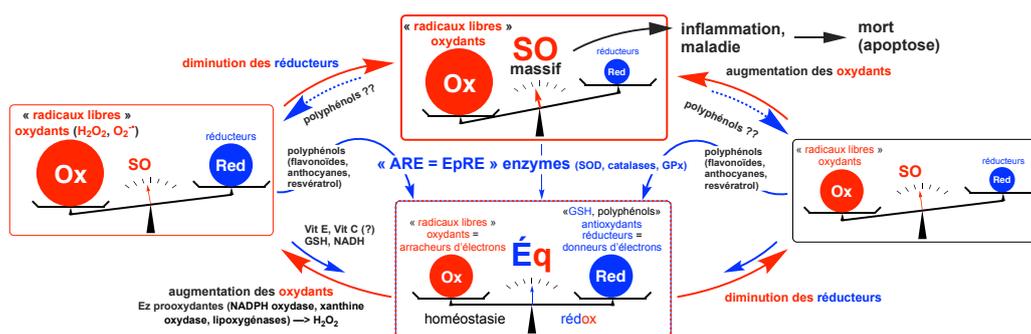
La cellule et les fuites du métabolisme oxygéné et formation des ERO

De découverte plus récente, les « stresseurs carbonylés » (p. 312) sont aussi des réducteurs (ils s'oxydent facilement), et engendrent des ERO, au sein de la matrice extracellulaire (MEC), par exemple.

« Métabolisme de l'oxygène »

L'oxygène T^3O_2 , mais aussi un certain nombre d'ERO dans sa forme $D O_2^\bullet$, peut-être même, S^1O_2 , contribuent à nombre de réactions essentielles à la vie (véritables « neuromédiateurs », pour certaines (radical nitroxy NO^\bullet , ...), et assurant la défense de l'organisme pour d'autres (phagosomes, ...), mais elles peuvent aussi constituer un danger réel, si elles échappent au contrôle très strict exercé par l'organisme en permanence : pas un seul électron ne doit manquer à l'appel ! De là, découle la notion du « métabolisme de l'oxygène ».

Au moins aussi vital que la respiration pour la production énergétique, un équilibre parfait entre la somme des forces « réductrices » et celle des forces « oxydantes », caractérise un organisme en « bonne santé ». On les représente chacune sur l'un des 2 plateaux d'une balance. L'organisme dispose de mécanismes très performants d'enzymes pro-oxydantes (NADPH- et xanthine-oxydases, LOX, ...), et d'Ez réductrices (toutes celles (> 150) codées par l'EpRE ("Electrophilic Responsive Element") ou ARE = Antioxidant Responsive Element) pour maintenir à l'équilibre cette « balance rédox », encore appelée « homéostasie rédox ». Tout écart avec la situation d'équilibre rédox révèle un état pathologique dit de « stress oxydant » (SO), ou de vieillissement de l'organisme.



La balance « redox » : à l'équilibre (« santé ») et en déséquilibre conduisant au « stress oxydant » (« SO ») et à l'apoptose

Si les systèmes enzymatiques **EpRE** (= **ARE**) ne parviennent pas à juguler un « stress oxydant massif », alors la mort programmée peut être déclenchée (apoptose d'origine mitochondriale), ...

Les polyphénols « antioxydants »

Les polyphénols sont des molécules « antioxydantes » : elles apportent les meilleures explications aux « bénéfices santé » d'une alimentation de qualité qui permet de lutter contre l'oxydation des lipides (phospholipides, triglycérides, éicosanoïdes, ...), du cholestérol, ou des lipoprotéines : **athérosclérose**, **inflammation**, **neurodégénérescences**, **cancers** ou plus simplement, **vieillesse** (D. Harman, p. 147). Mais, comment ça marche ?

L'intérêt de bien comprendre ce que cela signifie, est relié à la cohérence de tout ce qu'il faut savoir sur ce sujet, pour :

- « apporter le conseil » à l'officine, sur l'hygiène alimentaire et l'observance de thérapeutiques mises en place !
- avoir un avis éclairé sur les résultats d'**analyse biologique des lipides sériques** (souvent demandées par le praticien), leur signification, et leur évolution sous l'effet des traitements médicamenteux (hypocholestérolémiants, anti-inflammatoires, par exemple),
- enfin, étant donné le caractère « dynamique » (non figé) de ces valeurs dans le diagnostic et les indications thérapeutiques (les sociétés savantes du domaine émettent des recommandations et des seuils (LDL-cholestérol ...), qui sont de plus en plus « sévères », d'être capable de réagir en véritable professionnel de santé sur toute la durée de l'exercice de pharmacien, et de faire évoluer le « conseil » en fonction des avancées fondamentales qui seront faites dans ce domaine. Par exemple, sur les hypocholestérolémiants (statines, à relier aux drogues à « huiles fixes » (p. 341)) et leur « absence de toxicité », révélatrice de questions d'éthique

qui se posent à notre profession, tiré de l'ouvrage du Dr Michel de Lorgeril (ebook, disponible sur Internet®) :

Dr Michel de Lorgeril

Les aveux de Sir Rory Collins

L'HORRIBLE VÉRITÉ SUR LES MÉDICAMENTS ANTICHOLESTÉROL



(octobre 2005)

Qui est Sir Rory Collins? Professeur de médecine, il est le directeur d'un puissant laboratoire d'épidémiologie à la prestigieuse université d'Oxford en Angleterre. C'est le roi des statines dans le monde de la médecine et des sciences, la référence absolue pour qui veut exprimer une quelconque opinion sur le cholestérol ou les statines. Pour ses « remarquables » travaux scientifiques sur les statines, il a reçu de multiples décorations nationales et internationales et finalement, il a été anobli par la Reine; il est donc Sir Rory Collins!



Il est le troisième d'une « lignée » de prestigieuses épémiologistes d'Oxford: avant lui, il y eut le professeur Sir Richard Doll et le professeur Sir Richard Peto, tous deux anobli également. Il a donc de qui tenir et si je dis ça, ce n'est pas seulement à cause de leur statut aristocratique mais plutôt de leur endurable réputation en termes d'éthique médicale et scientifique (lire annexe 1).

1• Sir Rory Collins et les deux consortiums qu'il dirige (CTSU et CTT) ont délivré des messages mensongers à propos de l'innocuité de statines. Et ils viennent d'avouer!

2• Leurs messages à propos de l'efficacité des statines pour protéger des maladies cardio-vasculaires perdent par conséquent toute crédibilité.

3• Sur la base des données délivrées par l'industrie, nous savons donc officiellement peu de choses concernant la toxicité des statines.

4• Les autorités de santé, en France et ailleurs, et les médecins, ont été trompés; et collectivement ils ont fait preuve de naïveté. Ce n'est pas la première fois (le Mediator® en est un triste exemple) et ils ne semblent pas pressés de s'amender.

5• On ne peut faire confiance ni à l'industrie du médicament ni aux experts ayant des liens d'intérêt, pour diffuser une information crédible et protéger la population des méfaits de médicaments inutiles et toxiques.

6• Tout nouveau médicament candidat au marché de la santé doit être expertisé par des médecins et des scientifiques totalement indépendants des détenteurs du brevet.

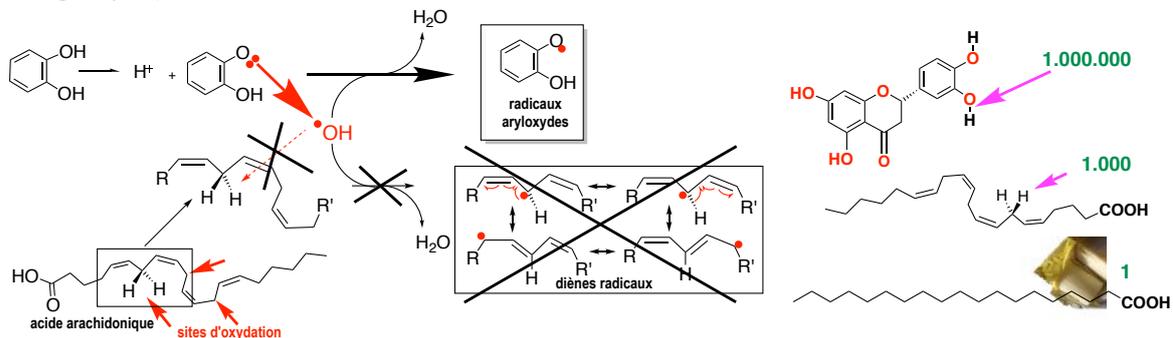
Maintenant que Sir Rory Collins nous a aimablement déblayé le terrain et, qu'il a, par la même occasion, enterré vivants tous les experts rémunérés par l'industrie qui clamaient que les statines sauvaient des vies et n'avaient pas de toxicité significative, nous allons pouvoir examiner sérieusement les données existantes concernant la toxicité des statines.

Ces données n'ont pas été reprises et diffusées par les médias généralistes et spécialisés et beaucoup d'experts en blouse blanche vont tomber des nues en me lisant. Certains, pris au dépourvu, vont dénoncer une énième théorie du complot. D'autres vont prétendre que si des patients arrêtent leur traitement à cause de ce livre, je serai coupable d'un crime collectif. Ah, le beau chantage que voilà! Tous les patients qui, à

ma connaissance, ont stoppé leur traitement (indépendamment de mes travaux et de mes livres) s'en disent améliorés... Il y a tant de témoignages sur Internet et ailleurs! Peu importe, les faits sont là, indubitables et il va falloir en tirer les conséquences. Je reviendrai sur cette notion de «chantage à la peur» dans la conclusion de cet ouvrage. Dr. M. de Lorgeril
1 <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2954956/Statins-expert-drugs-effects-microscope-Professor-study-thousands-patient-records-discover-suffered-issues.html>
2 <http://www.bmj.com/campaign/statins-open-data>

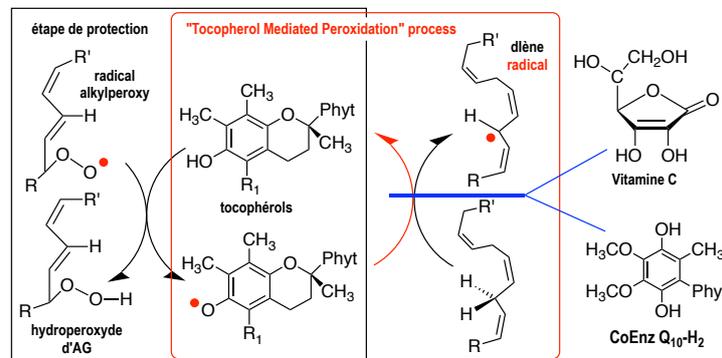
Les **ERO**, des espèces délétères, ... capables « d'oxyder » n'importe quelle structure organique, et le mécanisme est « en chaîne », **en présence d'oxygène** !

- S'ils sont présents, les polyphénols sont oxydés en premier : avant les positions les plus oxydables des AGPI, et bien plus encore que les AG saturés. Ils exercent cette propriété essentielle de piègeurs de radicaux libres, bloquant ainsi les chaînes d'oxydation radicalaire (non-enzymatique) des AGPI (ex. : l'ac. arachidonique (C20:4, n-6) et la formation des éicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes), et donc les réponses inflammatoires qu'ils déclenchent), mais aussi inhibant l'oxydation des « LDL-cholestérol » (et donc les mécanismes athérogéniques).



Polyphénols comme antioxydants protecteurs des acides gras polyinsaturés (stœchiométrique).

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

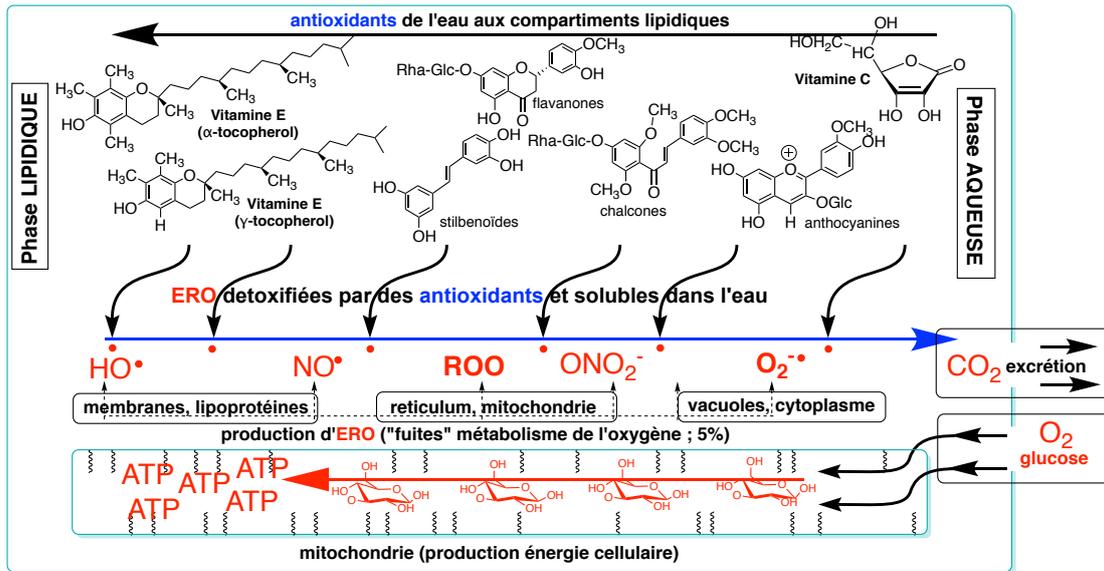


Processus de « peroxydation méditée par le tocophérol » (« TMP » process), qui disparaît en présence de Vit. C ou de Coenzyme Q10-H₂.

Diminution conséquente (- 95%) de la résorption du γ -tocophérol (la vit. E la plus active contre les peroxydations), lors d'une supplémentation en α -tocophérol.

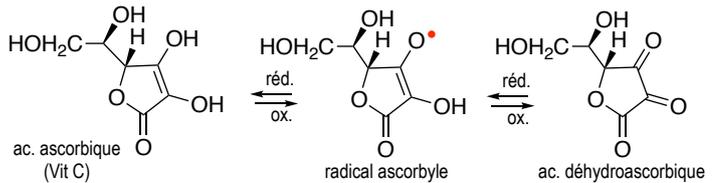
5-C-3 Les polyphénols, des « vitamines antioxydantes »

- Ils peuvent détruire les **ERO**, directement, *in situ* : c'est une action « stœchiométrique », mole à mole :



Détoxification "stœchiométrique" des ERO par les antioxydants : les polyphénols alimentaires jouent le rôle de « relais » transporteurs des électrons entre Vit. C dans le cytosol et Vit. E oxydée (quand elle a réduit un radical), en phase lipidique (membranes).

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



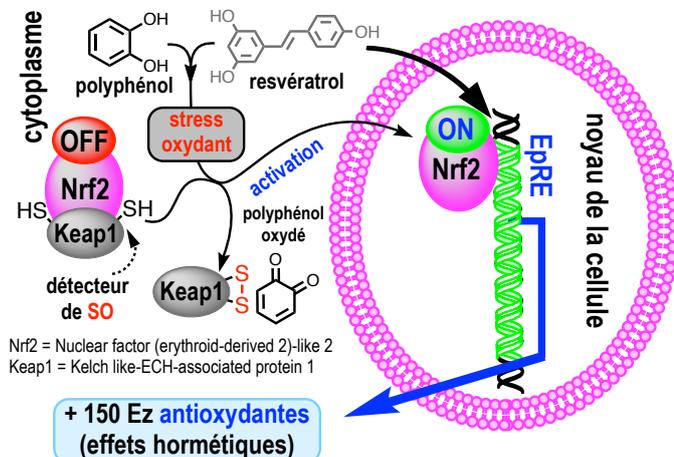
Cependant, l'intérêt « santé », de la plupart des polyphénols « antioxydants » des aliments, (il reste à en établir la liste) n'est pas lié à leur propriété « antioxydante », en tant que telle, mais à leur « plus grande oxydabilité ».

En effet, il est impensable (mais on le pense encore beaucoup trop souvent !) que des antioxydants, comme les polyphénols, puissent combattre directement les ERO et résoudre ainsi le SO. Il y a à cela, 2 raisons majeures :

- une raison de « cinétique » : la vitesse de réaction d'un ERO (comme le « radical hydroxyle » ($\text{HO}\cdot$), par exemple, l'un des plus « méchants »), est de l'ordre du milliardième de seconde, alors que celle du meilleur polyphénol antioxydant en milieu lipidique (α -tocophérol) est de l'ordre du millionième : **1000 fois trop lent**. Il perd à tous les coups !
- en outre, il faudrait respecter la stœchiométrie et apporter des antioxydants en quantité au moins égale à celle des ERO. Mais, l'oxydation par les ERO progressant de manière exponentielle (tant qu'il y a de l'oxygène, et il en faut pour respirer !), le combat est totalement inégal et les antioxydants n'ont aucune chance de l'emporter.

Dans un tel contexte, que peuvent bien faire les « antioxydants » des aliments ?

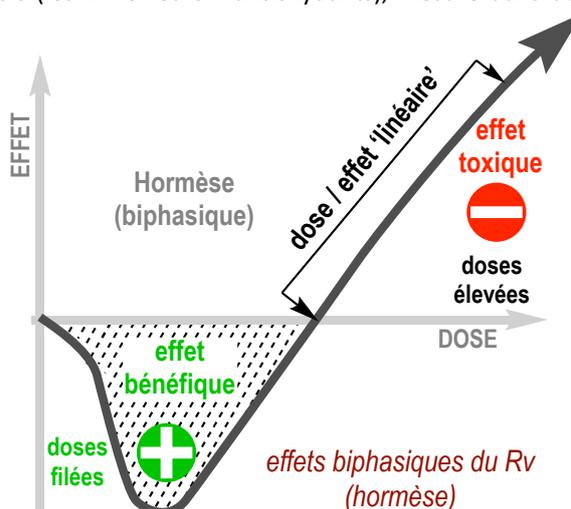
- Antioxydant par activation des systèmes de défense enzymatique (Ez) cellulaires : en fait, ces antioxydants continuent de faire toute la différence, entre 2 personnes, selon qu'elles mangent ou non des fruits et des légumes (d'où, le fameux dicton : « manger 5 fruits et 5 légumes/jour ... ! », qui reste valide !). Ils sont capables, en effet, d'aider les cellules à lutter contre les ERO en activant leur système de défense enzymatique (Ez). Ceci est réalisé,



principalement, grâce à leur action sur le système « Nrf2/Keap1 », sorte d'Interrupteur (« détecteur du SO ») qui, une fois « tournés ON », déclenchent la synthèse de + de 150 enzymes **antioxydantes**, véritable « bouclier antioxydant naturel ». Alors, les 2 raisons majeures sont inversées :

- la **vitesse de « piégeage »** des **ERO** par les **EzA** est des milliards de fois plus grande que la propagation des **ERO**.
- en jouant sur des enzymes, c'est une action **catalytique**. Alors, les **quantités d'antioxydant nécessaires** sont considérablement **diminuées** : **une seule molécule** peut suffire.

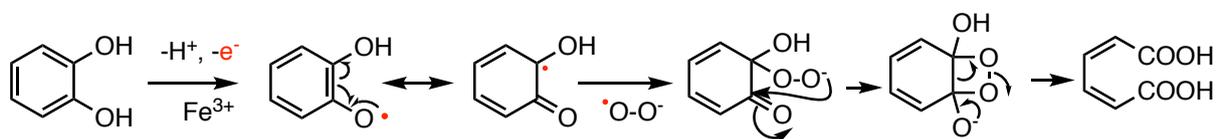
Et c'est là que le « pouvoir antioxydant » des polyphénols (les « meilleurs » antioxydants), mesuré dans des éprouvettes *in vitro*, et considéré comme important depuis Harman (1956), reprend tout son sens. Les « **antioxydants** » (apportés par une alimentation saine et équilibrée), plutôt que d'éteindre le SO en « piégeant les radicaux libres », sont **oxydés en priorité** (parce qu'ils sont **les plus oxydables**, ça, ça reste vrai). D'une certaine manière, ils protègent les autres molécules de l'oxydation, mais cette action est très limitée (voir p. 153). Ce qui change, par contre, c'est qu'une fois oxydés, certains polyphénols soient capables d'agir immédiatement sur les « détecteurs » de SO, ce qui commute les **Inter** (Nrf2/Keap1, sirtuines, ...) en position « **ON** » et déclenche l'activation des gènes de défense (*EpRE*, *Sirt-1*, ...). Pour l'instant, il semble que tous les **antioxydants** connus (plusieurs milliers), ne soient pas capables d'atteindre la cellule pour jouer ce rôle. Nous avons de bonnes raisons de penser que la « vitamine E », par exemple, agit surtout en inhibant les enzymes responsables de la **formation** des **ERO**, plutôt que sur les **ERO** eux-mêmes. Ne pas les laisser se former, évite ainsi très efficacement le SO. Une exigence, cependant, se fait jour : pour être efficaces sur les « **Inter** », les « activateurs » doivent être « **oxydables** » et « **plans** » ! C'est justement le cas des **polyphénols**. Rien d'étonnant alors, qu'on ait pu trouver des corrélations positives entre leur **consommation** et la **santé** !



Ce qu'il y a de remarquable, avec le **resvératrol** c'est que non seulement, il est un des meilleurs **antioxydants** à jouer ce rôle d'activateur du système **EpRE**, en subissant le SO, mais aussi, c'est une des rares molécules connues (avec certains **flavonoïdes**), à pouvoir aussi **activer directement** le système **EzA**, sans avoir à subir d'oxydation. Ceci expliquerait les effets « **préventifs** » du Rv contre le cancer, observés par Dannenberg², pour ne citer que cet exemple. Cette action sur plusieurs « cibles » du Rv est aussi une des raisons pour lesquelles son action est « **biphasique** », en 2 temps : d'abord positive puis négative, en fonction de la dose (on parle d'**effet hormétique**).

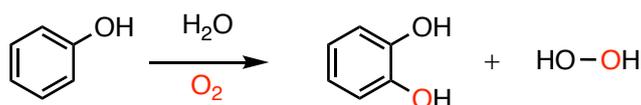
5-D- Oxydabilité du cycle aromatique

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



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

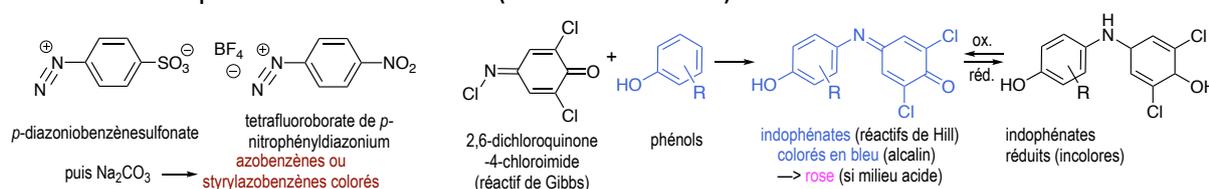
² Subbaramaiah, K., Chung, W.J., Michaluart, P., Telang, N., Tanabe, T., Inoue, H., Jang, M.S., Pezzuto, J.M. and Dannenberg, A.J., *Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells*. J Biol Chem, **1998**. **273**(34): p. 21875-21882.



6- Mise en évidence – dosage des polyphénols

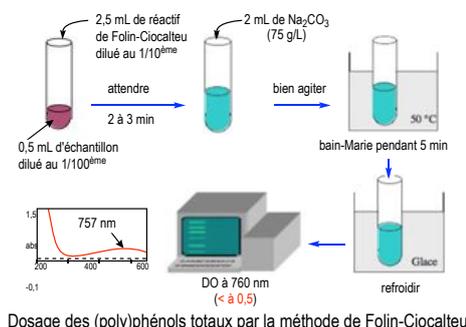
Les polyphénols absorbent naturellement dans le visible (jaune, rouge, bleu, ...), pour les pigments (flavonoïdes vrais, chalcones, anthocyanes, ...), et au minimum dans l'UV (après exposition ou non aux vapeurs d'ammoniac) ou donnent des réactions colorées en présence de **réactifs généraux des polyphénols**,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

- fluorescence : réactif de Neu³ (2-amino-ethyl-diphenylborinate) → exaltation à 254 et 365 nm)
- réactions spécifiques :
 - colorées : FeCl₃, phosphotungstate, phosphomolybdate, vanilline + HCl⁴, anisaldéhyde, *p*-diazoniobenzènesulfonates ou tétrafluoroborate de *p*-nitrophényldiazonium, 2,6-dichloroquinone-4-chloroimide (réactif de Gibbs⁵).



• dosages :

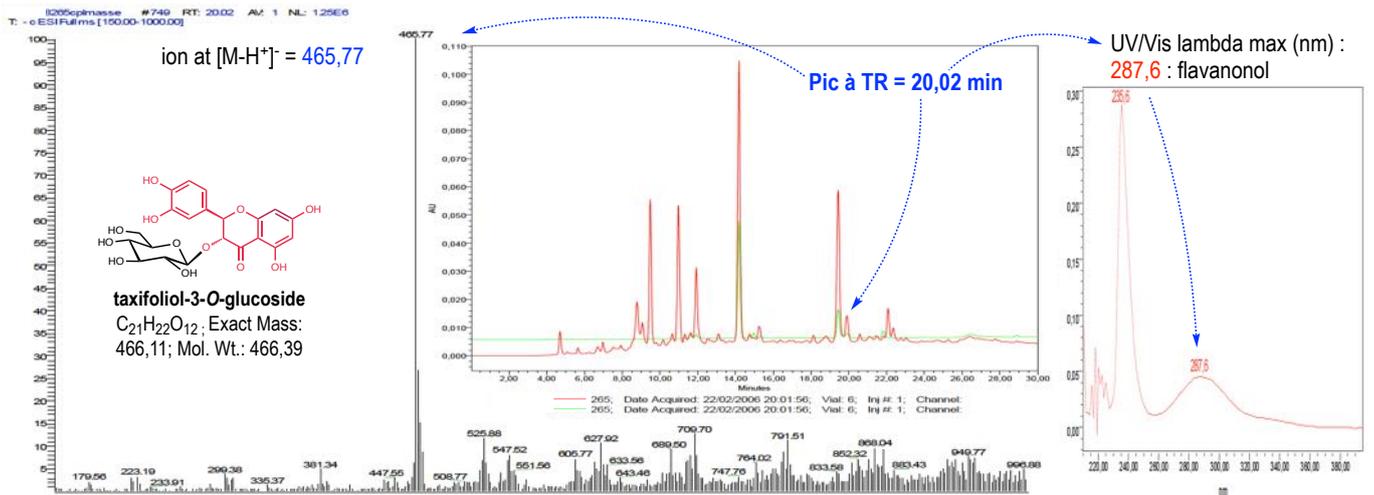
- par précipitation de protéines : hémoglobine, "BSA" = albumine de sérum de bœuf, poudre de peau (puis pesée).
- par formation d'un composé coloré (dosage spectrophotométrique) :
Réactif de **Folin Ciocalteu** (constitué d'un complexe d'acides **phosphotungstique H₃PW₁₂O₄₀** et **phosphomolybdique H₃PMo₁₂O₄₀**) est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleu-violet, dosables au spectrophotomètre à 760 nm.
- La plupart des monographies actuelles d'extraits renfermant des composés (poly)phénoliques (le plus souvent complexes), font appel à la chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur **UV-visible 3D** (barrette de diodes) permettant en routine une analyse **quantitative** (loi de Beer-Lambert) et **qualitative** (spécifique de chaque composé majoritaire). Dans tous les travaux de mise au point de ces extraits ou de recherche fondamentale, ces analyses mettent en œuvre une détection par **spectrométrie de masse** (ElectroSpray Ionization), donnant une information supplémentaire sur la masse moléculaire du composé dosé par sa DO en UV-visible.



³ Neu R., *A new reagent for differentiating and determining flavones on paper chromatograms*. Naturwissenschaften, **1956**, **43**, 82.

⁴ Sarkar S.K. & R.E. Howarth, *Specificity of the vanillin test for flavanols*. J. Agric. Food Chem., **1976**, **24**, p. 317-320.

⁵ Gibbs, H.D., *Phenol tests III. The indophenol test*. J. Biol. Chem., **1927**, **72**(2), p. 649-664.



7- propriétés, emplois des polyphénols
Voir les monographies.

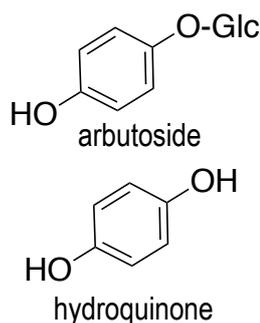
1- Drogues à dérivés phénoliques simples - Monographies

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

Raisin d'ours. Drogue = feuille (Ph. Eur., 10^{ème} éd. 04/2011:1054). Déf. : Feuille entière ou fragmentée, séchée, d'*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. Teneur : au minimum 7,0 % d'arbutoside anhydre (C₁₂H₁₆O₇ ; Mr 272,3) (drogue desséchée). Hydroquinone + arbutine (6-10%).



Busserole



arbousier

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

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

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

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

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

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

Les acides hydroxybenzoïques
 (forment des hétérosides)
 ex : salicoside

et

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

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

2-A- Drogues à acides benzoïques - Monographies

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

- Ulmaire : feuille ressemblant à celle de l'ormeau

- Spirée : fruits enroulés en hélice

Botanique

- Plante herbacée vivace de 1 m à 1,5 m

- Habitat : Lieux humides (prés, bords des ruisseaux),

- Tige creuse, anguleuse, sillonnée veinée de rouge.

- Feuilles alternes à stipules angulaires, pennatiséquées à folioles dentées (3 à 9) et inégales (la foliole terminale est trilobée et de plus grande taille) :

- Face supérieure vert sombre
- Face inférieure argentée et duveteuse

- Inflorescence : corymbe irrégulier composé de petites fleurs blanc-jaunâtre de type 5.

- Fleur : 5S velus + 5P + nE (20-40) + nC.

- Gynécée et Fruit : en hélice :



Drogue = **Sommité fleurie**. Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 01/2008:1868, corrigé 6.0. Déf. : Sommité fleurie séchée, entière ou coupée, de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.). *Teneur* : au minimum 1 mL/kg de substances entraînaibles à la vapeur d'eau (drogue desséchée).

Fleurs séchées (Ph. Fse XI^{ème} éd.).

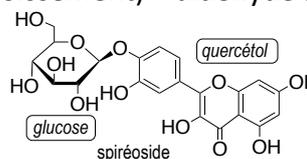
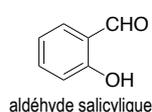
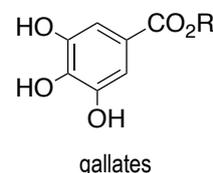
Récolte et séchage

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

- Séchage rapide.

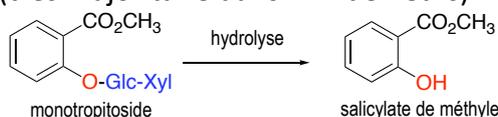
Composition chimique (P.A.)

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



Par hydrodistillation ces drogues fournissent une huile essentielle : salicylate de méthyle et de l'aldéhyde salicylique (très majoritaire dans l'HE de fleurs). *Teneur* minimale d'une drogue conforme : **1 mL/kg de substances entraînaibles à la vapeur d'eau/drogue** desséchée.

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



Propriétés / Emplois de l'ulmaire

Voir aussi théorie des « signatures », p. 5. La note aux industriels de 1998 trouve légitime de revendiquer pour les fleurs et la sommité fleurie, les indications thérapeutiques suivantes :

Voie orale :

- faciliter l'élimination urinaire et digestive (eau + ac. urique) ;
- **antalgique** (céphalées, douleurs dentaires) ;
- **états fébriles/grippaux** ;
- anti-inflammatoire (qui lui vaut le surnom d'"Aspirine végétale").

Voie orale et topique :

- Utilisations traditionnelles dans le traitement symptomatique des douleurs articulaires mineures avec une bonne tolérance gastrique.
- Pour faciliter l'élimination d'eau par le rein.

Liste des médicaments contenant la SAM : **spiraea ulmaria**

HOMEODRAIN gran; thlaspi bursa pastoris [H]; solidago virga aurea [H]; **spiraea ulmaria** [H] (LG HOMEO)

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire.

Attention : hypersensibilité aux salicylés.

Salicylate de méthyle (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 07/2019:0230, corrigé 10.0) :

Constituant majeur de l'essence de **Wintergreen** (*Gaultheria procumbens* L. Ericacées ; feuilles), utilisée en : hygiène buccale, aromatisant alimentaire (**odeur de "pomme sûre"** ; USA, Canada).

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

Ce produit est régulièrement à l'origine **d'intoxications** (symptomatologie = intoxication salicylée) : **1 ml de salicylate de méthyle = 1,4 g d'acide acétylsalicylique** et les quantités ingérées peuvent dépasser les 10 ml.

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

Nom anglais : Willow, white willow, willow bark.

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

Droge végétale : Ph. Eur. 10^{ème} Éd., 07/2010:1583.



S. purpurea



S. daphnoides



S. fragilis

Composition chimique

- proanthocyanidols et flavonoïdes (voir p. 197).
- 1 à 11% de glucosides de phénols et acides phénols : hétéroside de l'alcool salicylique (**salicoside** = salicine). Doit renfermer **au minimum 1,5 % de dérivés salicylés** totaux, exprimés en salicine. **Principes actifs : des "prodrugs"**.
- **salicortine** = dérivé thermolabile (séchage) → **salicoside (salicine)** → **alcool salicylique** → **ac. salicylique** → action plus longue que l'acide salicylique pur.



Propriétés du saule

À l'origine de l'histoire des salicylés !!!

Dès 1875, l'acide salicylique est préconisé par Germain Sée (médecin F) dans deux indications :

- faire tomber la fièvre, et
- traiter les rhumatismes.

En 1893, Charcot et coll. (traité de Médecine) reconnaissent que la médication salicylée a une efficacité absolue, en cas de :

- fièvre,
- douleurs,
- rhumatismes.

Usages

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

- états fébriles (grippaux) ;
- comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires), mais également de manière topique,
- dans les douleurs articulaires mineures (voir p. 5).

Autres usages des salicylés :

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

Salicylate de phénol (salol) : traitement d'appoint des aphtes, des gingivites, des parodontopathies et des blessures légères par appareils de prothèse.

Liste des médicaments contenant la SAM : sels de l'ac. salicylique

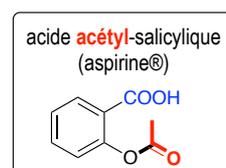
ALGESAL BAUME crème; diéthylamine; acide salicylique
 ASPEGIC INJECTABLE 1 g pdre/solv p sol inj; acétylsalicylate de lysine
 BAUME AROMA crème; girofle essence; piment de la Jamaïque essence; salicylate de méthyle
 BAUME SAINT BERNARD crème; camphre racémique; lévomenthol; www.salicylate d'amyle; capsicum oléorésine
 BOROSTYROL sol p appl loc (+ Benjoin Laos, ac. borique, thymol et lévomenthol)

GIVALEX collut
 GIVALEX sol p bain bouch
 CORTISAL crème; prednisolone; dipropylèneglycol salicylate
 INONGAN crème; camphre racémique; salicylate de méthyle
 LUMBALGINE crème; camphre racémique; glycol salicylate; nicotinate de benzyle; lévomenthol
 PANSORAL gel bucc
 REPARIL gel; aescine; diéthylamine salicylate

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (Ph. Eur., 10^{ème} éd. 01/2011:0309)

En février 1899, un allemand, Hoffmann, invente une nouvelle molécule à partir de l'acide salicylique (tiré de la reine des prés) : l'**acide acétylsalicylique**. Cet acétate de l'acide naturel, est doué de propriétés analgésiques « extraordinaires ».

La reine des prés étant du genre **Spiraea**, il l'appela **aspirine**. Ce médicament, qui venait de naître, reste l'un des médicaments les plus consommés dans le monde.



Propriétés :

- **Action anticoagulante** : À doses moyennes, elle diminue le taux de prothrombine.
 - **Action cardiovasculaire** : À faibles doses (50 à 150 mg/jour pour un adulte), elle **inhibe préférentiellement la cyclooxygénase plaquettaire** et réduit ainsi la production des thromboxanes qui favorisent l'agrégation plaquettaire tout en respectant, au moins partiellement, la COX endothéliale, responsable de la synthèse des PGE et PGI₂, inhibant l'agrégation plaquettaire.
 - **Action anticancéreuse** : La majorité des études épidémiologiques montrent que l'aspirine inhibe le développement de certains cancers (colon, poumon, sein), mais pour des posologies supérieures à celles utilisées en cardiologie. Pourtant, une méta-analyse parue dans le [Lancet du 20 novembre 2010](#) montre que l'aspirine, même à faible dose, 75 à 300 mg par jour (celle utilisée dans la prévention des accidents cardio-vasculaires), sur de longues périodes de 2 ans à plus de 10 ans, réduit d'environ 30 % la fréquence des cancers colorectaux, en particulier, du colon proximal, et la mortalité correspondante (**Pharmacorama #123**, du 10 décembre 2010).
 - **Action anti-inflammatoire, antalgique** (de niveau I) et **antipyrétique** : à doses plus élevées (500 mg/prise). Mécanisme d'action : inhibition irréversible des COX impliquées dans la synthèse des prostaglandines, et bloque la synthèse plaquettaire du thromboxane A₂ (inh. agrégation plaquettaire).



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

Liste des médicaments contenant la SAM : **ac. acétylsalicylique = aspirine**

ACTRON cp efferv; paracétamol; caféine; acide acétylsalicylique	ASPRO 320 mg cp; acide acétylsalicylique
ALKA SELTZER 324 mg cp efferv; acide acétylsalicylique	ASPRO 500 mg cp efferv; acide acétylsalicylique
ASPEGIC 100 mg pdre p sol buv en sachet-dose nourrisson; acétylsalicylate de lysine	ASPRO CAFFEINE 500 mg/50 mg cp efferv séc; caféine; acide acétylsalicylique
ASPEGIC 1000 mg pdre p sol buv en sachet-dose adulte; acétylsalicylate de lysine	DUOPLAVIN 75 mg/75 mg cp pellic; clopidogrel hydrogénosulfate; acide acétylsalicylique
ASPEGIC 250 mg pdre p sol buv en sachet-dose enfant; acétylsalicylate de lysine	KARDEGIC 160 mg pdre p sol buv en sachet; acétylsalicylate de lysine
ASPEGIC 500 mg pdre p sol buv en sachet-dose; acétylsalicylate de lysine	KARDEGIC 300 mg pdre p sol buv en sachet; acétylsalicylate de lysine
ASPEGIC INJECTABLE 1 g pdre/solv p sol inj; acétylsalicylate de lysine	KARDEGIC 500 mg/5 ml pdre p sol inj; acétylsalicylate de lysine
ASPEGIC INJECTABLE 500 mg/5 ml pdre/solv p sol inj; acétylsalicylate de lysine	KARDEGIC 75 mg pdre p sol buv en sachet-dose; acétylsalicylate de lysine
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp; acide acétylsalicylique	MIGPRIV pdre p sol buv en sachet; acétylsalicylate de lysine; métoprolol chlorhydrate monohydrate
ASPIRINE DU RHONE 500 mg cp à croquer; acide acétylsalicylique	MODIXIS 75 mg pdre p sol buv en sachet-dose; acétylsalicylate de lysine
ASPIRINE PROTECT 100 mg cp gastrorésis; acide acétylsalicylique	NOVACETOL cp; codéine chlorhydrate; paracétamol; acide acétylsalicylique
ASPIRINE PROTECT 300 mg cp gastrorésis; acide acétylsalicylique	RESITUNE 100 mg cp gastrorésis; acide acétylsalicylique
ASPIRINE UPSA 500 mg cp efferv; acide acétylsalicylique	RESITUNE 75 mg cp gastrorésis; acide acétylsalicylique
ASPIRINE UPSA TAMPONNEE EFFERVESCENTE 1000 mg cp efferv; acide acétylsalicylique	
ASPIRINE UPSA VITAMINE C cp efferv tamponnée; acide ascorbique; acide acétylsalicylique	

L'**aspirine** (usages - posologies) :

- à doses faibles (de l'ordre de 50 à 150 mg/jour) contre les thromboses cérébrales et cardiaques et la croissance des tumeurs coliques.
- et à doses plus élevées (500 mg par prise, max = 1g, 3x/j) comme antalgique.

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

Rappel toxicité aiguë des salicylés :

	Adulte	enfant
1^{ers} signes	> 10 g	> 100 mg/kg
tox. sévère	> 20 g	> 300 mg/kg
décès	> 30 g	> 500 mg/kg

Attention : hypersensibilité aux salicylés !

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

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

2-B- Drogues à acides cinnamiques - Monographies

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

Esters, aldéhydes, alcools, hétérosides.

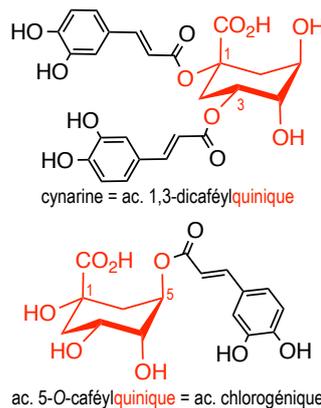
2-B-1- L'Artichaut, *Cynara scolymus* L., Asteracées (ex Composées)

Ph. Eur., 10^{ème} éd., 01/2011:1866. Drogue = déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, de *Cynara scolymus* L. *Teneur* : au minimum 0,8 % d'acide chlorogénique (C₁₆H₁₈O₉ ; M_r 354,3) (drogue desséchée).

Composition chimique : esters cinnamiques de l'ac. quinique + hétérosides du lutéolol



Artichaut (fleurs)



SAM



Artichaut (bractées et feuilles)

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

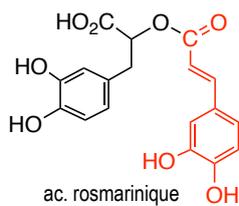
Liste des médicaments contenant la SAM : artichaut

ARKOGELULES ARTICHAUT gél
 CHOPHYTOL 20 % sol buv
 CHOPHYTOL cp enr

ELUSANES Artichaut 200 mg gél
 HEPANEPHROL sol buv en amp.
 HEPANEPHROL sol buv en fl.

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.

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



Ph. Eur., 10^{ème} éd., 01/2008:1560). Drogue = déf. : Feuille entière séchée de *Rosmarinus officinalis* L. *Teneur* : au minimum 12 mL/kg d'huile essentielle (drogue anhydre), au minimum 3 % de dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en **acide rosmarinique** (C₁₈H₁₆O₈ ; M_r 360) (drogue anhydre).

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

Propriétés : cholérétique.

Liste des médicaments contenant la SAM : romarin

AROMASOL sol p inhal p fumig (girofle, lavande, menthe, romarin, serpolet)
 BOLDOFLORINE mél tis en sach-dose (boldo, séné, romarin, bourdaine)
 BOLDOFLORINE cp pellic (boldine, séné, romarin)
 CALYPTOL INHALANT émuls p inhal p fumig (cinéole, terpinéol, pin, thym, romarin)

PERUBORE INHALATION caps p inhal par vapeur (lavande, thym, romarin, thymol)
 SANTANE O1 pl. pr tis en sach-dose (cassis, reine près, callune, menthe, romarin)



Emplois : Traitement symptomatique de la constipation. Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures (médicament traditionnel à base de plantes utilisé en cas de nez bouché, de rhume. Usage réservé à l'indication spécifiée sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. Chez l'adulte).

+ 111 produits diététiques + 26 produits de parapharmacie renferment du romarin.

2-C- Drogues à baumes – Monographies

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

2-C-1- Les Baumiers - Fabacées

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

Ph. Eur., 10^{ème} éd., **01/2008:1596**. Déf. : Oléo-résine obtenue des troncs de *Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *balsamum*. Teneur : 25,0 à 50,0 % d'acides libres ou combinés, exprimés en acide cinnamique (C₉H₈O₂ ; M_r 148,2) (drogue desséchée).

Exsudat obtenu par chauffage de troncs écorcés d'arbres spontanés d'Amérique centrale (Colombie, ...) mais cultivés dans les îles caraïbes. Le baume de Tolu est une sécrétion qui devient une masse brunâtre à brun-rouge, dure, friable et dont les éclats minces paraissent jaune-brun par transparence. Odeur de vanilline. Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble à facilement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

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

Le baume de Tolu est un **antiseptique** et **expectorant** utilisable par voie interne. Souvent associé au **sirop de Desessartz** (Ipécacuanha composé = sirop de Desessartz, p. 98) → traitement de la **toux** et de l'**infection bronchique**.

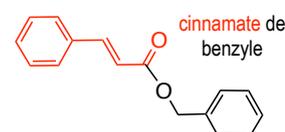
Liste des médicaments contenant la SAM : Baume de Tolu (SAM)

PASTILLES MEDICINALES VICKS Past à sucer menthol eucalyptus PHYTOTUX sirop (+ sirop d'Ipécacuanha composé)
STODAL sirop et gran. (homéopath.)

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, des irritations de la gorge.
Traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes.

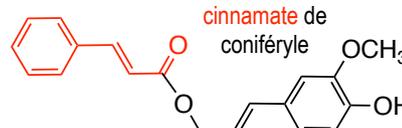
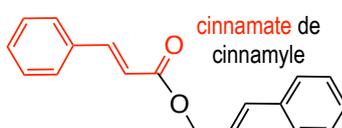
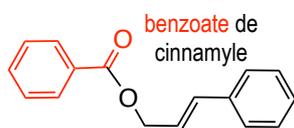
2-C-1-b- Le Baume du Pérou

Ph. Eur., 10^{ème} éd., **01/2008:0754**. Déf. : Baume obtenu à partir du tronc scarifié à chaud de *Myroxylon balsamum* (L.) Harms. var. *pereirae* (Royle) Harms. Teneur : 45,0 à 70,0% m/m



d'esters, principalement constitués de benzoate de benzyle et de cinnamate de benzyle.

Exsudat obtenu par brûlage à la flamme de troncs d'arbres d'Amérique centrale (Salvador), après qu'ils aient été battus et écorcés (sécrétion pathologique).



Le baume du Pérou renferme 5 à 6 % d'ac. benzoïque et cinnamique libres et 50-60% de leurs esters benzyliques majoritaires, et cinnamyliques ou coniféryliques, minoritaires. Son odeur aromatique provient aussi d'aldéhydes benzoïques présents en quantité mineure (vanilline). Le baume du Pérou est un liquide foncé, très visqueux, très soluble dans l'alcool. Cette solution devient verte par addition de FeCl₃.

Liste des médicaments contenant la SAM : Baume du Pérou

AGATHOL BAUME pom

BRULEX pom

Les propriétés **antiseptiques** et **cicatrisantes** font l'intérêt principal et déterminent les emplois en **usage externe uniquement** (pommades, ...) du baume du Pérou, pour traiter **brûlures**, **érythèmes** et **prurits** ou **ulcères**, **crevasses** et **engelures**.

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

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

2-C-2-a- Benjoin du Laos

Benjoin du Laos : Ph. Eur., 10^{ème} éd., **01/2008:2158**. Déf. : Résine obtenue par incision du tronc de *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hartw. *Teneur* : 45,0 à 55,0 % d'acides totaux, calculé en acide benzoïque ($C_7H_6O_2$; M_r 122,1) (drogue desséchée).

Le benjoin du Laos se présente en masses opaques, granuleuses, ovoïdes, aplaties (larmes), de quelques millimètres à 3 cm, séparées ou quelquefois légèrement agglomérées par une résine transparente brun-rouge. Les larmes individuelles sont blanc-jaune à rougeâtre à l'extérieur avec des cassures cireuses blanchâtres qui peuvent devenir rougeâtres après exposition à l'air.



Essais : solution de benjoin du Laos dans l'éthanol + solution de chlorure ferrique fait apparaître une coloration **verte** et non jaune (qui signerait la présence de styrax benzoin).

Sert à préparer la teinture de Benjoin du Laos (Ph. Eur., 10^{ème} éd., **01/2008:2157**) qui contient au minimum 5,0% *m/m* d'acides totaux calculés en acide benzoïque ($C_7H_6O_2$; M_r 122,1).

Liste des médicaments contenant la SAM : **Benjoin (du Laos)**

HOMEOPASMINE pom

INOTYOL pom

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

2-C-2-b- Benjoin de Sumatra

Ph. Eur., 10^{ème} éd., **01/2008:1814**. Déf. : Résine obtenue par incision du tronc de *Styrax benzoin* Dryander. *Teneur* : 25,0 % à 50,0 % d'acides totaux, calculé en acide benzoïque ($C_7H_6O_2$; M_r 122,1) (drogue desséchée).

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



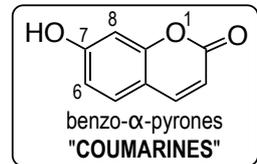
De moindre qualité et moins cher que le benjoin (du Laos), il n'a **pas d'utilisation en pharmacie** mais entre dans la préparation des encens à brûler, ou des parfums domestiques (« pots-pourris », papier d'Arménie, ...).

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

3-A - Généralités

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

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

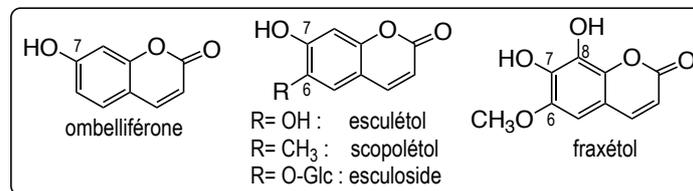


3-B - Structures et classification

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

3-B-1- Coumarines simples

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



3-B-2- Coumarines prénylées

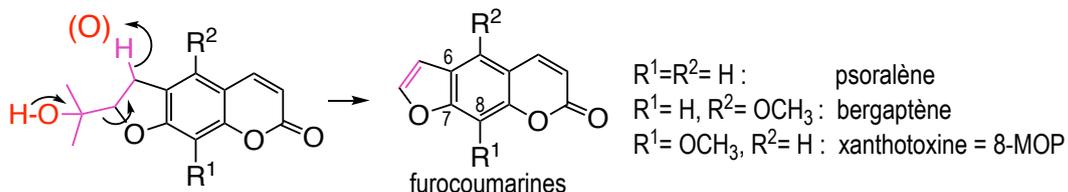
3-B-2-A- Pyrano-coumarines

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



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

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



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

3-C- Propriétés physicochimiques. Extraction

À l'état libre, solubles dans les alcools et/ou entraînés par la vapeur d'eau (mais se réarrangent facilement !).

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

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

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

3-D- Caractérisation. Dosage

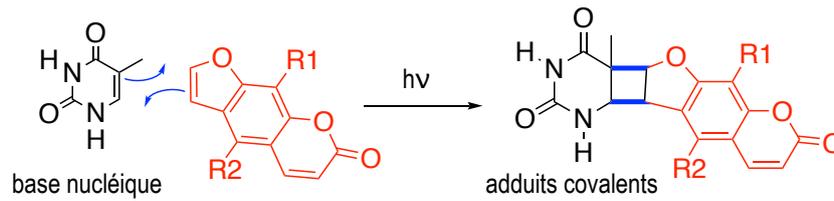
Spectres UV et nature de la fluorescence → caractéristiques.
CCM ; CLHP → dosages par spectrophotodensitométrie.

3-E- Propriétés pharmacologiques et emplois

Coumarines simples sont aromatisants.

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

Risques de cancérisation avérés (alkylations des bases nucléotidiques de l'ADN) :

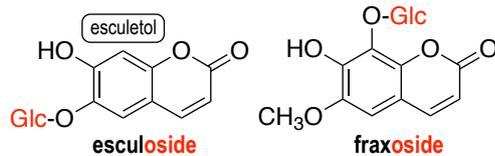


3- Drogues à Coumarines - Monographies

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

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

Les cotylédons des graines (marron d'Inde) de cet arbre sont riches en saponosides (≥ 10% ; voir p. 298). L'écorce de tige et tronc contient des tanins et fournit ± 3% de coumarines :



Aesculus hippocastanum,
écorces de tronc

Liste des médicaments contenant la SAM : **Marronnier d'Inde**

ARKOGELULES Marronnier d'Inde gél

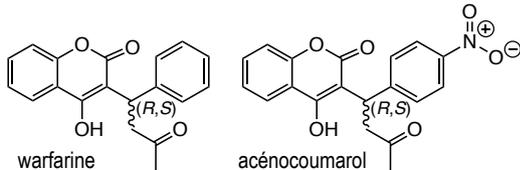
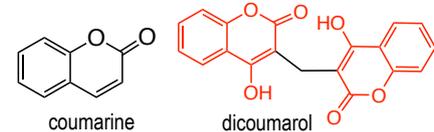
ELUSANES Marronnier d'Inde 200 mg gél

3-F-3- Mélilot, *Melilotus officinalis* (L) Lam., Fabacées

Ph. Eur., 10^{ème} éd., 07/2012:2120, corrigé 10.0. Déf. : Partie aérienne séchée, entière ou fragmentée, de *Melilotus officinalis* (L.) Lam. Teneur : au minimum 0,3 % de coumarine (C₉H₆O₂ ; M_r 146,1) (drogue desséchée).

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

Note : quand le mélilot est « pourri », du dicoumarol est « fabriqué » à partir de la coumarine, aux propriétés anticoagulantes :



→ a servi de modèle pour la synthèse des anticoagulants "coumariniques" (anti-vit. K = AVK) : la warfarine (Wisconsin Alumni Research Fundation) et l'acénocoumarol.

Liste des médicaments contenant la SAM : **warfarine** ou **acénocoumarol**, Liste I

COUMADINE 2 mg cp séc; warfarine sodique; 2mg (Bristol-Myers Squibb)
 COUMADINE 5 mg cp séc; warfarine sodique; 5 mg (Bristol-Myers Squibb)
 COUMADINE 5 mg cp séc [IT1]; warfarine sodique; 5 mg (Mediwin Ltd)
 COUMADINE 5 mg cp séc [IT2] Nouveau; warfarine sodique; 5 mg (BB Farma SRL)

WARFARIN SODIUM 1 mg/ml susp buv [ATUn]; warfarine sodique; 1 mg/ml;
 MINI-SINTROM 1 mg cp; acénocoumarol; 1mg (MERUS LABS LUXCO II SARL)
 SINTROM 4 mg cp quadriséc; acénocoumarol; 4mg (MERUS LABS LUXCO II SARL)

Mécanisme d'action

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus gamma-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions (voir mécanisme, p. 209).

Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.

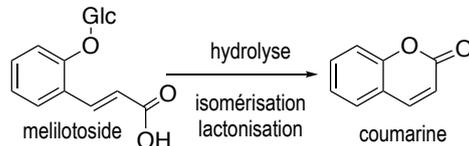
Usages :

cardiopathies emboligènes,
infarctus du myocarde,

embolies pulmonaires,
thromboses veineuses

3-F-4- Aspérule odorante, **Galium odoratum (L) Scop. = Asperula odorata L, Rubiacées**
Ph. Fr. 11ème éd.. Déf. : Partie aérienne séchée de *Galium odoratum*.

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



Galium odoratum

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

Liste des médicaments contenant la SAM : Aspérule odorante

Plus que des « produits diététiques »

3-F-5- Angélique, **Angelica archangelica L, Apiacées**

Racine d'A. : Ph. Eur., 10^{ème} éd., **01/2013:1857, corrigé 10.0**. Déf. : Rhizome et racine, entiers ou fragmentés, soigneusement séchés, d'*Angelica archangelica* L. (*Archangelica officinalis* Hoffm.). *Teneur* : au minimum 2,0 mL/kg d'huile essentielle (drogue desséchée).

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

Liste des médicaments contenant la SAM : Angélique

Uniquement des « produits diététiques »

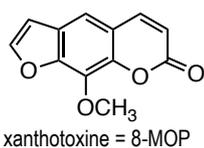
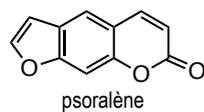
Utilisée traditionnellement, en Fr. pour : troubles digestifs (ballonnements, éructations, flatulences) et en traitement adjuvant des douleurs qui accompagnent les dyspepsies.

3-G- Drogues à "Furocoumarines photosensibilisantes"

La plupart des furocoumarines linéaires comme le psoralène et la xanthotoxine (= méthoxsalène = 8-MOP), sont photosensibilisantes

→ utilisables en PUVAthérapie

(« Psoralène-UVA-thérapie ») dans le traitement du vitiligo et du psoriasis (20 à 60 mg/jour puis séance UV A (grandes λ).



Ammi majus

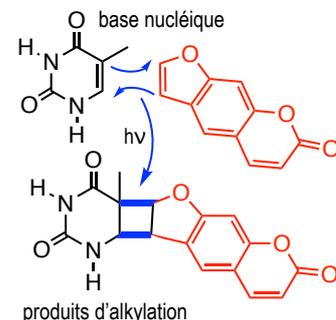


schéma montrant la réactivité particulière des furocoumarines, à la base de leurs intérêts et de leur toxicité

Liste des médicaments contenant la SAM : méthoxsalène – Liste I

MELADININE 0,1 % sol p appl loc; méthoxsalène (XION SARL)
MELADININE 0,75 % sol p appl loc; méthoxsalène (XION SARL)
MELADININE 10 mg cp; méthoxsalène (XION SARL)

UVADEX 20 µg/ml sol p modif fraction sang; méthoxsalène (Therakos UK Ltd)

Indications :

Prise en charge de :

dermatites atopiques,
lichens plans,
lymphomes T cutanés,
mastocytoses cutanées,
mycosis fongoides,

pelades décalvantes,
photodermatoses solaires,
psoriasis,
vitiligos.

Toxicité :

Risques de cancérisation avérés (alkylations des bases nucléotidiques pyrimidiques de l'ADN → à l'origine de l'interdiction de l'usage des psoralènes et 5 et 8-MOP, comme agents en crèmes bronzantes).

Ces mêmes réactions d'alkylation peuvent provoquer des **dermites aiguës**, avec **hyperpigmentation persistante**, dans le cas de contact de la peau avec l'une ou l'autre des plantes qui en contiennent, suivi d'une exposition aux UV solaires. Ce peut être le cas d'eaux de Cologne (renfermant des HE de Bergamote (*Citrus bergamia*, Rutacées), ou encore, principalement, d'Apiacées alimentaires, et du Figuier (Moracées) :

Persil, *Petroselinum sativum*, Apiacées (Ombellifères)

Angélique, *Angelica archangelica* et sp., Apiacées

Céleri, *Apium graveolens*, Apiacées

Ammi, *Ammi majus*, Apiacées

Figuier, *Ficus carica*, Moracées

4- Les Drogues à Lignanes

4-A- Généralités

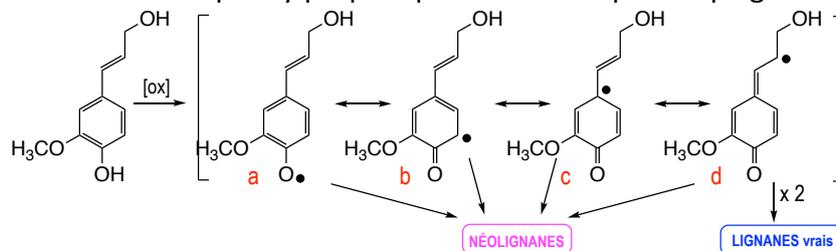
Dérivés qui se caractérisent par la dimérisation de 2 unités shikimates (« **phénylpropaniques** ») sous leurs formes **acide** ou **alcool cinnamyls**, donc à $2 \times 9C = 18$ carbones. Ils sont présents dans un grand nombre de familles botaniques et d'une grande diversité structurale (lignanes vrais = pinorésinol, laricirésinol, sécoisolaricirésinol, matairésinol, ... ; néolignanes ; nor- ou homo-lignanes). Ils peuvent même, avoir une origine biogénétique « **mixte** » : flavano- ou coumarino-lignanes,

Chez les Gymnospermes, ils sont surtout accumulés dans le bois, mais se retrouvent dans toutes les parties de la plante chez les Angiospermes.

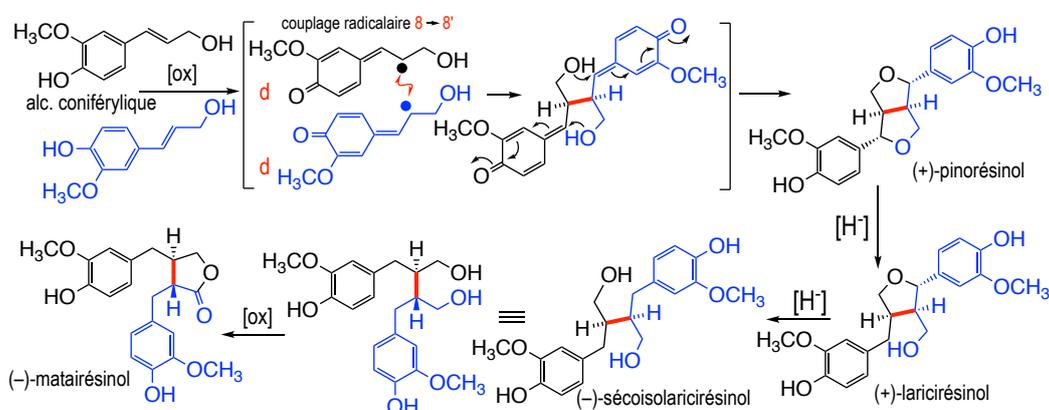
Ils assurent un rôle de défense (antibiotiques, antifongiques, répulsifs des prédateurs herbivores, ...).

4-B- Biogénèse

L'assemblage des deux unités phénylpropaniques s'effectue par couplage radicalaire, p. 144 :



radicaux issus de l'alcool coniférylique montrant les 2 principaux types de couplage possibles



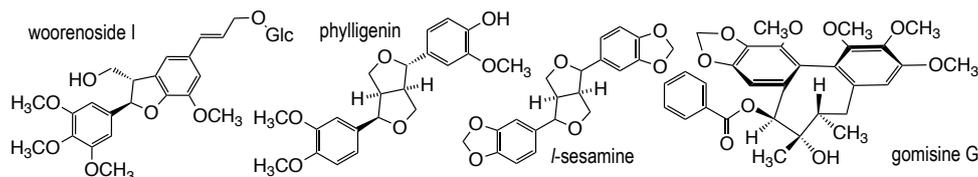
filiiations biogénétiques de quelques lignanes « vrais » (1^{er} couplage entre les 2 C 8 et 8' de 2 alc. coniféryliques)

4-C- Intérêts thérapeutiques

Anthelminthiques (historique, inusité) ;

Les flavano-lignanes du Chardon-Marie ont des propriétés **hépatoprotectrices** (voir p. 177), qui justifient leur emploi dans des spécialités pharmaceutiques.

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



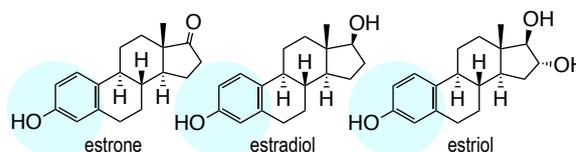
quelques lignanes et néolignanes aux propriétés établies *in vitro* et *in vivo*

Isolés, certains lignanes démontrent par ailleurs diverses actions intéressantes qui permettent d'envisager d'éventuelles applications thérapeutiques :

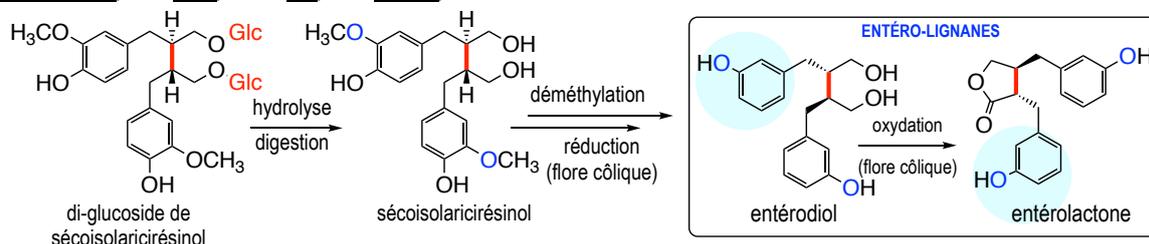
- **inh. du PAF-acéther** ou de la **dégranulation des macrophages**, activés par les MPS ou l'interféron-gamma ;
- **inh. d'enzymes** : **phosphodiésterases de l'AMPC** ou du **GMPc** (→ **antiasthmiques**), **COX-1** et **2-**, **5-LO**, donc de la formation de leucotriènes (**phylligenin**, du *Forsythia koreana*, Nakai, Oléacée ;
- **inh. de la production de cytokines** (TNF-alpha) par des **néo-lignanes**, dont le **woorenoside I**, du rhizome de *Coptis japonica* var. *dissecta*, Renonculacée (→ **antiinflammatoires**), et même,
- **anti-VIH** de la **gomisine G** du *Kadsura interior* A. C. Smith, une autre Schizandracée.

Les entérolignanes : entérodiol et entérolactone

C'est aussi à ce groupe de métabolites qu'appartiennent deux "entérolignanes" dont l'impact sur la santé humaine provoque moult débats. Avec leur noyau aromatique monophénolique, ils **interagissent avec le récepteurs aux estrogènes** (estrone, estradiol, estriol) = "**phytoestrogènes**" → diminueraient les symptômes de la ménopause, mais également la prévalence des **cancers hormonaux-dépendants** (anti-aromatase) du sein ou de la prostate et du côlon.



Ces « entéro »-lignanes (**entérodiol** et **entérolactone**) doivent leurs noms à leur origine « intestinale » : catabolites produits par la flore colique à partir de lignanes présents dans notre alimentation et qui contribuent à sa « qualité » : le **sécoisolaricirésinol** et autres **matai-**, **pino-** et **larici-résinols** de farines de graines oléagineuses (**lin** ≤ 3%, **sésame**) ou de **céréales complètes**, du **thé**, de **l'ail**, du **chou**, ... :



entérolignanes formés dans l'intestin à partir des lignanes alimentaires

Plusieurs composés de type lignane vrai ou néolignane possèdent des propriétés **cytostatiques** dont l'intérêt comme antinéoplasiques a pu être établi *in vitro* et même *in vivo*. Actuellement, seuls des dérivés hétérosidiques de la **podophylotoxine** sont utilisés en thérapeutique **anti-cancéreuse** spécifique de la phase "S".

4- Drogues à Lignanes - Monographies

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

Ph. Fse, 11^{ème} Éd., Drogue = le **rhizome** = petit doigt aplati, brun, formé d'articles renflés au niveau des nœuds. Cassure plus claire, odeur faible mais saveur amère et âcre. Elle est extraite par l'alcool à 90°. La colature concentrée est additionnée d'un grand volume d'eau acidifiée par HCl : → précipite 3-10% d'une résine (**podophylline**), jaune (quercétol), majoritairement constituée de lignanes dont le principal (50%) : podophyllotoxine.



Podophyllum peltatum

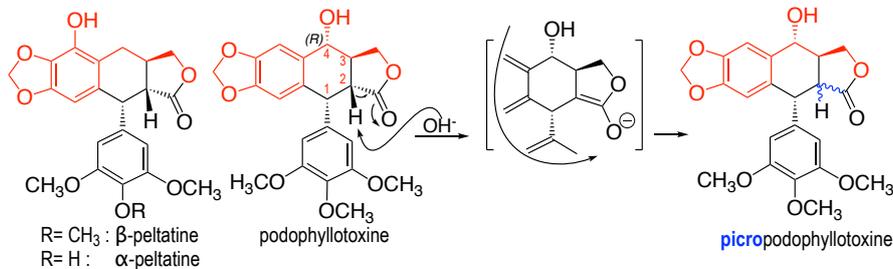
rhizome (la drogue)

≠ Mandragore européenne ou officinale :



Mandragora officinarum, **Solanacées**

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



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

Propriétés de la podophylline = résine

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

Utilisations de la podophylline : pas d'utilisation (trop grande toxicité due aux p^{tés} mitoclasiques).

Propriétés de la podophyllotoxine = lignane majoritaire :

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

Utilisations de la podophyllotoxine :

Laxative, vermifuge : plus d'utilisation (trop grande toxicité due aux p^{tés} mitoclasiques).

Antimitotique → utilisation directe dans une seule spécialité contre les « **condylomes** ».

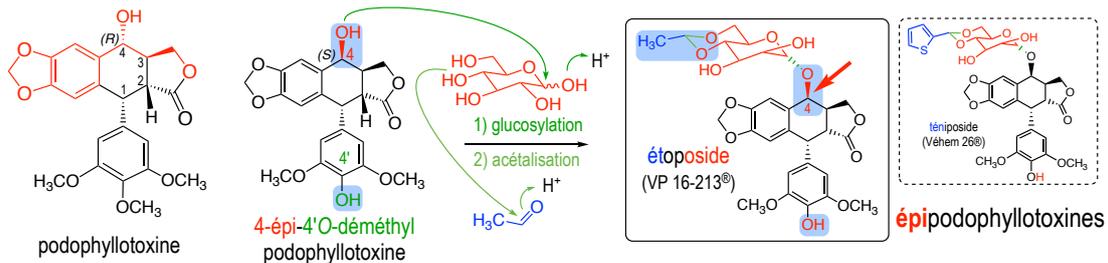
Liste des médicaments contenant la SAM : podophyllotoxine

CONDYLINE® : solution pour application locale - Liste I. Podophyllotoxine 0,5 %.

→ à usage topique contre les **condylomes** (sortes de verrues indolores, situées au niveau des muqueuses des régions anale et/ou génitale) **acuminés externes**, de surface < à 4 cm², en alternative aux autres thérapeutiques (cryothérapie, chirurgicales,...).

4-D-2- Dérivés utilisés comme SAM : « glucosides »

La transformation de la podophyllotoxine en dérivés épimères en 4 hétérosidiques (épipodophyllotoxines), très proches structurellement, permet de diminuer considérablement sa toxicité :



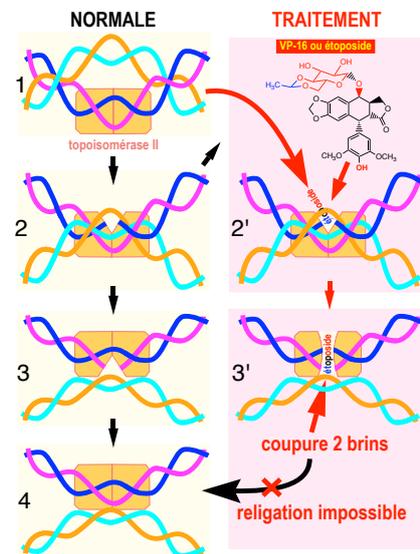
Cette dérivatisation (**glucosylation** + **acétalisation**, voir p. 24 cours VASAM) confère aux hétérosides formés (étoposide et téniposide), une activité **inhibitrice de la topoisomérase II**, que ne possédait pas la podophyllotoxine. Cette action s'exerce davantage sur les cellules en division accélérée (malignes), ce qui fait leur intérêt comme **SAM antitumorales** : en France, on utilise uniquement l'**étoposide**, ou VP-16®, spécifique de la phase "S".

Étoposide (DCI) = **VP-16** - Liste I :

Liste des médicaments contenant la SAM : étoposide®

CELLTOP 25 mg caps
CELLTOP 50 mg caps
ETOPOPHOS (phosphate) 100 mg lyoph p us parentér
ETOPOSIDE MYLAN 20 mg/ml sol diluer p perf
ETOPOSIDE TEVA 100 mg/5 ml sol p perf en flacon

ETOPOSIDE TEVA 20 mg/ml sol diluer p perf
ETOPOSIDE TEVA 200 mg/10 ml sol p perf en flacon



Mécanisme d'action de l'étoposide : inhibiteur de la topoisomérase II

L'étoposide ne bloque pas les cellules en mitose, à la différence de la podophylline dont il est issu : forme un **complexe ternaire avec la topoisomérase II + ADN** → cassures d'ADN **bicaténaire** + **inhibition de « ressoudure »** (religation).

Cellules en phases S/G₂ : les plus sensibles.

Cellules résistantes : codent pour gène *mdr-1* (pompe à efflux) ou mutation (diminue l'expression de topoisomérase II).

Indications de l'étoposide (DCI) :

En polychimiothérapie : **Carcinomes embryonnaires du testicule**.

Épanchements séreux néoplasiques de certaines tumeurs (sein, ovaire).

Cancers poumon à petites cellules (CBPC), du **sein**.

Tumeurs solides : particulièrement les **tumeurs cérébrales** et **vessie**.

Lymphomes malins hodgkinien et **non hodgkinien**.

Leucémie aiguë non lymphoblastique (LAMyéloïde ; grave complication constatée dans cas de traitement de surveillance de **LAlymphoblastique** : translocation chromosome 11 → gène régulateur de prolif. des cellules souches omnipotentes).

Pour ces 2 derniers cas, **étoposide** peut être utilisé dans des protocoles d'**Intensification thérapeutique (IT)**.

Emplois de l'étoposide

En monothérapie :

- **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**. Injections IV strictes d'au moins 60 min.

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

En polychimiothérapie : associé à bléomycine et cisplatine

Etoposide est utilisé à la dose de **50 à 150 mg/m²/jour** pendant **5 jours**, 3 fois tous les 21 j, dans **cancer du testicule**.

300 à 400 mg/m²/jour sur 4h, pendant **3 jours si protocole "IT"**.

Mode d'administration de l'étoposide (DCI)

En **perfusion IV**, sur 60 minutes. Ne doit être injecté ni par voie intra-artérielle, ni localement (plèvre, cavité péritonéale, intrarachidienne...). Le produit est **dilué extemporanément** dans 250 ml de solution glucosée isotonique à 5 %.

Par voie orale caps : 100 à 300 mg/m²/24 h, le plus souvent pendant 1 à 3 jours.

Effets secondaires de l'étoposide (DCI)

Leucopénie importante (nadir à 10-14 jours) et **thrombocytopénie** moins fréquente à 100000/mm³ : l'administration sera différée jusqu'à restauration des réserves médullaires.

Alopécie fréquente, **fièvre**, **mucites sévères**, **phlébite**, **dermatite**, ...

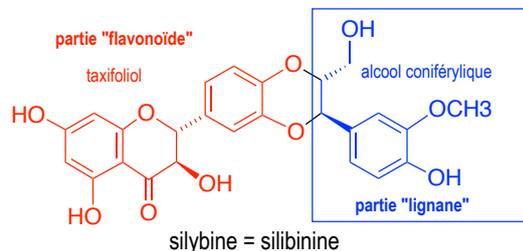
Indications additionnelles de l'étoposide (DCI) :

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

- **Glioblastome multiforme** ou **astrocytome anaplasique** en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie.

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

Voir « flavonoïdes » (p. 189).



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

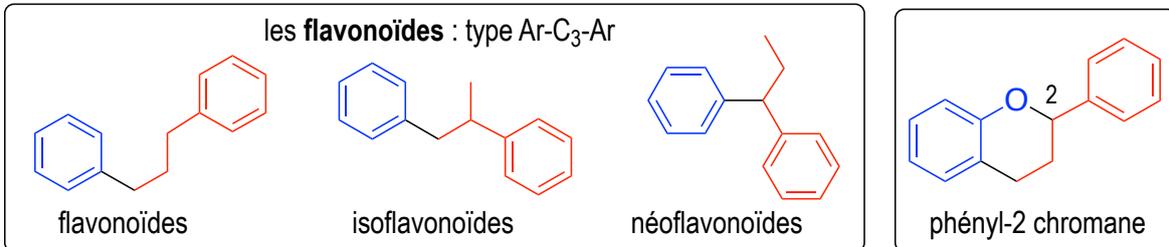
Résine de Gaïac : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **1041400**. Déf. : Résine extraite du duramen de *Guaiacum officinale* L. et de *Guaiacum sanctum* L. Morceaux brun-rouge foncé ou vert-brun, durs, vitreux, à cassure luisante.

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

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

5-A- Généralités - définitions

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



5-B- Répartition, rôle des flavonoïdes

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

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



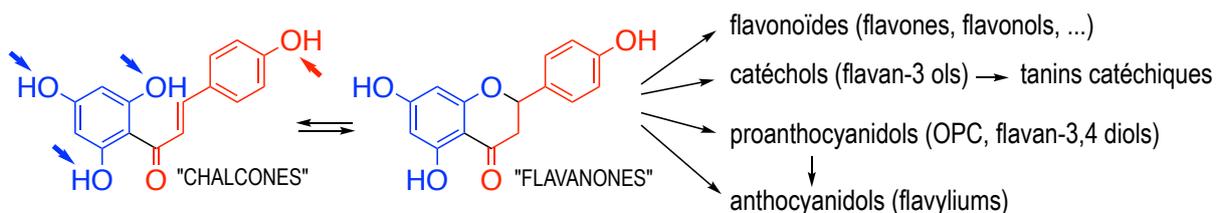
Chez les orchidacées, le « marquage » flavonoïdique disparaît aussitôt après la fécondation ... Certains flavonoïdes (isoflavonoïdes) sont considérés comme des phytoalexines. Rappel des propriétés chélatantes des métaux (Fe,...).

5-C- Structure chimique des flavonoïdes

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

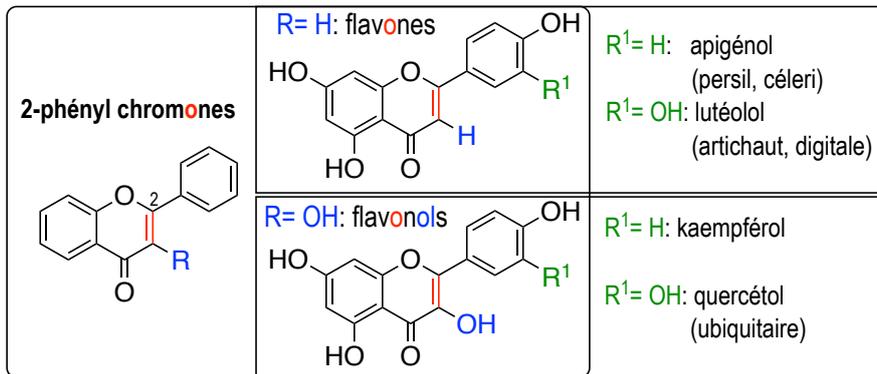
• **les principaux noyaux** (au départ des chalcones) :

selon leur degré d'oxydation :

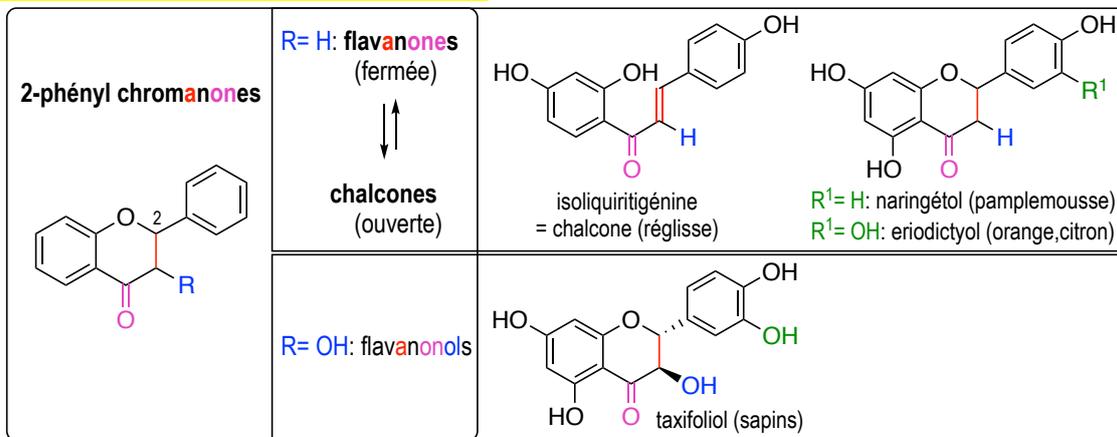


En commençant par les plus oxydés :

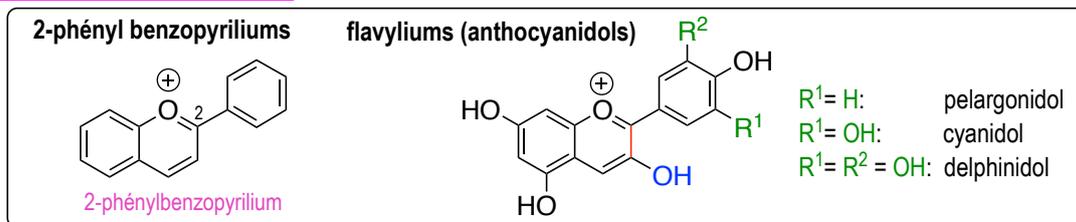
- Flavonols, flavones (flavonoïdes au sens strict) :



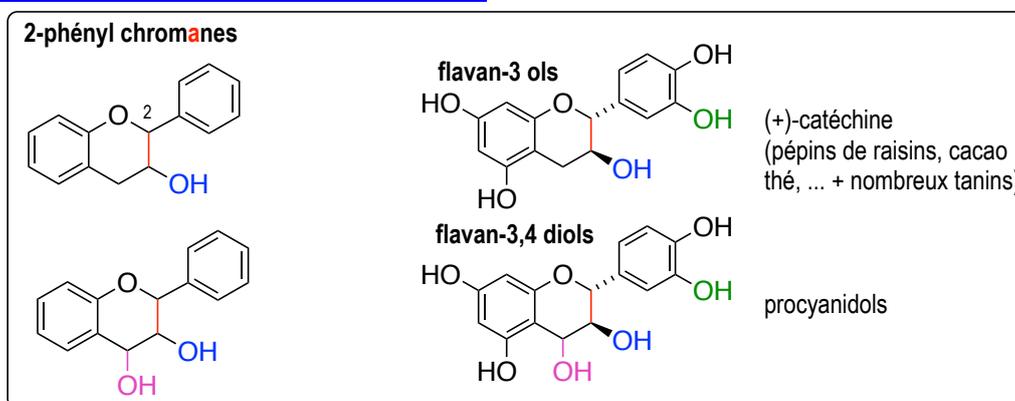
- Flavanonols, flavanones et chalcones :



- flavylium = anthocyanes :



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



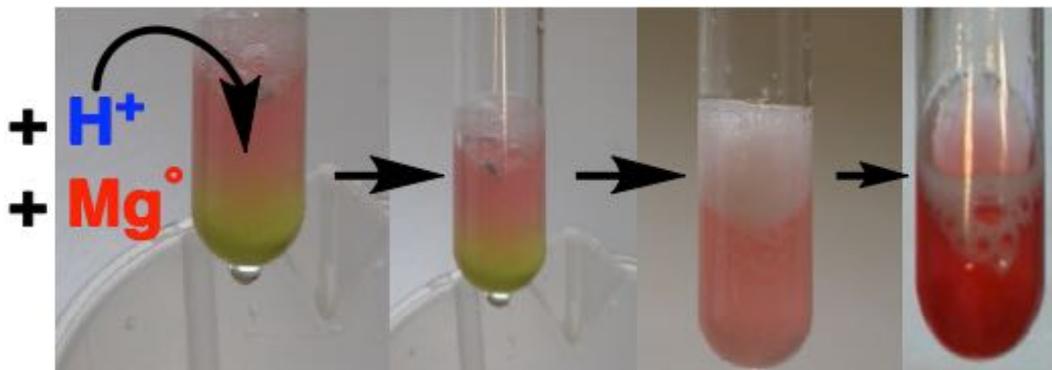
Hétérosides : Les sucres sont des mono-oses (Glc, Rha, Xyl) ou des di-oses (rutinose, sophorose, ...)

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

Voir généralités, p. 145 : hétérosides solubles dans l'eau ou mél. hydroalcooliques. Génines dans solv. organiques peu polaires. Tous les phénols libres sont sol. dans l'eau alcaline.

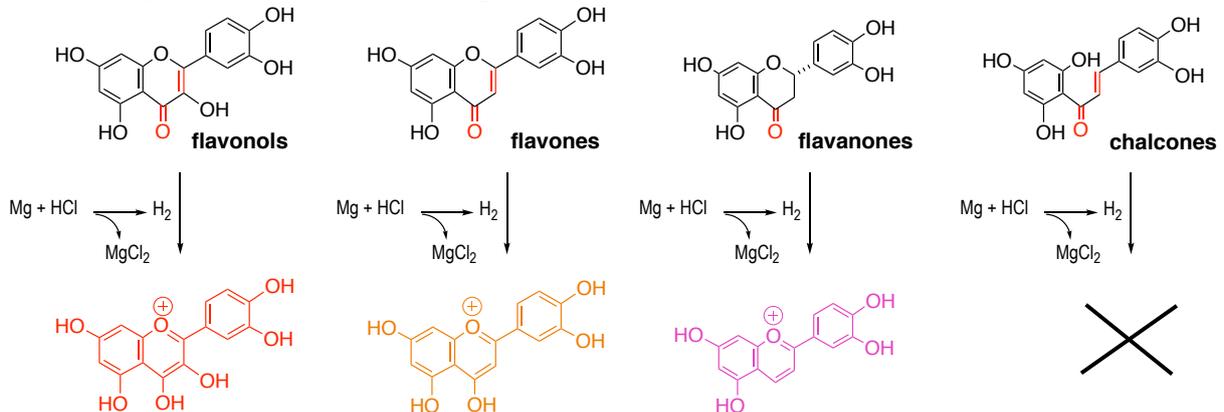
Spectres UV : caractéristiques du type de noyau et de leur "schéma" d'hydroylations, de modifications induites par des réactifs ionisants (AcONa, EtONa, ...), et/ou complexants (ac. Lewis (AlCl₃), borate).

Réaction de la « cyanidine » (Mg⁰/HCl → hydrogène naissant, réducteur) :



*réduction progressive du flavonoïde (rutoside), jaune citron, par l'hydrogène « naissant » (métal en milieu acide) forme de la **cyanidine** de couleur rouge-cerise*

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



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

Extraction : méthode des **solvants de polarité croissante** :

- hexane, éther de pétrole (stérols, graisses, pigments),
- AcOEt, CH₂Cl₂ (génines libres, peu polaires),
- Acétone, MeOH → mélanges H₂O (génines polyOH, hétérosides moyennement polaires).

Dosage : réactions colorées (cyanidine, ...), spectrophotométrie (après CLHP), biologique : mesure de l'activité « vitaminique P » (temps de saignement, pétéchies, ...) : voir 5-E ci-dessous.

5-E- Propriétés physiologiques

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

Principales propriétés : **facteurs vitaminiques** « C2 » ou « P » (1927, Szent-Gyorgyi, Nobel en 1937) : antioxydants → **antiscorbutiques**.

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

Diurétiques (l'activité semble être liée aux nombre d'OH). Antispasmodiques. Peu toxiques, bien tolérés (diarrhées).

5-F- Emplois

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

En pharmacie, voir les monographies, p. suivantes.

5- Drogues à flavonoïdes - Monographies

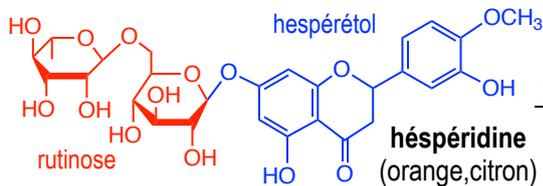
5-G-1- Les Drogues à citroflavonoïdes

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

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

Hétérosides de flavanones :

• hespéridoside (hespéridine)



(peu soluble/H₂O ; sans goût)

7-*O*-rutinosyl-hespérotol (**hespéridine**, 10%) +
-diosmétol (**diosmine**, 90%) - non listé

Médicaments contenant la SAM : hespéridine (+ diosmine)
DAFLON 500 et 1000 mg cp pellic ; fract. flavonoïque purif. micron. (Servier)
DAFLON 500 mg cp pellic [RO1] fract. flavonoïque purif. micron. (Mediwin Ltd)
DAFLON 500 mg cp pellic [RO2] fract. flavonoïque purif. micron. (Pharma Lab)
FRACTION FLAVONOÏQUE PURIFIÉE MYLAN PHARMA 500 mg cp pellic fract. flavonoïque purif. micron.

Traitement des symptômes de l'**insuffisance veinolympatique** (jambes lourdes, impatiences de primodécubitus). Traitement des signes fonctionnels liés à la **crise hémorroïdaire**.

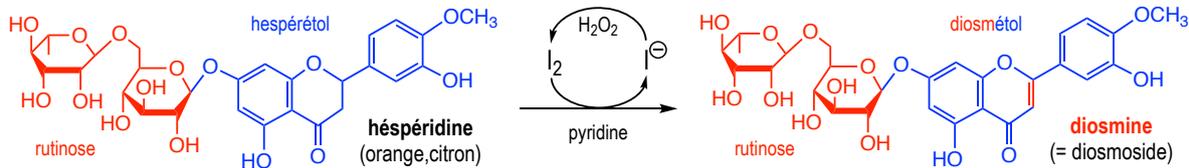
Hétérosides de flavones :

• diosmoside (**diosmine**) : 7-*O*-rutinosyl diosmétol (naturel et hémisynthétique).

Diosmine : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2017:1611. Déf. : 7-[[6-*O*-(6-désoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-4*H*-1-benzopyran-4-one.

Substance obtenue par oxydation avec de l'iode, du (2*S*)-7-[[6-*O*-(6-désoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-4*H*-benzopyran-4-one (hespéridine) d'origine naturelle. Teneur : 90,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

Industriellement, la **diosmine**, est préparée par hémisynthèse (oxydation de l'**hespéridine** par l'iode).



La diosmine **augmente la résistance des vaisseaux**, **diminue leur perméabilité** et entraîne une **vasoconstriction**.

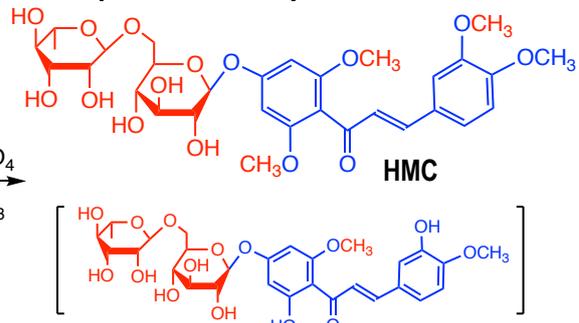
Liste des médicaments contenant la substance : **Diosmine - non listé**

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

DIOSMINE MYLAN 300 mg cp pellic
DIOSMINE MYLAN 600 mg cp
DIOSMINE RATIOPHARM CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE RPG 600 mg cp pellic
DIOSMINE SANDOZ CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE TEVA CONSEIL 300 mg cp pellic
DIOSMINE TEVA CONSEIL 600 mg cp pellic

DIOSMINE ZENTIVA CONSEIL 600 mg cp pellic
DIOSMINE ZYDUS 600 mg cp pellic
DIOVENOR 600 mg cp pellic
DIOVENOR 600 mg pdre p susp buv
MEDIVEINE 300 mg cp
MEDIVEINE 600 mg cp séc
VENACLAR 600 mg cp pellic

→ hespéridine méthyl chalcone :



(très soluble/H₂O ; jaune : voir cours VASAM)

hespéridine méthyl chalcone (**HMC**) - non listé

Médicaments contenant la SAM : Hespéridine méthyl chalcone
BICIRKAN cp pelliculé (acide ascorbique (400 mg), fragon extrait sec (80 mg), hespéridine méthylchalcone (200 mg) (P. Fabre)
CYCLO 3 FORT gélat et sol buv (acide ascorbique (100 mg), fragon extrait sec (150 mg), hespéridine méthylchalcone (150 mg) (P. Fabre)

Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique : jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus.

Traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire ou liés à la crise hémorroïdaire.

Prise en charge de :

fragilités capillaires,

hémorroïdes,

insuffisances veinolymphatiques.

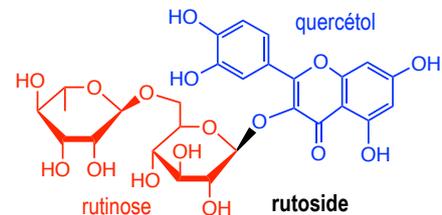
5-G-2- Les drogues à rutoside

rutoside = **rutine** : 3-*O*-rhamnoglucoside de quercétol = 3-*O*-rutosyl-quercétol.

Rutoside trihydraté : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2013:1795.

Déf. : 3-[[6-*O*-(6-Désoxy- α -*L*-mannopyranosyl)- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one trihydraté.

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).



Très répandu dans le règne végétal (55 monographies à Ph. Eur., 10^{ème} Éd.). Les drogues qui en sont très riches (→ extraction) sont :

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

5-G-2-b- Sophora, *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (ex *Sophora japonica* L.), Fabacées

Bouton floral de Sophora : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 07/2015:2427 corrigé 10.0. Déf. : Bouton floral entier, séché, de *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (syn. : *Sophora japonica* L.). *Teneur* : au minimum 20,0 % de **flavonoïdes totaux**, exprimés en rutoside (C₂₇H₃₀O₁₆ ; M_r 610,5) (drogue desséchée) ; au minimum 15,0 % de **rutoside** (C₂₇H₃₀O₁₆ ; M_r 610,5) (drogue desséchée).

Fleur de Sophora : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 07/2015:2639 corrigé 10.0. Déf. : Fleur épanouie, séchée, de *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (syn. : *Sophora japonica* L.). *Teneur* : au minimum 8,0 % de **flavonoïdes totaux**, exprimés en rutoside (C₂₇H₃₀O₁₆ ; M_r 610,5) (drogue desséchée) ; au minimum 6,0 % de **rutoside** (C₂₇H₃₀O₁₆ ; M_r 610,5) (drogue desséchée).

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

5-G-2-c- Eucalyptus, *Eucalyptus globulus* Labill., Myrtacées

Feuilles d'Eucalyptus : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 07/2014:1320, corr. 10.0. Déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, récoltée sur les rameaux plus âgés d'*Eucalyptus globulus* Labill. *Teneur* : au minimum 20 mL/kg d'huile essentielle dans la drogue entière (drogue anhydre) et au minimum 15 mL/kg d'huile essentielle dans la drogue coupée (drogue anhydre).

Arbre originaire d'Australie (support de nourriture du Koala !). Les jeunes feuilles renferment 10-15% rutoside.



Eucalyptus

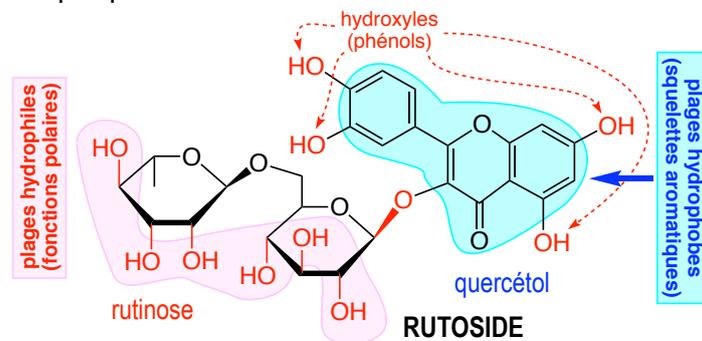
5-G-2-d- Sarrasin, *Fagopyrum esculentum* Moench (syn. : *F. tataricum* (L.) Gaertn., *Polygonum fagopyrum*), Polygonacées

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 07/2013:2184, corr. 10.0. Déf. : Parties aériennes entières ou fragmentées de *Fagopyrum esculentum* Moench, récoltées en début de floraison, avant la formation des

fruits, et immédiatement séchées. *Teneur* : au minimum 3 % de rutoside ($C_{27}H_{30}O_{16}$; M_r 611) (drogue desséchée).

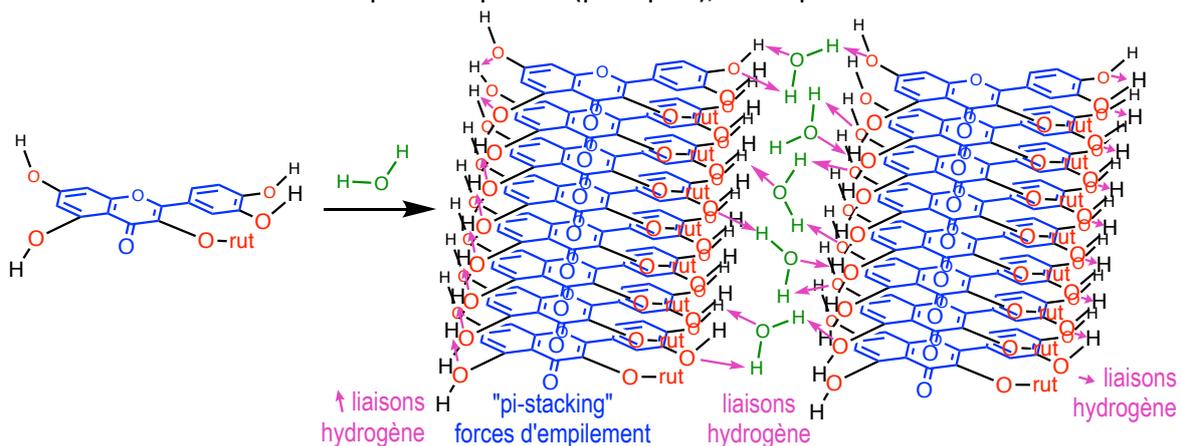
L'extraction du rutoside à partir de ces drogues est simple : peu soluble dans l'eau froide → eau bouillante et cristallisation par refroidissement. Purification par recristallisation après redissolution dans eau ou EtOH : voir cours VASAM, p. 28 + TP DFGSP2 → 5-8% rutoside (après extraction des pigments foliaires). Cette méthode d'extraction repose sur les propriétés amphiphiles qui découlent de la présence simultanée de 2 "plages" d'affinité opposée pour l'eau dans la molécule de cet hétéroside.

Ce caractère amphiphile est doublé de la capacité des plages hydrophobes aromatiques planes, à établir des interactions "d'empilement" plus fortes que les forces de solvation. La stabilité de l'édifice créé par l'empilement ("π-stacking") d'un grand nombre de noyaux quercétol, est renforcée par les multiples liaisons hydrogène que leurs groupes hydroxyles polaires (phénols) sont capables d'établir d'un squelette aromatique à l'autre, ce qui a pour effet, de maintenir les molécules d'eau en périphérie → absence de « solvation » :



Formule du rutoside montrant les 2 zones polaire et apolaire, responsables du caractère amphiphile de cette SAM

Ceci conduit à la formation d'agrégats qui peuvent atteindre des tailles élevées et qui sont inévitablement insolubles en phase aqueuse (précipité), à température ambiante :



Les liaisons de van der Waals favorisent l'empilement des noyaux aromatiques. Les agrégats formés sont stabilisés par les liaisons hydrogène en périphérie : le rutoside est insoluble dans l'eau à température ambiante

Lors de l'extraction, pour éviter la formation d'agrégats, et donc pour maintenir la SAM en solution, on peut recourir à l'usage de solvants alcooliques (MeOH, EtOH), ou encore, à l'eau (ou des mélanges hydroalcooliques) à une température proche de l'ébullition.

Emplois du rutoside :

Liste des médicaments contenant la SAM : **rutine** VIDAL - non listé
ESBERIVEN FORT cp enr (+ extrait de Mélilot) VELITEN cp enr

En association (avec **extr. sec de mélilot** + vit. C) : les manifestations fonctionnelles de l'**insuffisance veinolympatique** (jambes lourdes, douleurs, impatience du primodécubitus), le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la **fragilité capillaire**, le traitement des signes fonctionnels liés à la **crise hémorroïdaire**,

Plus largement utilisé sous forme de dérivés héli-synthétiques, plus hydrosolubles.

Dérivés hémisynthétiques du rutoside :

La rutine n'est pas suffisamment **hydrosoluble** pour être présentée en solution aqueuse buvable (ampoules). Contrairement à ce qu'on pourrait penser, c'est en préparant un dérivé triéthoxyéthyléther (= **troxérutine** ») donc, en « masquant » les groupements polaires (-OH) du squelette aromatique (phénols), qu'on résout facilement ce problème « galénique » :

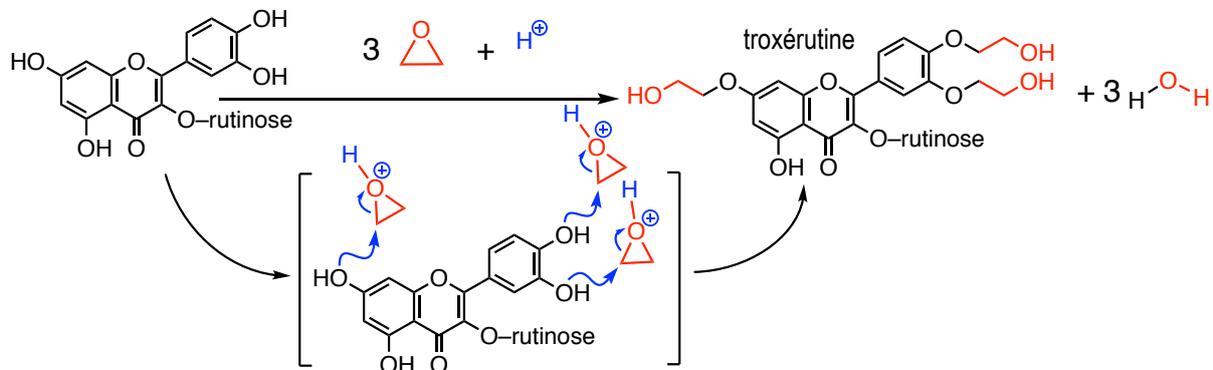
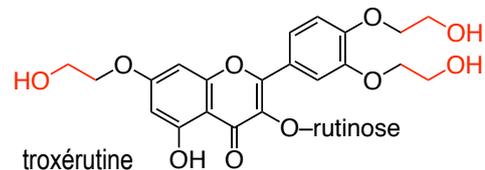


schéma de transformation du rutoside en triéthoxyéthyléther de rutine = troxérutine®

Troxérutine : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2017:2133, corrigé 10.0. Déf. : Mélange de dérivés O-hydroxyéthylés du rutoside contenant au minimum 80% de 2-[3,4-bis(2-hydroxyéthoxy)phényl]-3-[[6-O-(6-désoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-7-(2-hydroxyéthoxy)-4H-1-benzopyran-4-one (tris(hydroxyéthyl)rutine).

Teneur : 95,0% à 105,0% (substance desséchée).



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

Mécanisme d'action (Vidal 2020) :

La troxérutine est un **veinotonique** et un **vasculoprotecteur** : elle augmente le tonus veineux (études faites chez l'animal et chez l'homme).

Elle **réduit la perméabilité des capillaires** (cette propriété a été démontrée par différents modèles : irradiations, extravasation du dextran et des grosses molécules, stase capillaire, chez l'animal), ce qui se traduit par une diminution locale des œdèmes, et un effet sur l'agrégation des plaquettes et des hématies.

La troxérutine est également un **correcteur rhéologique** : à forte dose, elle modifie favorablement la déformabilité des hématies et diminue les microviscosités sanguine et plasmatisque (propriétés mises en évidence chez l'animal et chez l'homme).

Usages :

La troxérutine, seule ou en association au ginkgo biloba et à l'heptaminol (Ginkor Fort®), est utilisée dans la prise en charge des **hémorroïdes**, de l'**insuffisance veinolympatique**.

Liste des médicaments contenant la SAM : Troxérutine - non listé

GINKOR FORT gél ; troxérutine 300 mg, heptaminol chlorhydrate 300 mg, ginkgo biloba extrait standardisé 14 mg (Tonipharm)

RHEOFLUX 3500 mg pdre p sol buv sachet-dose, troxérutine (Niverpharm)

RHEOFLUX 3500 mg/7 ml sol buv ampoule; troxérutine (Niverpharm)

TROXERUTINE MYLAN 3,5g pdre p sol buv sachet-dose

VEINAMITOL 3500 mg pdre p sol buv, troxérutine (Negma)

VEINAMITOL 3500mg/7ml sol buv à diluer, troxérutine (Negma)

Indications :

- les manifestations fonctionnelles de l'[insuffisance veinolymphatique](#) (jambes lourdes, douleurs, impatience du primodécubitus),
- le [traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire](#),
- le traitement des signes fonctionnels liés à la [crise hémorroïdaire](#).

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

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

Arbre aux 40 écus, dioïque aux « graines » (gymnospermes : fruit nu !) malodorantes.

Feuille de *Ginkgo biloba* : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2011:1828, Corr. : 10.0 (31/08/2019). Déf. : Feuille séchée, entière ou fragmentée, de *Ginkgo biloba* L. **Teneur** : au minimum 0,5 % de flavonoïdes, exprimés en hétérosides flavonoïques (M_r 757) (drogue desséchée).

Sert à préparer un **extrait sec raffiné et quantifié de feuille de Ginkgo** (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 04/2008: 1827). Déf. : Extrait sec raffiné et quantifié produit à partir de Ginkgo (feuille de), 1828.



pied femelle

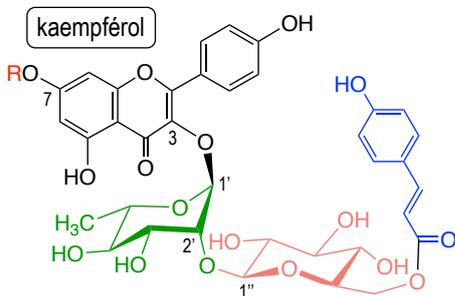
Ginkgo

feuilles = drogue

Teneurs : **flavonoïdes**, exprimés en hétérosides flavoniques (M_r 756,7) : **22,0 % à 27,0 %**, **bilobalide** : 2,6 % à 3,2 %, **ginkgolides A, B et C** : 2,8 % à 3,4 %, **acides ginkgoliques** : au maximum 5 ppm.

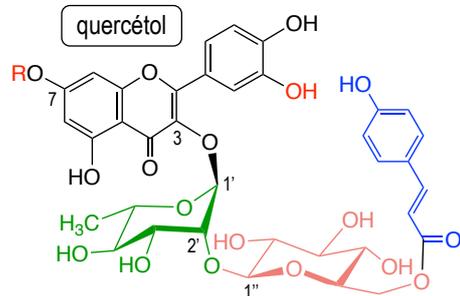
Soit au total, environ **24% de flavonoïdes** et **6% de terpénoïdes** (sesqui- et di-terpènes).

Des **flavonoïdes** (vrais) :



R=H : p-coumaroyl-glucorhamnoside de kaempférol

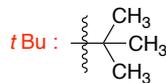
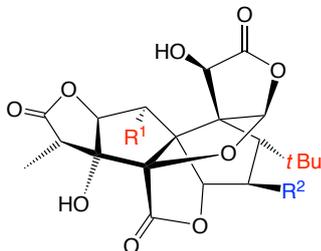
R=Glc : p-coumaroyl-glucorhamnoside de kaempférol-glucoside



: p-coumaroyl-glucorhamnoside de quercétol

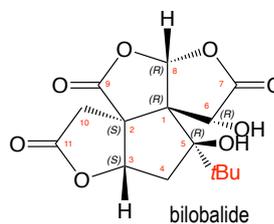
: p-coumaroyl-glucorhamnoside de quercétol-glucoside

Des **diterpènes** (ginkgolides) :



R ¹	R ²	
H	H	: ginkgolide A
OH	H	: ginkgolide B
OH	OH	: ginkgolide C
H	OH	: ginkgolide J

des **sesquiterpènes** (bilobalide) :



bilobalide

et une toxine :



Mécanisme d'action (Vidal)

L'extrait de *Ginkgo biloba* exerce une activité **vasorégulatrice** sur l'ensemble de l'arbre vasculaire : artères, capillaires, veines. Cette activité est dose-dépendante et varie selon la nature, le calibre et l'origine tissulaire du vaisseau, mais aussi en fonction du tonus basal et de l'état de la paroi. L'extrait de *Ginkgo biloba* **s'oppose au spasme artériel**, exerce une action **vasodilatatrice** sur les artérioles et **vasoconstrictrice** sur les veines.

Emplois :

l'extrait titré sec de feuille de *Ginkgo biloba*, seul, pour tous, sauf Ginkor fort®, associé avec **Troxérutine** + **heptaminol**



Liste des médicaments contenant la SAM : *Ginkgo biloba* - non listé

GINKGO ARROW CONSEIL 40 mg cp pellic, ginkgo biloba extrait sec de feuille (Arrow Génériques)
GINKGO BIOGARAN 40 mg cp pellic, ginkgo biloba extrait sec de feuille (Top Pharm)
GINKGO EG LABO CONSEIL 40 mg cp pellic, ginkgo biloba extrait sec de feuille (EG Labo)
GINKGO ZENTIVA 40 mg cp pellic, ginkgo biloba extrait sec de feuille (Zentiva France)
GINKOGINK sol buv, ginkgo biloba extrait sec de feuille (Ipsen Consumer Healthcare)

GINKOR FORT gél, troxérutine 300mg ; heptaminol chlorhydrate 300mg ; ginkgo biloba extrait (titré à 24 % d'hétérosides de Ginkgo et 6 % de Ginkgolides-bilobaïde) **14 mg**
TANAKAN 40 mg cp enr, ginkgo biloba extrait sec de feuille (Ipsen Consumer Healthcare)
TANAKAN 40 mg/ml sol buv, ginkgo biloba extrait sec de feuille (Ipsen Consumer Healthcare)
VITALOGINK 40 mg cp pellic, ginkgo biloba extrait sec de feuille (Mylan)

Indications (Vidal) :

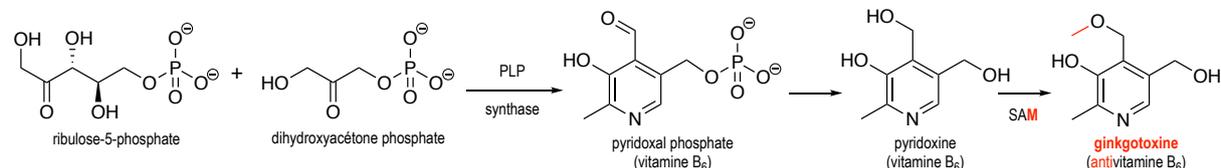
Traitement symptomatique des **troubles cognitifs du sujet âgé**, à l'exception des patients atteints de démence confirmée, de maladie de Parkinson, de troubles cognitifs iatrogènes ou secondaires à une dépression ou à des désordres métaboliques.

Le **GINKOR FORT** (associé à l'heptaminol et à la troxérutine), dans la prise en charge de :

- des symptômes en rapport avec une **insuffisance veino-lymphatique** (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus...).
- signes fonctionnels liés à la **crise hémorroïdaire**.

Ginggotoxine : 4'-O-Me-pyridoxine présente dans les feuilles, mais surtout dans les « amandes » des fruits, consommées au Japon, notamment. Inhibe la glutamate décarboxylase dont la vit B6 est le cofacteur (→ GABA n'est plus synthétisé). Nombreux cas d'**intoxication** : convulsions aiguës (crises cloniques généralisées d'environ 30 secondes chacune), vomissements, vertiges, diarrhée et tremblements des membres supérieurs, soignées par administration orale de phosphate de pyridoxal = vit. B6¹.

La cuisson des « noix » détruit cette toxine...



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



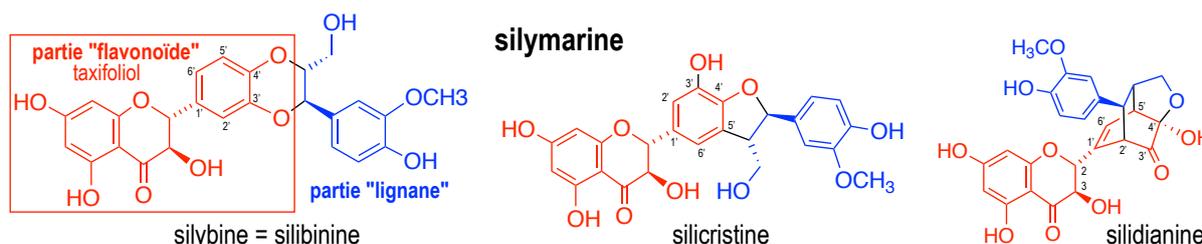
Chardon-Marie (capitule)



Chardon-Marie (graines, avec pappus)

Drogue = **akène**.

¹ Kosaki, Y., Naito, H., Nojima, T. and Nakao, A., *Epileptic Seizure from Ginkgo Nut Intoxication in an Adult*. Case Rep Emerg Med, **2020**: p. 5072954.



Chardon-Marie : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2014:1860, corrigé 10.0**. Déf. : Fruit mûr, dépourvu de pappus (aigrette), de *Silybum marianum* L. Gaertn. Teneur : au minimum 1,5 % de **silymarine**, exprimée en **silibinine** (C₂₅H₂₂O₁₀ ; Mr 482,4) (drogue desséchée).

La silybine (= silibinine) est le composé majoritaire de la **silymarine** (extrait spécifique des « flavanolignanes » de la graine).

Extrait sec purifié et titré de Chardon-Marie : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2019:2071**. Déf. : Extrait sec purifié et titré produit à partir de Chardon marie (1860).

Teneur : 90% à 110% de la teneur nominale en **silymarine**, exprimée en **silibinine** (C₂₅H₂₂O₁₀ ; Mr 482,4), indiquée sur l'étiquette. La teneur nominale en **silymarine** est comprise entre 30% m/m et 65% m/m (extrait anhydre).

La teneur en **silymarine** se décompose comme suit :

–somme des teneurs en **silicristine** et en **silidianine** (chacune C₂₅H₂₂O₁₀ ; Mr 482,4) : 20% à 45% de la teneur en **silymarine** totale,

–somme des teneurs en **silibinine A** et en **silibinine B** (chacune C₂₅H₂₂O₁₀ ; Mr 482,4) : 40% à 65% de la teneur en **silymarine** totale,

–somme des teneurs en **isosilibinine A** et en **isosilibinine B** (chacune C₂₅H₂₂O₁₀ ; Mr 482,4) : 10% à 20% de la teneur en **silymarine** totale.

Liste des médicaments contenant la SAM : Chardon-Marie (hépatotrope) - non listé
ARKOGELULES CHARDON MARIE gél **LEGALON** 70 mg cp enrobé

Indications : troubles fonctionnels digestifs, observés au cours des hépatopathies.

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

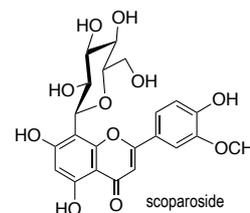
Indications

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

La silibinine limite le transport intra-hépatocytaire d'amatoxines et réduit l'absorption et l'action de la toxine (dose létale minimale = à 0,1 mg/kg, soit 7 mg de toxine chez l'adulte), stimule l'ARN-polymérase II (augmente synthèse protéique hépatique) et aurait une action anti-radicalaire.

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

Scoparoside (= C-glucoside ; voir p. 45, « drogues à alcaloïdes quinolizidiniques »).

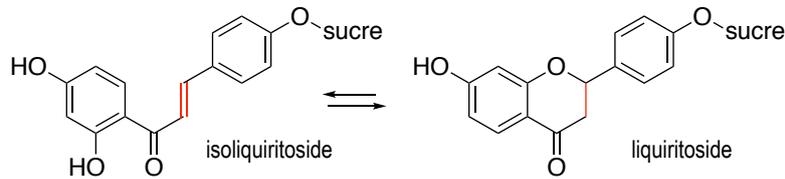


5-G-3-d- Réglisse, *Glycyrrhiza glabra*, Fabacées

Drogue = racine+stolons. Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2012:0277, corrigé 10.0**.

Déf. : Racine et stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non, de *Glycyrrhiza glabra* L.

et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Teneur : au minimum 4,0 % d'acide 18 β -glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823) (drogue desséchée).



(voir aussi "Drogues à saponosides triterpéniques", page 298).

Liste des médicaments contenant la SAM: Réglisse - non listé

REGLISSE SAMBUCUS BOIRON pâte à sucer

Médicament homéopathe traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la **toux rauque** et de l'**enrouement**.

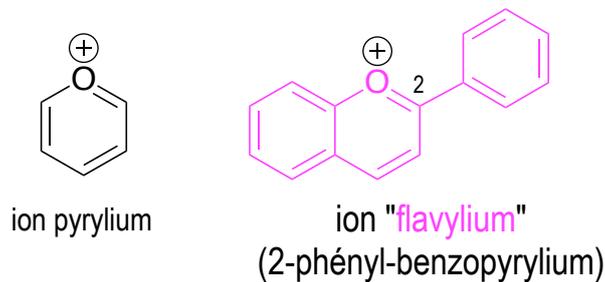
6- Drogues à Anthocyanes - Généralités

6-A- Généralités

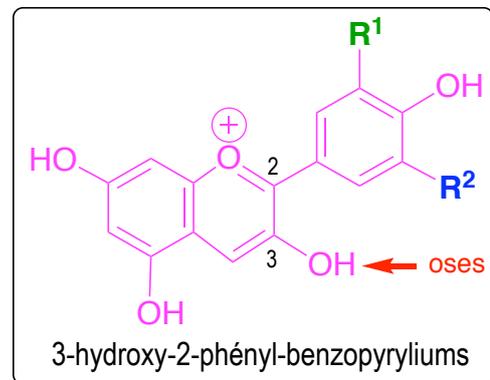
- définition : hétérosides colorés ; rôle : favorisent la pollinisation entomophile.
- état naturel : très répandus chez les végétaux =
 - fleurs (mauves, violette, géranium, ...),
 - fruits (cassis, myrtilles, raisin noir, ...),
 - feuilles (vigne, cacaoyer, ...),
 - graines (cacaoyer, arachide, ...).

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

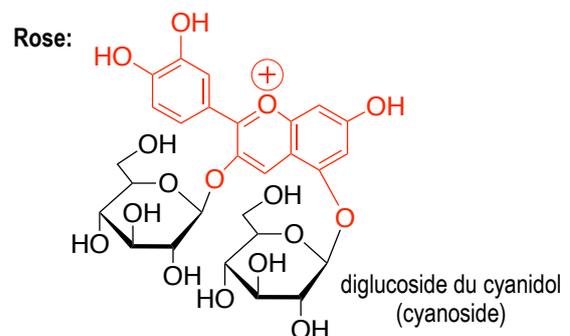
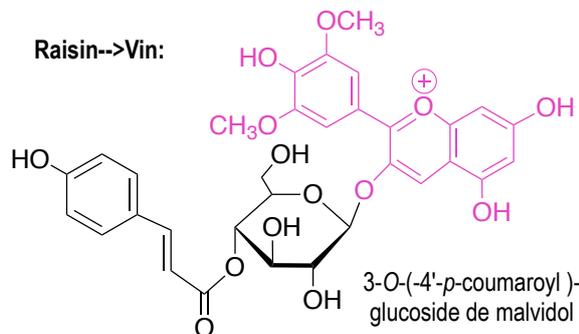
- génines = noyau **flavylium** (2-phénylbenzopyrylium) :



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



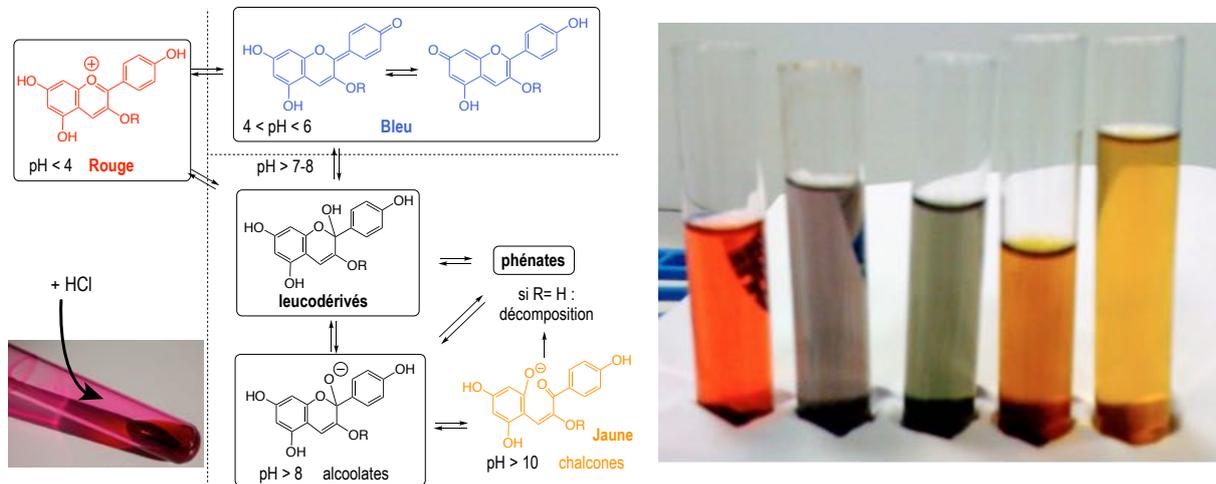
- 3-O-hétérosides : Glc, Xyl, Rha, Gal ou biose ou triose
 ex :



6-C- Caractères physicochimiques

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

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



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

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

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

spectres UV : aussi spécifiques que pour les flavonoïdes ;

dosage : spectrophotométrique, détection dans le visible.

6-D- Biogenèse

Voir p. 144 et généralités sur le noyau flavylum p. 180.

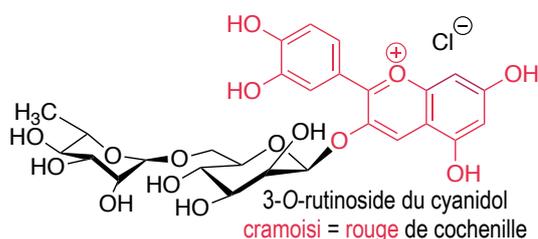
6-E- Propriétés physiologiques et emplois

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

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

6- Drogues à Anthocyanes - Monographies

6-F-1- Cassis, *Ribes nigrum* L., Saxifragacées
Médicament de phytothérapie,
traditionnellement utilisé : dans le traitement
symptomatique des **manifestations articulaires
douloureuses mineures**, pour faciliter les
fonctions d'**élimination rénales et digestives**.



Médicaments contenant la SAM : Cassis - non listé

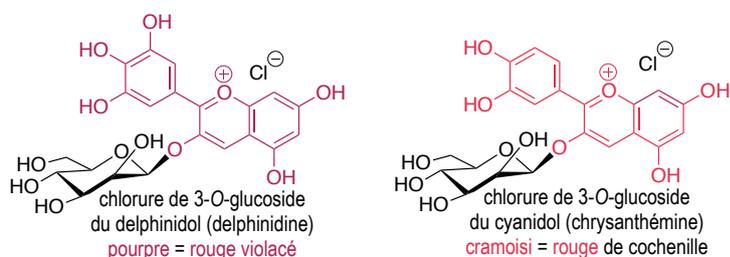
SANTANE O1 mélange plantes p tisane minceur; orthosiphon tige et feuille; frêne feuille; cassis feuille; thé vert; menthe poivrée feuille (lphym)
SANTANE O1 tis en vrac minceur; cassis feuille; callune vulgaire fleur; romarin feuille; reine des prés sommité fleurie; menthe poivrée feuille (lphym)

6-F-2- Myrtille (Airelle), *Vaccinium myrtillus* L., Ericacées
Myrtille (fruit frais de) : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2019:1602, 9.6**. Déf. : Fruit mûr, frais ou congelé, de *Vaccinium myrtillus* L. *Teneur* : au minimum 0,30 % d'anthocyanosides, exprimés en chlorure de **cyanidine 3-O-glucoside (chrysanthémine, C₂₁H₂₁ClO₁₁ ; M_r 484,8)** (drogue desséchée).

Myrtille (fruit sec de) : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2019:1588, 9.6**. Déf. : Fruit mûr séché de *Vaccinium myrtillus* L. *Teneur* : au minimum 1,0 % de tanins, exprimés en **pyrogallol (C₆H₆O₃ ; M_r 126,1)** (drogue desséchée).

Extrait sec purifié et titré de fruit frais de Myrtille : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **04/2019:2394, 9.7**. Déf. : Extrait sec purifié et titré produit à partir de fruit frais de myrtille (1602). *Teneur* : 32,4 % à 39,6 % d'anthocyanines, exprimées en chlorure de **cyanidine 3-O-glucoside [chrysanthémine (C₂₁H₂₁ClO₁₁ ; M_r 484,4)]** (extrait desséché).

Composition chimique :



Myrtille (fruits cong.)

Emplois :

Liste des médicaments contenant la SAM : Myrtille - non listé

DIFRAREL 100 mg cp enr ; myrtille extrait anthocyanosidique ; bêta-carotène (Biocodex)

Traitement d'appoint :

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

DIFRAREL E cp enr ; myrtille extrait anthocyanosidique ; alpha-tocophérol acétate (Leurquin Mediolanum)

Traitement d'appoint :

- des **troubles de la vision mésopique et scotopique** (du grec skotos, obscurité) = **héméralopie** (défaut de vision crépusculaire), myopie.

7- Drogues à tanins condensés et saponifiables

7-A- Généralités - définitions

Depuis l'antiquité on utilise les plantes « à tanins » (chêne, châtaignier, myrobalan, ...), pour « taner » la peau, riche en protéines (dégradables), en cuir (imputrescible). Littéralement, les tanins sont des substances « tanantes », c.à.d. capables de précipiter les macromolécules (protéines, particulièrement) de leurs solutions, par formation de complexes (interactions hydrophobes entre les résidus proline et les noyaux aromatiques, notamment), et donc, d'agrégats insolubles.

7-B- Etat naturel

Les tanins **saponifiables** : dans pratiquement toutes les **Angiospermes**; les tanins **condensés** sont plus ubiquitaires (Ptérydophytes, Gymnospermes et Angiospermes). Certaines familles en sont particulièrement riches **Ericacées, Fagacées, Fabacées, Rubiacées, Hamamélidacées, Anacardiacees**.

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



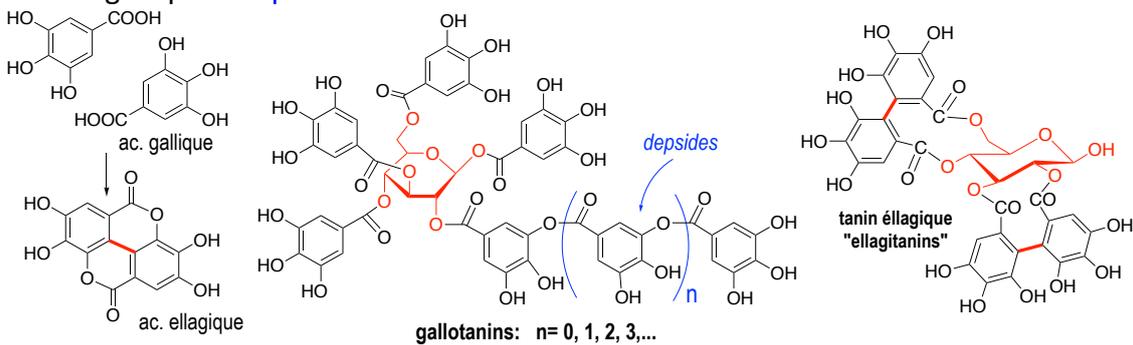
fèves de colatier (Kola, Malvacées, ex Sterculiacées)

7-C- Structure chimique et nomenclature des tanins

Il en existe 2 groupes distincts par la nature des polyphénols élémentaires qui sont « polymérisés » mais aussi par leur modes de liaisons entre eux : Les polyesters gallique ou ellagique du glucose sont de esters (tanins **saponifiables**), tandis que les oligomères et polymères de flavanols, reliés par des liaisons carbone-carbone (tanins **condensés**), sont hydrolysables en milieu acide, mais ne sont pas saponifiables.

7-C-1 tanins hydrolysables

Ce sont des « polymères », qui ont pour « cœur » un **glucose** polyestérifié par des acides gallique et/ou ellagique. Ils contiennent parfois de longues chaînes d'esters d'acide gallique par l'acide gallique = **depsides**. Leur PM oscille entre 900 et 5000 uma.

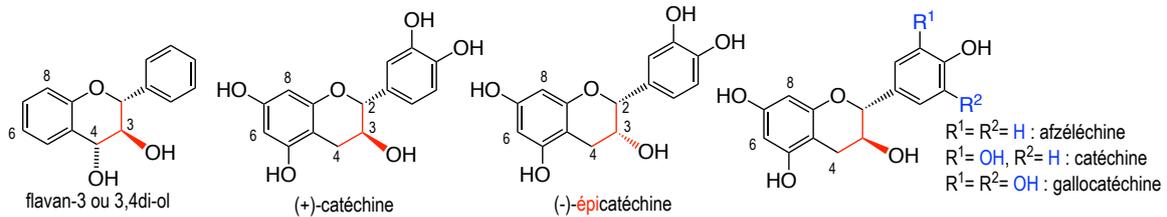


tanins gallique et ellagique = glucosylesters des acides gallique et ellagique

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

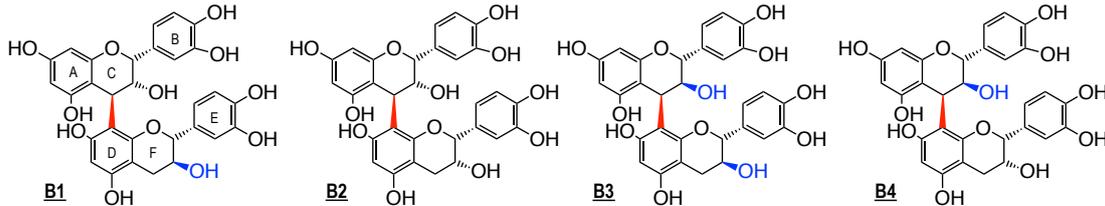
Ce sont des polymères flavanoliques, constitués d'unités de **flavan-3-ols** (PM = 290), liées entre elles par des liaisons carbone-carbone le plus souvent C₄-C₈ ou C₄-C₆. Leur poids moléculaire varie en fonction du nombre de résidus qui peut atteindre, voire dépasser, 100. Le couplage a lieu entre le C₄ électrophile d'un résidu flavanyle, issue d'un flavan-4-ol ou d'un

flavan-3,4-di-ol, et le C₈, plus rarement le C₆, nucléophile, d'une autre unité, généralement un flavan-3-ol, tel la catéchine ou l'épicatéchine :

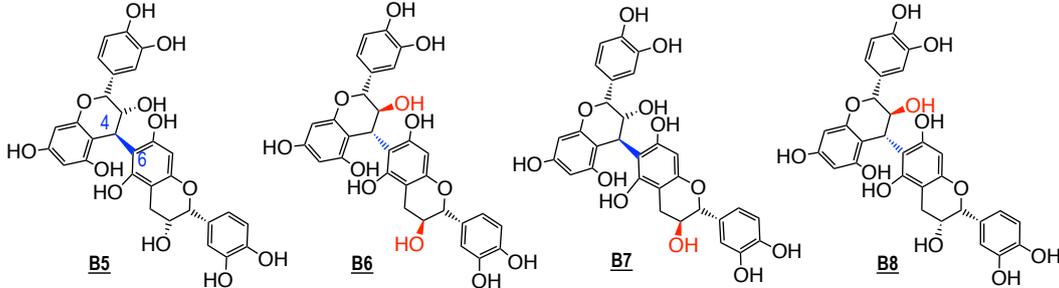


Les flavan-3-ols monomères

Les principaux dimères :



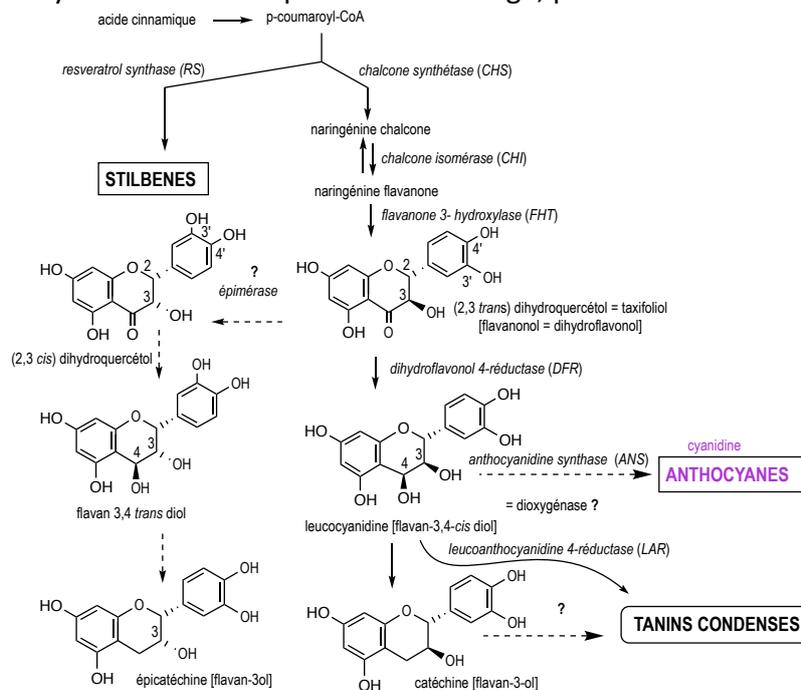
Procyanidines dimères à liaison C4-C8 issues de la (+)-catéchine et la (-)-épicatéchine



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

7-D- Biogenèse

Voir origine des noyaux « flavonoïdiques » au sens large, p. 144.



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

7-E- Caractères physicochimiques

Les polyphénols sont tous des composés plutôt polaires à cause de leurs nombreuses fonctions phénoliques (donc hydrophiles) mais leurs noyaux aromatiques sont à l'origine d'une faible affinité pour l'eau et leur confèrent même, une certaine « lipophilie ». De propriété mixte, les polyphénols sont donc "amphiphiles".

Extraction - purification :

Ainsi, les mélanges "eau + alcool" ou "eau + acétone" sont-ils de meilleurs solvants que l'eau seule ou l'éthanol ou l'acétone seuls, pour obtenir de tels extraits. Après concentration par évaporation du solvant organique sous pression réduite, on peut procéder à une extraction de l'eau par l'acétate d'éthyle pour conduire après séchage sur sulfate de sodium, à un extrait sec (précautions à prendre avec la lumière, l'air et la température $\leq 40^\circ\text{C}$).

La purification s'effectue par divers procédés chromatographiques. L'exclusion sur gel est efficace mais l'ordre d'éluion ne respecte en rien la taille des molécules. La CLHP en phase inverse (C_{18}) donne de bons résultats sur les formes les moins polymérisées, mais les tanins de masse élevée sont souvent fortement retenus (colmatent les colonnes). Le procédé le plus performant repose sur la **chromatographie de partage centrifuge** (CPC) avec des mélanges quaternaires, car elle ne met en jeu que des phases liquides (taux de récupération = 100%).

Caractérisation des tanins :

Les polyphénols (tanins au sens large = saponifiables et condensés, notamment, flavonoïdes au sens strict, ...), ont la capacité de former des chélates colorés avec les sels de métaux lourds.

FeCl₃ : après ajout de perchlorure de fer à l'extrait de la drogue analysée, la présence de tanins condensés est mise en évidence par l'apparition d'une **coloration** ou d'un **précipité noir verdâtre (vert olive)**, et celle des saponifiables, par une coloration **bleu-noir intense**.



Stiasny : Le réactif de Stiasny (HCHO / HCl, à chaud) permet de distinguer les tanins condensés, des tanins saponifiables :

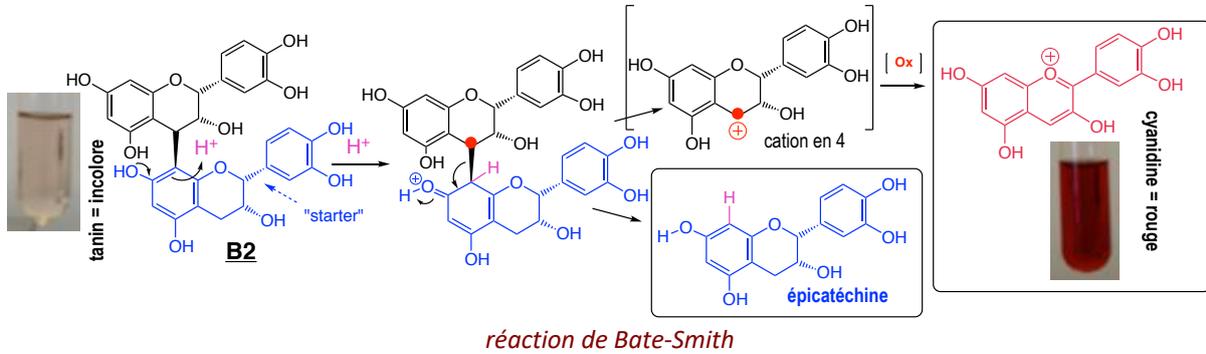
En effet, à chaud, en milieu acide et en présence de formol, les tanins condensés tendent à polymériser et former des macromolécules de haut poids moléculaires qui précipitent. Si aucun précipité n'apparaît, alors que la coloration au FeCl₃ est positive, la drogue ne renferme que des **tanins saponifiables**. L'apparition d'un **précipité** signe la présence de **tanins condensés**.

Dans ce dernier cas, on peut confirmer, dans un second temps, la présence concomitante ou non, de **tanins saponifiables**. Pour cela, il suffit de :

- **filtrer** la solution après traitement par le réactif de Stiasny ;
- **neutraliser** le filtrat par ajout d'**acétate de sodium**, avant de réaliser à nouveau le test au **chlorure de fer** :
 - si **plus** de précipité noir : la poudre ne renferme que des tanins **condensés**.
 - si précipité **noir** : tanins condensés + tanins saponifiables.

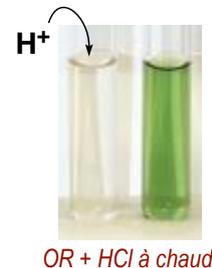
Bate-Smith : cette réaction colorée est spécifique des **tanins condensés**. Les liaisons « interflavoniques » des dimères et oligomères flavanoliques sont rompues en milieu acide minéral à chaud (butanol chlorhydrique). Le « starter » (unité inférieure ou terminale), ici

l'épicatéchine, est libérée par cette hydrolyse, tandis que « l'élongateur » (unité(s) supérieure(s)) forme(nt) un carbocation « • » réactif (très bon électrophile), qui peut additionner des nucléophiles naturellement présents ou ajoutés (noyaux phloroglucinoliques, thiols = α TT, ...), ou s'oxyder en présence d'oxygène de l'air, comme c'est le cas dans la réaction de Bate-Smith \rightarrow anthocyanes :



Dans le cas des tanins catéchiques, ils libèrent du cyanidol, d'où le nom d'Oligomères Pro(antho)Cyanidoliques (= OPC) qui leur est donné

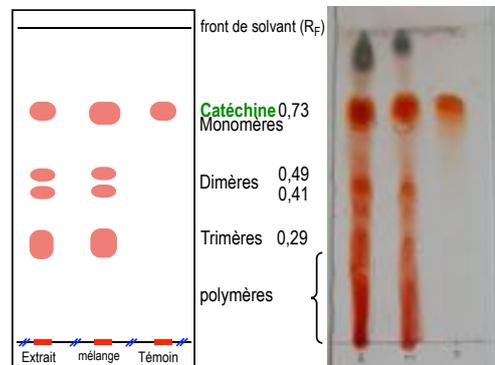
Note : Dans les mêmes conditions, les oligomères de resvératrol (OR) telle l'épsilon-viniférine, donnent une coloration vert anis (la nature du chromophore n'est pas décrite) :



KIO₃ : L'iodate de potassium donne des réactions colorées caractéristiques, rose avec les tanins galliques, et orange avec l'acide gallique libre.

HNO₂ / AcOH : colore en rose \rightarrow pourpre \rightarrow bleu les tanins galliques.

Analyse en ccm : les chromatogrammes sont obtenus sur cellulose ou silice, élués par des mélanges ternaires polaires (CHCl₃:MeOH:AcOH ou, "BAW" = BuOH:AcOH:Water), la révélation a lieu par la vanilline ou l'anisaldéhyde sulfurique (\rightarrow colore en rouge les tanins condensés).



CCM des OPC de pépin de raisin (rév. : anisaldéhyde)

7-F- Dosage

Méthode à la « poudre de peau » ;

Méthode de Folin Ciocalteu (complexe d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique réduit par les phénols en oxydes bleu-violet dosés au spectrophotomètre à 760 nm et CLHP-UV/Vis (voir p. 155).

7-G- Propriétés physiologiques et emplois

Voir généralités, p. 145 et monographies p. suivantes.

7- Drogues à tanins saponifiables et condensés - Monographies

7-H-1- Drogues à tanins saponifiables

Voir structures des tanins galliques et « ellagiques », p. 197.

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

La galle du chêne, due à une réaction foliaire à la piqûre du *Cynips gallae tinctoria*, peut renfermer jusqu'à 70% de depsides de tanins saponifiables. Fournit le « tanin officinal » (ou acide tanique) : tanin « à l'éther », du fait de son mode d'extraction (mélange éthéro-alcoolique saturé en eau).

Emplois : Astringent (voie externe) et hémostatique.

Chêne (écorces de) : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2008:1887, corrigé 10.0**. Déf. : Ecorce séchée et coupée des rejets et des jeunes branches fraîches de *Quercus robur* L., *Q. petraea* (Matt.) Liebl. et de *Q. pubescens* Willd. *Teneur* : au minimum 3,0 % de tanins, exprimés en pyrogallol (C₆H₆O₃ ; M_r 126,1) (drogue desséchée).

Renferment jusqu'à 3% de tanins saponifiables complexes (flavano-ellagitanins) en mélange avec des OPC et les monomères catéchiques galloylés.

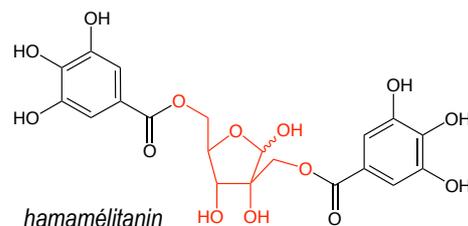
Emplois : peaux inflammatoires (voie externe) et antidiarrhéique (voie interne).

7-H-1-B- Hamamélis, *Hamamelis virginiana* L., *Hamamélidacées*

Hamamélis (feuille d') : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2011:0909, corrigé 6.0**. Déf. : Feuille séchée, entière ou fragmentée, d'*Hamamelis virginiana* L. *Teneur* : au minimum 3 % de tanins, exprimés en pyrogallol (C₆H₆O₃ ; M_r 126,1) (drogue desséchée).



Hamamelis (rameau feuillu)



hamamélitanin

Emplois :

Liste des médicaments contenant la SAM : *Hamamelis virginiana* - **non listé**

ÆSCULUS COMPOSÉ cp
ÆSCULUS COMPOSÉ glé
ÆSCULUS COMPOSÉ sol buv
ÆSCULUS COMPOSÉ supp
AVENOC supp
CLIMAXOL sol buv
HAMAMELIS COMPOSÉ cp
HAMAMELIS COMPOSÉ glé
HEC pom p appl cut/nasal

HISTOFUINE P sol buv
HOMEOTONYL glé
INOTYOL pom
JOUVENCE de l'ABBÉ SOURY cp pellic
JOUVENCE de l'ABBÉ SOURY gel p appl loc
JOUVENCE de l'ABBÉ SOURY sol buv
L28 sol buv
PHYTOMELIS sol buv
SÉPIA COMPOSÉ glé

Traditionnellement utilisé :

- dans les manifestations subjectives de l'**insuffisance veineuse** telles que jambes lourdes,
- dans la **symptomatologie hémorroïdaire**,
- **fragilité des petits vaisseaux**.

Lavage oculaire en cas d'irritation conjonctivale.

7-H-1-C- Salicaire, *Lythrum salicaria*, *Lythracées*

Salicaire : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **04/2013:1537, corrigé 10.0**. Déf. : Sommité fleurie séchée, entière ou coupée, de *Lythrum salicaria* L. **Teneur** : au minimum 5,0% de tanins, exprimés en pyrogallol (C₆H₆O₃ ; M_r 126,1) (drogue desséchée).

Tanins (vescalagine) + acides-phénols.

Médicaments contenant la SAM : Salicaire (Antidiarrhéique) - **non listé**
ELUSANES SALICAIRE gél (extrait sec de la sommité fleurie)
SALICAIRINE sol buv. (extrait fluide hydro-alcoolique)

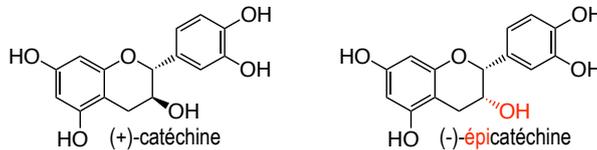
Utilisé traditionnellement comme traitement symptomatique des **diarrhées** > 12 ans.

Le traitement ne dispense pas d'une réhydratation si elle est nécessaire (*per os* ou IV), adaptées à l'intensité de la diarrhée, à l'âge et au terrain du sujet.



Salicaire (plante)

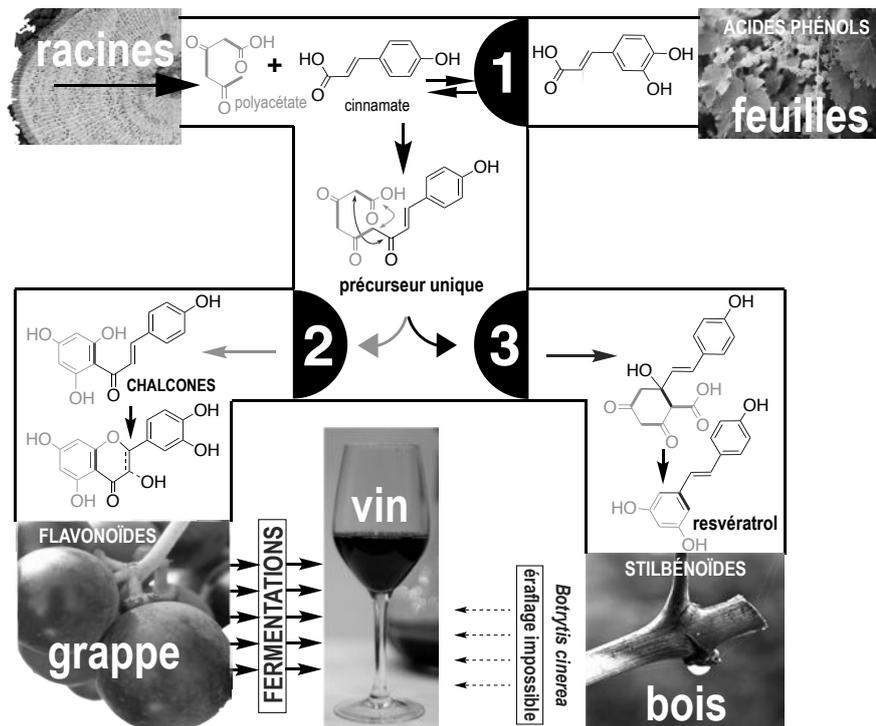
7-H-2- Drogues à tanins condensés

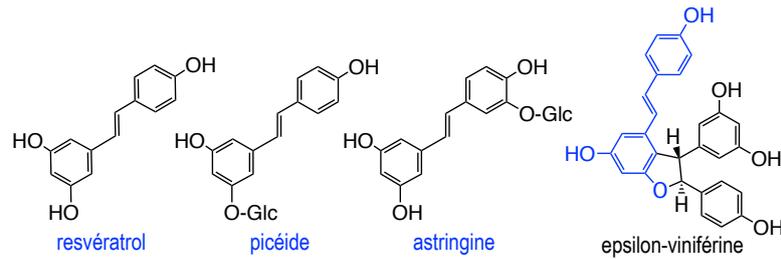


7-H-2-A- Vigne, *Vitis vinifera* L., Vitacées (pépins, marcs, vin, rafles)



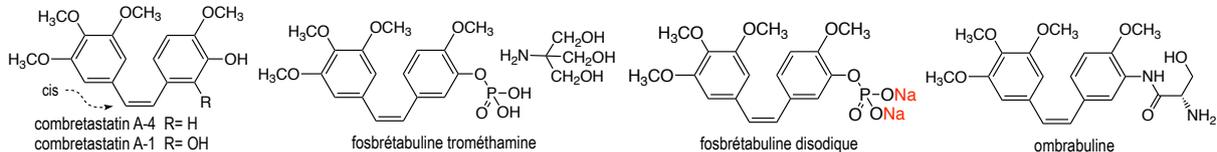
Dans les pépins : des monomères et tanins catéchiques (les plus abondants ± 1,3%, OPC = Oligomères Pro-anthoCyani-doliques, (voir p. 197). Les marcs de raisin noirs renferment en outre, des anthocyanosides (0,5%). Les sarments et rafles se caractérisent par du resvératrol et ses oligomères (OR ; ± 1,2%) :





Resvératrol : LA substance phare de ces dernières années, dans tous les domaines : renforce l'action des sirtuines (déacétylases/NAD⁺ dépendantes, nucléaire et mitochondriales, ayant un impact fort sur le rythme des divisions cellulaires en lien avec l'énergie disponible (ATP, NADH,H⁺, NADPH,H⁺) et donc, sur la « longévité » et contre le vieillissement (voir p. 154).

Dérivés du resvératrol : un dérivé **3,4',5-triméthoxystilbène** est en étude clinique (USA), phase II, contre le **cancer du côlon**... (voir aussi, **Actifs « à venir », antimitotiques** et « **antiangiogéniques** », cours des médicaments du cancer : **Combretum caffrum**, Combrétacées (Cape bush-willow) → **combrétastatines** (stilbénoides).



Poisons du fuseau mitotique mais aussi actifs sur « l'environnement » de la tumeur : **anti-
néoangiogénèse**. **Fosbrétabuline** (DCI) **trométhamine** et **disodique** + **ombrabuline** (DCI)
Hydrosolubles → prodrogues de la **combrétastatine A-4**.

La **fosbrétabuline trométhamine** : statut de médicament orphelin pour certains **cancers**

- de l'**ovaire** (en rechute ou résistant aux dérivés du platine),
- **glioblastome**, du **foie**, de l'**estomac**,
- des **tumeurs neuroendocrines**, **gastrointestinales** et **pancréatiques**.

Le **diphosphate de combrétastatine A-1**, désigné médicament orphelin (nom de code OXi4503) par Comité de l'EMA (2016) → **leucémie aiguë myéloblastique** ; **syndrome myélodysplasique** (suite agents alkylants !).

L'**ombrabuline** (**amino-déoxy-combrétastatine A-4** (non naturelle), est également évaluée dans le **sarcome des tissus mous** (statut de **médicament orphelin**).

L'epsilon-viniférine : le plus puissant **inhibiteur de la tyrosinase** (ses 2 fonctions "oxydases").

Médicaments contenant la SAM : **Vigne** - non listé

ANTISTAX 360 mg cp enr; vigne rouge feuille extrait sec aqueux; Boehringer Ingelheim France

ELUSANES Vigne rouge géli; vigne rouge extrait sec; Pierre Fabre Médicament

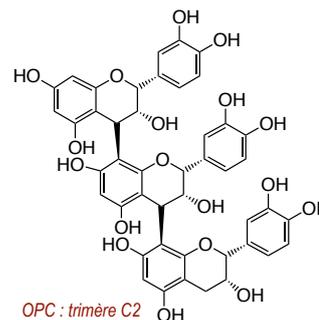
Vigne rouge= Médicament à base de plantes, traditionnellement utilisé dans le traitement de l'**insuffisance veineuse chronique** caractérisée par un gonflement des jambes, des varices, une sensation de lourdeur, une douleur, de la fatigue, des démangeaisons, une tension et des crampes aux mollets.

Médicaments contenant la SAM : OPC de pépins de raisin - non listé

ENDOTELON 150 mg cp enr gastrorésis (Cheplapharm France)

Traitement des manifestations fonctionnelles de l'**insuffisance veinolympatique** (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus).

Traitement du **lymphœdème du membre supérieur** après traitement radiochirurgical du cancer du sein : en complément des méthodes physiques et surtout de la contention élastique adaptée ; utilisé seul, chez les patientes ne pouvant bénéficier du traitement physique qui est le traitement princeps du lymphœdème.



7-H-2-C- Aubépine, *Crataegus monogyna*, Jacq., *C. laevigata* (Poir.) DC, Rosacées

Arbuste épineux encore appelé "cenellier" ou "épine blanche".

Drogues = "baies" (= cenelles) + Feuille et fleur



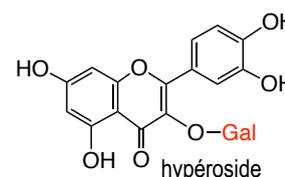
Aubépine (en fleurs)



Aubépine (rameau + fruits)

Baies d'aubépine (Pharm. Eur., **10^{ème} éd., 04/2013:1220 corrigé 10.0**) ; Déf. : Pseudo-fruit séché de *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) ou de *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (synonyme : *Crataegus oxyacantha* L.) ou de leurs hybrides, ou mélange de ces pseudo-fruits. *Teneur* : au minimum 0,06% de procyanidines, exprimées en chlorure de cyanidine (C₁₅H₁₁ClO₆ ; M_r 322,7) (drogue desséchée).

Feuille et fleur d'aubépine : Pharm. Eur., **10^{ème} éd., 01/2010:1432 corrigé 10.0** ; Déf. : Rameaux florifères séchés, entiers ou coupés de *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.), *C. laevigata* (Poir.) DC. (syn. : *C. oxyacanthoides* Thuill. ; *C. oxyacantha* auct.) ou de leurs hybrides, ou plus rarement d'autres espèces européennes de *Crataegus* comme *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst. et Kit. et *C. azarolus* L. *Teneur* : au minimum 1,5% de flavonoïdes totaux, exprimés en hypéroside (C₂₁H₂₀O₁₂ ; M_r 464,4) (drogue desséchée).



Extrait fluide quantifié de feuille et fleur d'Aubépine : Pharm. Eur., **10^{ème} éd., 01/2008:1864** ; Déf. : Extrait fluide quantifié produit à partir de feuille et fleur d'aubépine (1432).

Teneur : 0,8 pour cent à 3,0 pour cent de flavonoïdes, exprimés en hypéroside (C₂₁H₂₀O₁₂ ; M_r 464,4).

Extrait sec de feuille et fleur d'Aubépine : Pharm. Eur., **10^{ème} éd., 01/2010:1865** ; Déf. : Extrait sec produit à partir de feuille et fleur d'aubépine (1432).

Teneur :

- pour les extraits aqueux : au minimum 2,5 pour cent de flavonoïdes totaux, exprimés en hypéroside (C₂₁H₂₀O₁₂ ; M_r 464,4) (extrait desséché) ;
- pour les extraits hydroalcooliques : au minimum 6,0 pour cent de flavonoïdes totaux, exprimés en hypéroside (C₂₁H₂₀O₁₂ ; M_r 464,4) (extrait desséché).

Liste des médicaments contenant la SAM : Aubépine - non listé

ARKOGELULES Aubépine gél ; aubépine sommité fleurie (Arkopharma)
BIOCARDE sol buv ; agripaume partie aérienne teinture; avoine partie aérienne fleurie extrait fluide hydroalcoolique; aubépine sommité fleurie et fruit extrait fluide hydroalcoolique; mélisse partie aérienne fleurie extrait fluide hydroalcoolique; passiflore partie aérienne teinture; valériane racine teinture (Lehning)
CARDIOCALIM cp enr ; aubépine extrait sec (Pharmastra)
ELUSANES gél Aubépine ; aubépine sommité fleurie extrait sec (Pierre Fabre Médicament)
ELUSANES gél Natudor ; aubépine sommité fleurie extrait sec hydroalcoolique; passiflore partie aérienne extrait sec hydroalcoolique (Pierre Fabre Médicament)
EUPHYTOSE cp enr ; ballote extrait sec; valériane extrait sec hydroalcoolique; aubépine extrait sec aqueux; passiflore extrait sec hydroalcoolique (Bayer Healthcare SAS) (Biocodex)
OMEZELIS cp enr ; magnésium thiosulfate; calcium lactate pentahydrate; aubépine extrait sec hydroalcoolique; mélisse extrait sec hydroalcoolique (Biocodex)

PASSIFLORINE sol buv en flacon ; aubépine teinture; passiflore extrait fluide (Theratech)
SANTANE N9 mélange plantes p tisane en sachet-dose sédatif ; houblon cône; passiflore; aubépine sommité fleurie; mélisse feuille; tilleul fleur et bractée (Iphym)
SANTANE N9 tis en vrac ; houblon cône; passiflore; aubépine sommité fleurie; mélisse feuille; tilleul fleur et bractée (Iphym)
SEDATIF TIBER sirop ; sodium bromure; aubépine extrait fluide hydroalcoolique; passiflore extrait fluide hydroalcoolique; potassium bromure (TERALI INNOV)
SEDOPAL gél ; aubépine sommité fleurie poudre; eschscholtzia partie aérienne fleurie poudre; mélilot sommité fleurie poudre (Lehning)
SPASMINE cp enr ; aubépine sommité fleurie poudre; valériane racine extrait sec (Jolly-Jatel)
SYMPATHYL cp pellic ; aubépine sommité fleurie extrait sec; eschscholtzia partie aérienne fleurie extrait sec; oxyde de magnésium lourd (Innotech International)
TRANQUITAL cp enr ; valériane extrait sec; aubépine extrait sec (GlaxoSmithKline Santé Grand Public)

Emplois :

Médicament traditionnel à base de plantes, utilisé dans :

- les **troubles cardiaques temporaires** (palpitations, perception exagérée des battements cardiaques liée à une anxiété légère) de l'adulte d'origine nerveuse (coeur sain = après que toute maladie grave ait été exclue par un médecin), et dans
- le traitement symptomatique des **états neurotoniques** des adultes, notamment en cas de **troubles mineurs du sommeil**.

Usage réservé aux indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

7-H-2-D- Quebracho, Schinopsis balansae, Anacardiées

7-H-2-E- Myrobalan noir, Terminalia chebula (Gaertner) Retz., Combretacées

Avec les chênes et châtaigniers, le Quebracho (de l'espagnol *quebrahacha*, qui signifie *brise-hache* : en référence à son bois très dur) et le Myrobalan sont des sources industrielles de tanins : revêtements, colles, teintures, tannerie (cuirs de luxe), ... centaines de milliers de tonnes/an.

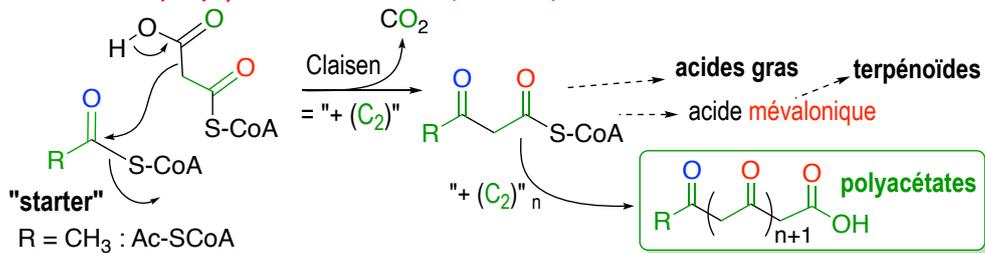
Drogues à dérivés polyacétates

1- Généralités – Définition

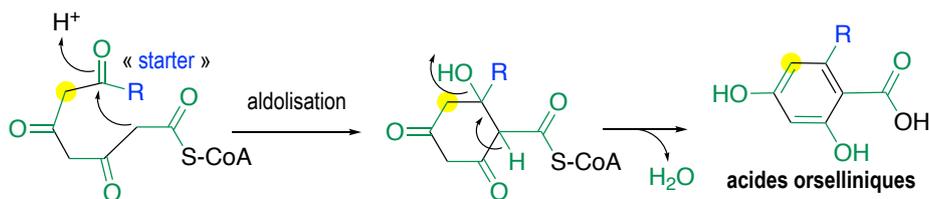
La polycondensation des « acétates » (unités à 2 C), sans réduction du carbonyle (à la différence de la biosynthèse des acides gras), permet des réactions intramoléculaires (cyclisations) ultérieures, qui forment plusieurs familles de métabolites secondaires désignés : « **polyacétates** ».

2- Les principaux types de polyacétates

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

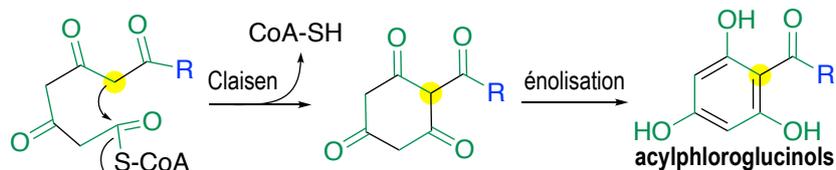


2-B- Formation des ac. orselliniques (aldolisation)



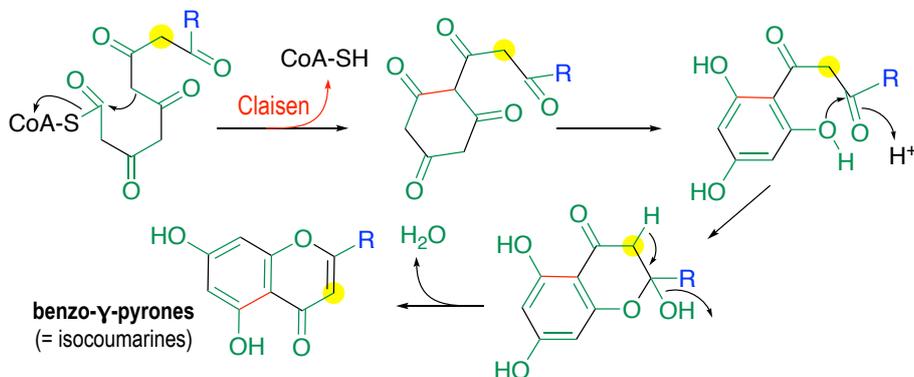
Condensation aldolique → acides 2,4-dihydroxy-6-alkyl benzoïques (**ac. orselliniques**).

2-C- Formation des phloroacétophénones



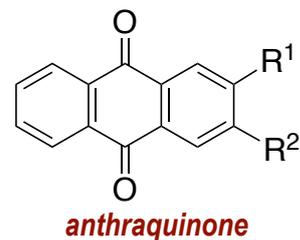
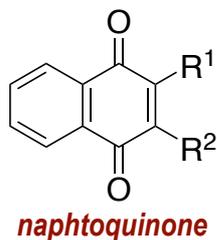
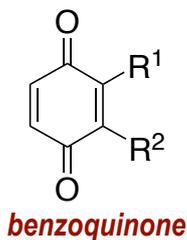
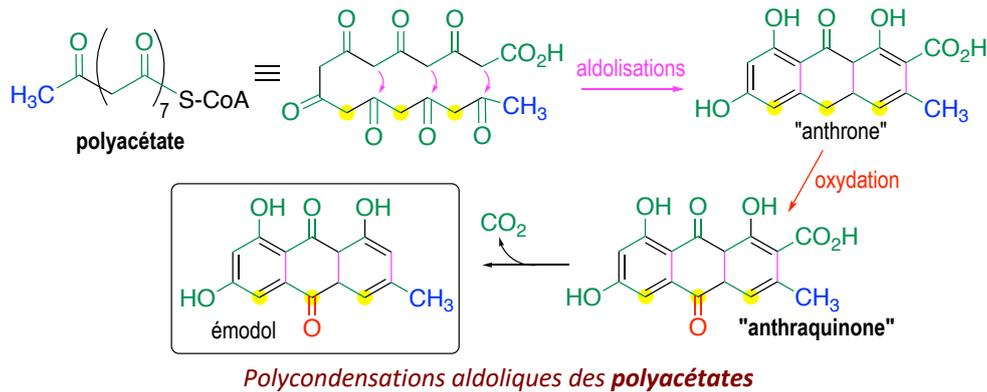
Condensation de Claisen → 1-acyl-2,4,6-trihydroxybenzènes (**phloroacétophénones = acylphloroglucinols**)

2-D- Formation des chromones, isocoumarines



Condensation de Claisen et hétérocyclisation → **pyrones, isocoumarines**

2-E- Formation de quinones



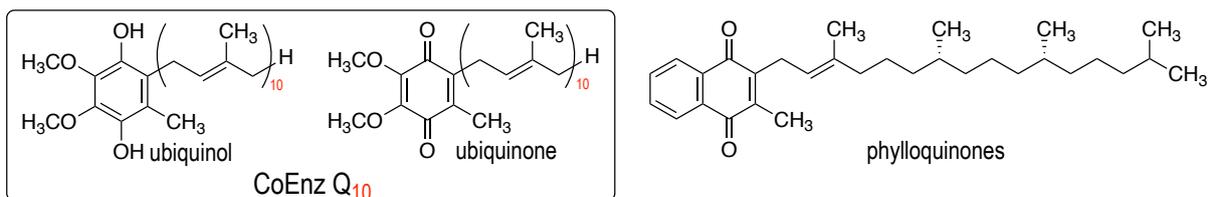
3- État naturel des quinones

Elles sont présentes dans la majorité des **organismes aérobies**, depuis les bactéries jusqu'aux plantes supérieures et aux animaux.

Benzoquinones : présentes chez les Primulacées, Boraginacées, et les animaux.

À ce groupe, appartiennent des benzoquinones liposolubles, chargées du transport des électrons dans les **mitochondries**, *i.e.*, dans l'oxydation du succinate ou du nicotine adenine dinucleotide (NADH) réduit (cytochrome) = ubiquinones et phylloquinones (transporteurs des chaînes respiratoires = « navettes ») : structures basées sur la 2,3-diméthoxy-5-méthylbenzoquinone.

Autres noms : **Coenzymes Q** ; **mitoquinones** :



Naphthoquinones : principalement dans les Boraginacées, Bignoniacées, Juglandacées, chez les végétaux supérieurs (ex : henné, noyer).

Anthraquinones : chez les lichens, champignons et Spermaphytes. Chez les Angiospermes, les Fabacées, Liliacées, Polygonacées, Rhamnacées et Rubiacées sont des familles qui en sont les plus riches.

4- Propriétés particulières des quinones

4-A- Accepteurs de "Michael"

Les quinones sont de bons **électrophiles**, du fait de la présence d'une double liaison conjuguée à un électrophile : carbonyle ("accepteurs de Michael"), sur laquelle les résidus nucléophiles

d'éléments cellulaires (thiols, amines des macromolécules) sont susceptibles de s'additionner et donc de s'y lier de manière covalente.

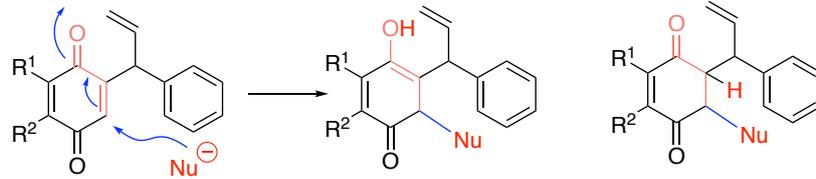
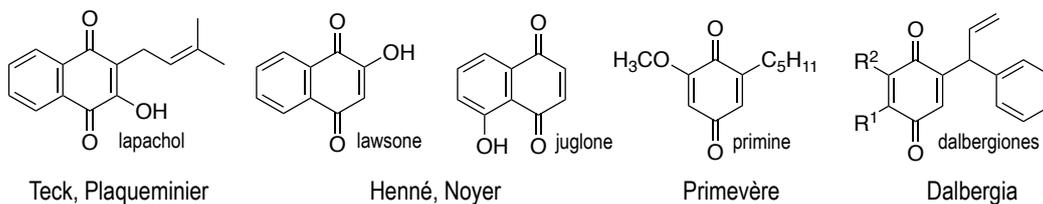


schéma montrant le mécanisme d'addition de Michael conduisant à des adduits covalents sources d'allergies

Ce sont des « stressés carbonylés », et cette réactivité est à la base de leurs emplois comme teintures « fixes » (qui durent), mais aussi des propriétés "**hapténiques**". Elles se traduisent par un fort pouvoir **allergisant**, en particulier, des benzo- et naphto-quinones (*Teck, Plaqueminier, Henné, Noyer, Primevère, Dalbergia*), → **dermites** par "sensibilisation".



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



primevère obconica



forêt d'ébéniers

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

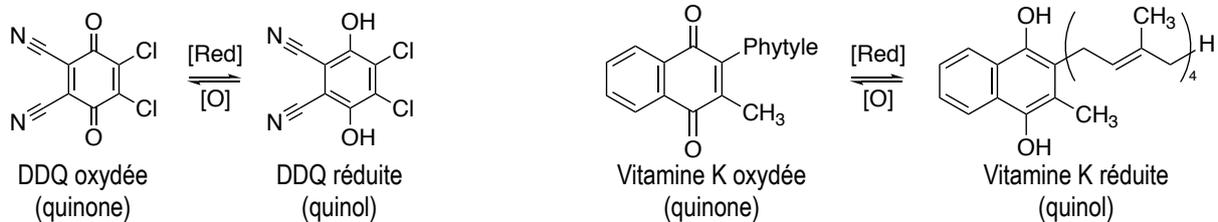
Le lecteur intéressé trouvera à l'URL suivante⁷, une revue sur les **dermatoses professionnelles dues aux végétaux** (par M.N. Crépy), fort bien faite.

4-B- Oxydo-réduction

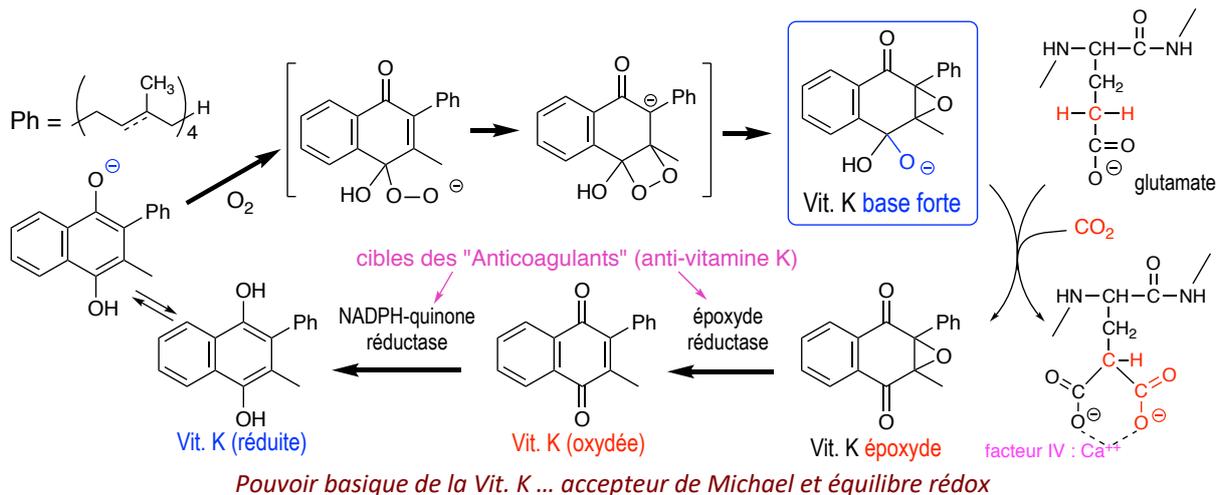
Voir à ce sujet, l'oxydation radicalaire des (poly)phénols, p. 145. Les quinones sont en « équilibre rédox » avec leurs formes réduites, "quinols" ou "hydroquinones".

⁷ http://www.inrs.fr/header/recherche.html?queryStr=dermatoses+professionnelles+dues+aux+v%C3%A9g%C3%A9taux&searchInput_button=OK

Les premières sont donc des agents d'oxydation doux (utilisés pour cette raison en synthèse organique : Dichloro-Dicyano-benzoQuinone = DDQ), les secondes sont des réducteurs "doux". Elles assurent le meilleur « transport d'électrons » connu et participent donc chez les plantes, à ce transport dans les chaînes respiratoires, et, chez l'animal qui s'en nourrit, elles sont de véritables substances indispensables à la vie, au point qu'un certain nombre s'appellent « **vitamines** » !



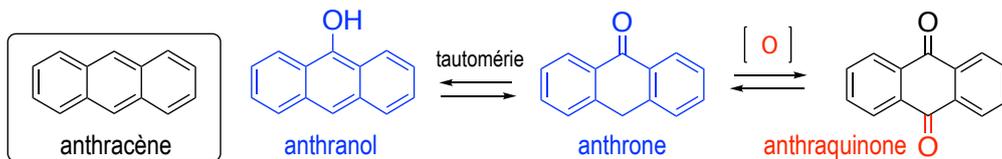
Le passage facile de l'état oxydé à l'état réduit, permet à la vit. K d'exercer son rôle très particulier dans les réactions d'activation de « **protéines dépendantes de la Vit. K** » (= PDVK) et notamment, des facteurs de la coagulation (II, VII, IX, et X), par « carboxylation » des résidus des nombreux acides aminés diacides (glutamates) de la prothrombine. Sous leurs formes dicarboxyliques (gamma-carboxyglutamates), ils chélatent fortement le Ca^{2+} , le facteur IV de l'hémostase :



Drogues à anthracénosides (laxatifs anthracéniques)

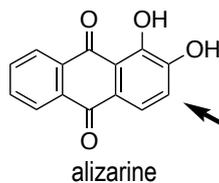
1- Généralités - définitions

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

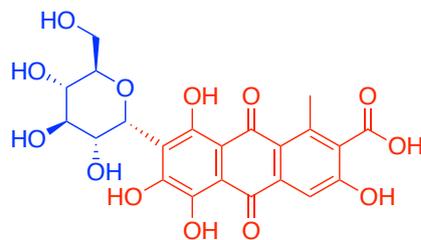


2- Répartition dans la nature

Angiospermes (hétérosides) : Rhamnacées, Fabacées, Polygonacées, Liliacées + Rubiacées (Garance, *Rubia tinctorium* : → alizarine, de biogenèse différente, voir p. 211) :



Animaux (insectes, hémiptères) : Kermès des teinturiers (*Kermococcus vermilio*), acide carminique (*Dactylopius coccus* = *Coccus cacti* = → rouge de cochenille "E 120").



acide carminique



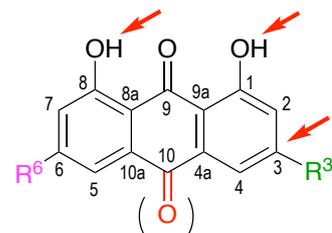
cochenilles (*Coccus cacti*)

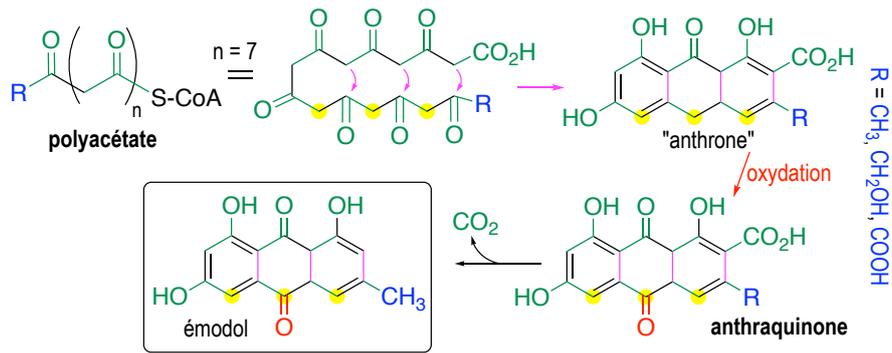
3- Biogenèse

3-1- voie des polyacétates

Voir page 206.

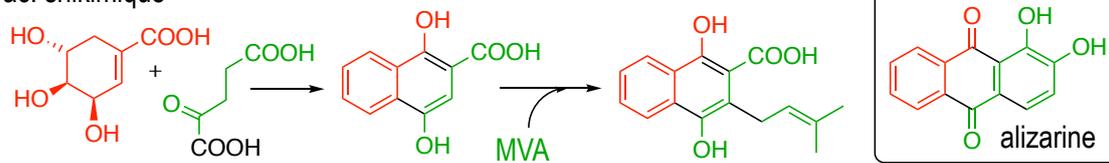
Dérivés toujours substitués en **3** par un reste carboné et en **1 et 8** par un OH.





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

Colorants (alizarine) de la garance (*Rubia tinctorium*, Rubiacées).
 ac. shikimique

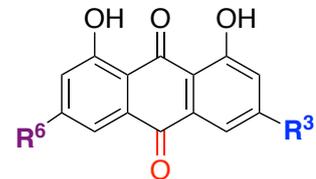


4- Structures (sites de substitution, nomenclature,...)

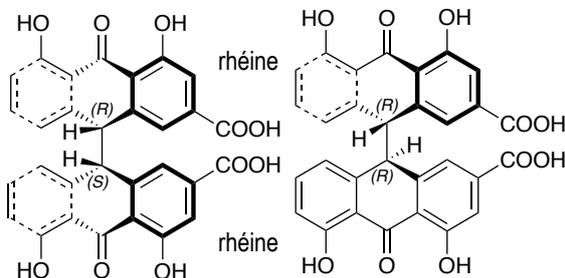
4-A- Formes libres = "génines"

a- principales génines monomères :

	R ³	R ⁶
chrysophanol (cascara)	CH ₃	H
émодол (bourdaine)	CH ₃	OH
aloe-émодол (cascara, séné)	CH ₂ OH	H
rhéine (séné)	COOH	H
physcion (rhubarbe)	CH ₃	OCH ₃

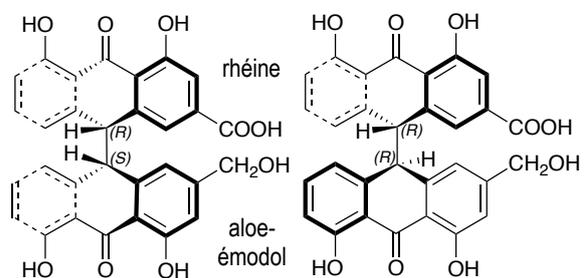


b- homodianthrones :



sennidines A et B (2 rhéines)

c- hétérodianthrones :



(rhéine+aloe-émодол dianthrone)

4-B- Formes combinées = "hétérosides"

- O-hétérosides
- C-hétérosides
- O-hétérosides de C-hétérosides

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

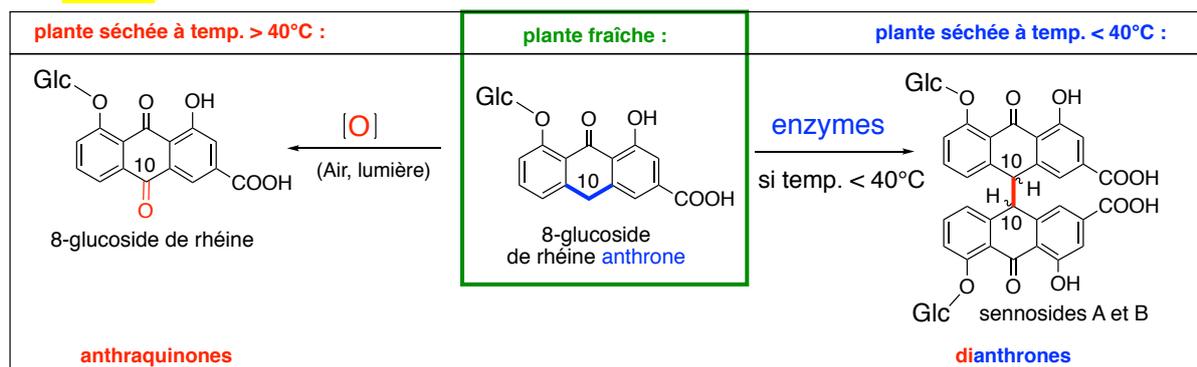
Pl. fraîche :

Majoritairement
Hétér. d'anthrones monomères
(formes réduites)

Plante sèche :

2 processus possibles : (formes oxydées)
oxydation C10 → hétér. d'antraquinones
oxydation enzymatique → hétér. de dianthrones

ex. : le séné :



5- Propriétés pharmacologiques

Laxatifs « stimulants ». Voir 5-C, métabolisme et 5-D.

5-A- Selon la dose

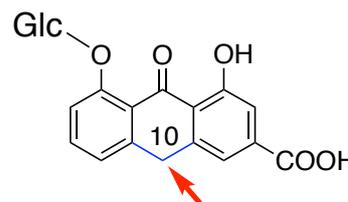
- cholagogue laxatifs (modérée)
- purgatifs (→ purgatifs drastiques = violents)

5-B- Selon la nature des Principes-Actifs

• molécules d'intérêt : O-hétérosides de dianthrones ou d'antraquinones + C-glucosides (position C10 « occupée »).

• anthrones ou O-hétérosides d'anthrones (position C10 « libre ») = purgatifs drastiques (violents), au niveau de l'intestin grêle → les drogues ne sont utilisées qu'après stockage prolongé

(1 an, mini) ou après traitement thermique : oxydées en anthraquinones (cas de la bourdaïne).



- Les anthraquinones libres sont ± inactives.

5-C- Métabolisme - Note.

- Génines anthrones : résorbées dans l'intestin grêle → effets indésirables.
- Anthracénosides (bêta-glucosides), hydrosolubles ne sont ni hydrolysées par enz. digestives (α-glucosidases), ni résorbées par le grêle.
- Dans le côlon : hydrolyse par flore colique (β-glucosidases) + réduction des anthraquinones → anthrones ou anthranols libres, formés in situ (anthracénosides = « pro-drogues » dont les sucres assurent le transport jusqu'au côlon) → temps de latence important entre prise de la substance active et action laxative.

5-D- Mécanisme d'action

- Laxatifs **stimulants** : augmentent le péristaltisme intestinal par **excitation** des terminaisons **SNA** (altération de la muqueuse).
 - Diminuent résorption eau, Na^+ et Cl^- au niveau du côlon (effet **irritant cellulaire**).
 - Augmentent **excrétion K^+** .
- l'abus de ces dérivés provoque **diarrhée**, **hypokaliémie** et peut entraîner la « **maladie des laxatifs** » : **recto-colite** (mélanoze colique = pigmentation noirâtre de la muqueuse).

6- Propriétés physico-chimiques

6-A- les génines

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

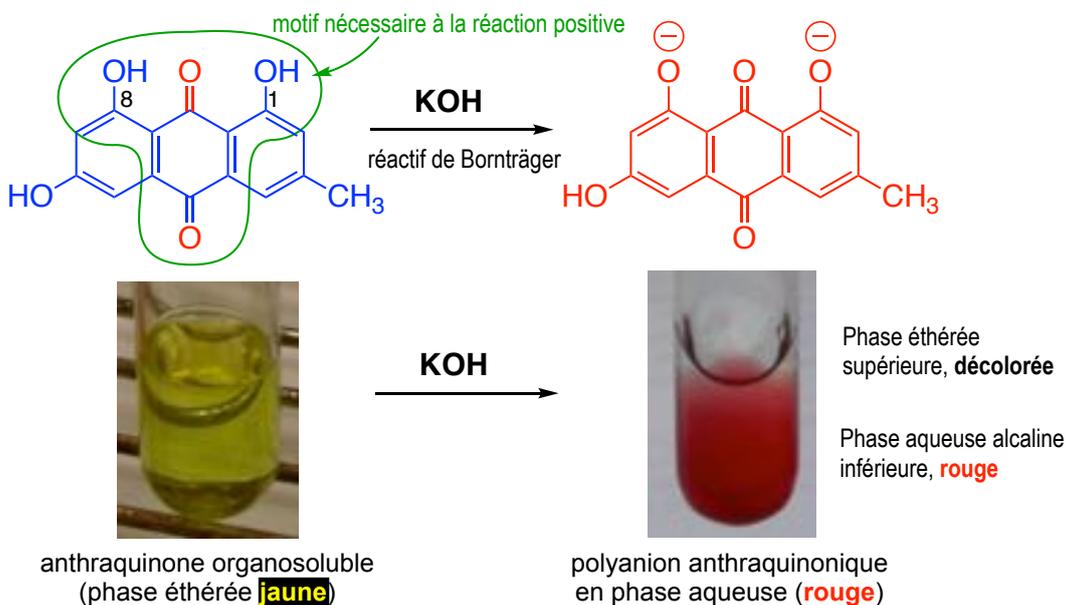
6-B- leurs hétérosides

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

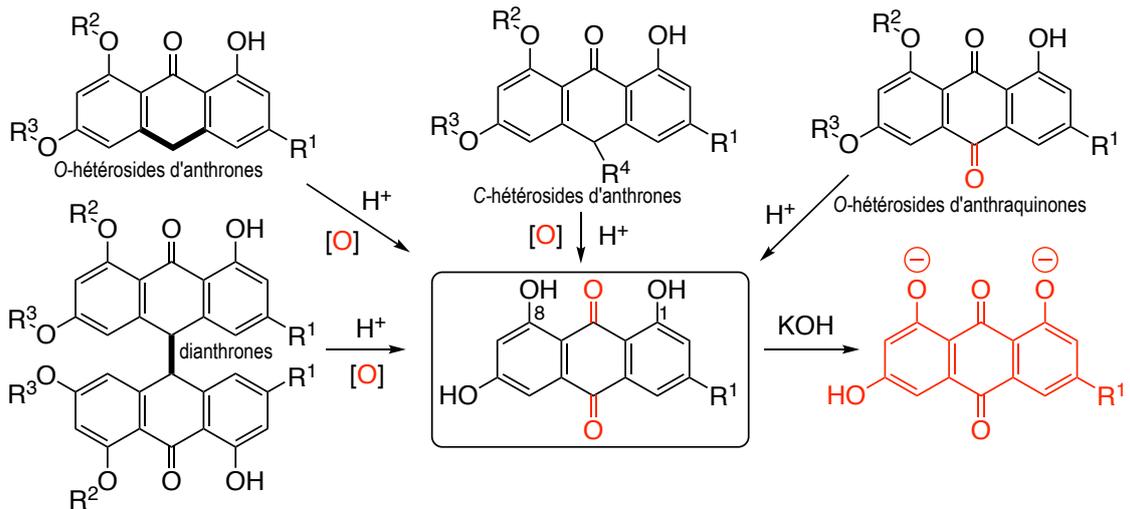
7- Caractérisation et dosage

7-A- Réactions colorées

- R. de Bornträger ($\text{KOH} \rightarrow$ col. **rouge**) : obligatoirement sur **anthraquinones libres** :

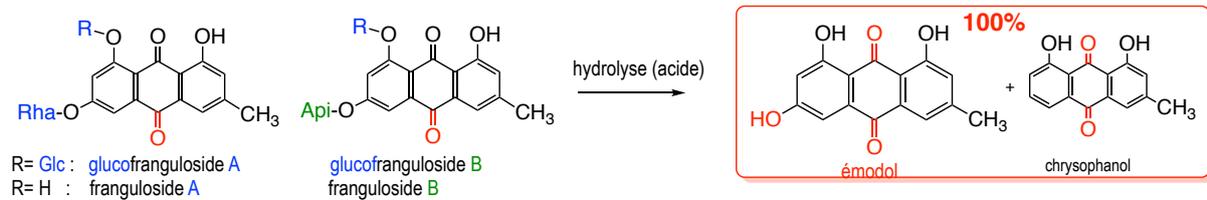


Pour avoir des anthraquinones libres → **hydrolyse oxydante préalable**. HCl ou mieux, HNO_3 , ou FeCl_3 , HCl :

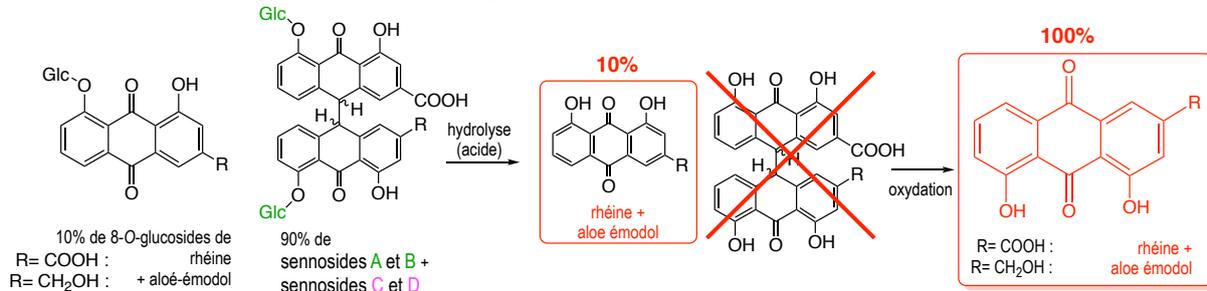


hydrolyses (HCl, H₂SO₄) ET oxydations (HNO₃ ou FeCl₃ + HCl) préalables impératives selon la nature des anthracénosides contenus dans la drogue analysée

Réaction de Borntträger de la **Bourdaine** (drogue sèche) :

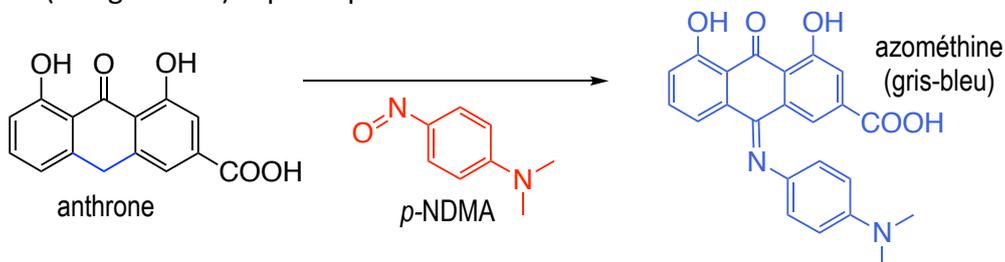


Réaction de Borntträger du **Séné** (drogue sèche) :



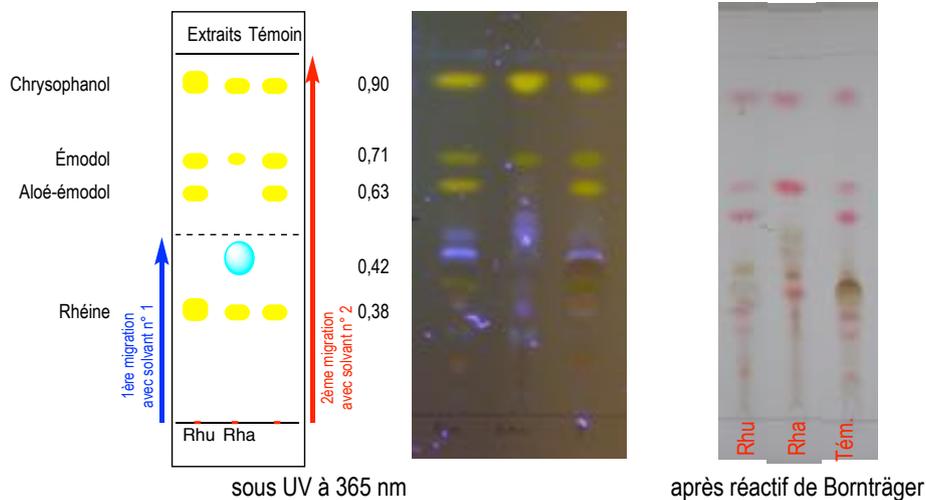
• **Mg(OAc)₂** (→ col. rouge + forte) : spécifique des **1,8-dihydroxy-anthraquinones libres**.

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



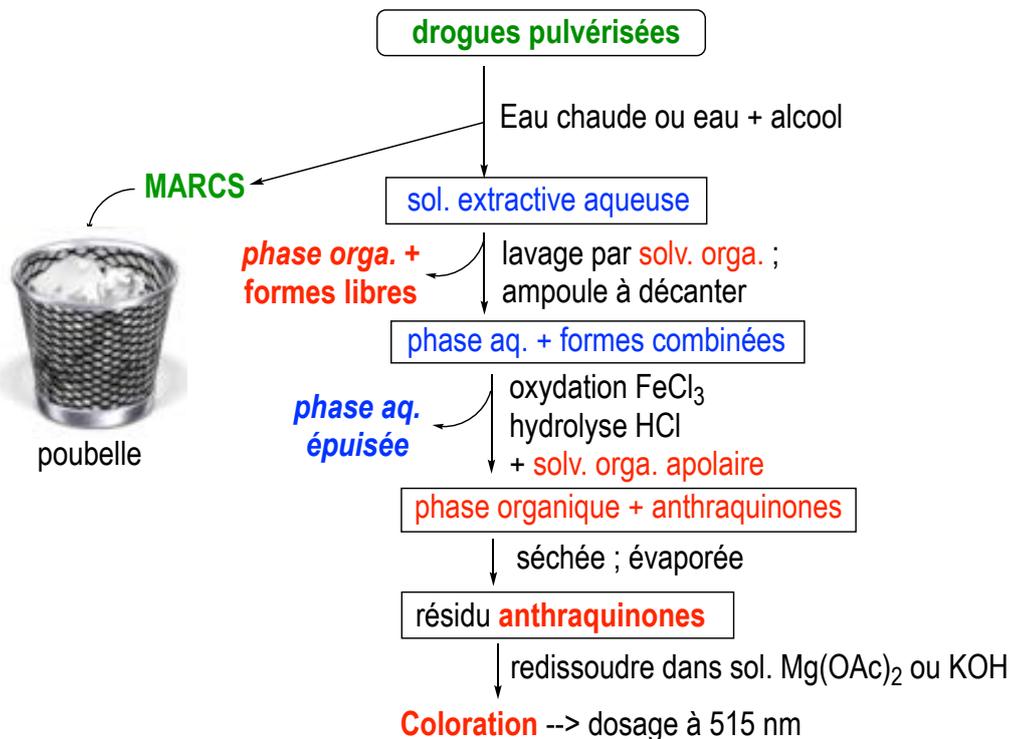
• R. de **Schouteten** = Na₂B₄O₇ (col. fluorescence jaune-verte en UV) : fonctionne avec les C-glucosides d'anthrones sans hydrolyse ni oxydation préalable.

L'identification des anthracénosides et des anthraquinones s'effectue en **CCM** (visible directement et/ou sous UV (jaunes citron) et après application du réactif de Bornträger, directement ou après oxydation *in situ*, par l'acide nitrique). Par ex., avec les rhubarbes :



7-B- Dosages

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



-Dosage physiologique (méth. de Loewe).

8- Emplois pharmaceutiques

Laxatifs - Remarque.

Ces médicaments sont des **laxatifs stimulants** ; ils stimulent l'évacuation intestinale. Préconisés dans des traitements de courte durée de la constipation occasionnelle d'origine organique ou fonctionnelle, liée à l'usage d'un médicament et non chronique.

Pour préparer à des examens radiologiques ou après des interventions (hémorroïdectomie, pour maintenir les selles molles, par ex.).

Durée du traitement :

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

Les risques d'une utilisation prolongée sont une colite réactionnelle + diarrhées + douleurs abdominales = "**maladie des laxatifs**" (colopathie fonctionnelle). Elle s'accompagne d'une mélanose rectocolique et de perturbations hydro-électrolytiques avec **hypokaliémie** qui favorise les effets toxiques des digitaliques (→ surveillance de la kaliémie et, s'il y a lieu, ECG).

Également, le traitement prolongé engendre une situation de "dépendance" avec besoin régulier de laxatifs, la nécessité d'augmenter la posologie et **constipation sévère** en cas de sevrage.

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

Voir la note aux fabricants, parue dans les "Cahiers de l'Agence" (avril 98) :

Elle distingue bien les **laxatifs stimulants** des **laxatifs « mécaniques »** (ayant un **effet de lest**).

Les conditions d'emploi précises des **laxatifs stimulants (à dérivés anthracéniques)** qui s'imposent à tout « public » de santé, donc au pharmacien également, y figurent :

*doses unitaires, posologie maximale, limitation de la durée du traitement et contre-indication chez l'enfant. Le **nombre de drogues** et/ou de préparations **limité à cinq**, dont **au maximum deux drogues ou préparations à dérivés anthracéniques**.*

Drogues à Anthracénosides - Monographies

1- Les Rhamnacées

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



bourdaine (feuille + fruit)



bourdaine (tige, lenticelles)

La drogue = l'écorce desséchée de la tige et des branches, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 04/2011:0025. Déf. : Ecorce séchée, entière ou fragmentée, de la tige et des branches de *Rhamnus frangula* L. (*Frangula alnus* Miller). Teneur : au minimum **7,0 % de glucofrangulines**, exprimées en glucofranguline A (C₂₇H₃₀O₁₄ ; M_r 578,5) (drogue desséchée).

Récoltée à la floraison → fragments cintrés, presque plats ou enroulés. Surface externe, brun-gris ou brun foncé, est ridée longitudinalement et recouverte de lenticelles grisâtres, étirées transversalement. La face interne, d'un brun orangé à brun rouge, est lisse ; elle se colore en rouge par addition d'alcalis. La cassure est courte, mais fibreuse au niveau de la face interne.

Ne doit être utilisée qu'après un an de stockage, au moins (oxydation des glucofrangularosides et frangularosides). Il peut y avoir des falsifications par l'écorce de l'aulne, du saule, facilement décelée par les contrôles physicochimiques.

Bourdaine (extrait sec titré de), Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 07/2015:1214. Déf. : Extrait (hydroalcoolique) sec titré, obtenu à partir de Bourdaine (0025). Teneur : **15,0 % à 30,0 % de glucofrangulines** (glucofrangulosides), exprimées en glucofranguline A (C₂₇H₃₀O₁₄ ; M_r 578,5) (extrait desséché) ; la teneur mesurée ne s'écarte pas de plus de 10 % de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Composition chimique :

Constituants banals = tanins.

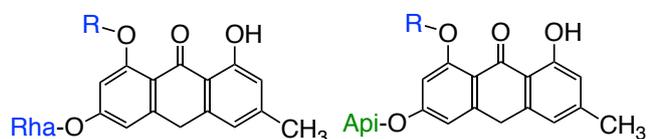
drogue fraîche :

Monomères :

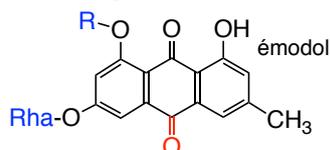
glucofrangularosides anthrones

drogue sèche :

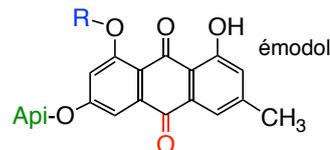
Monomères : glucofrangulosides (= frangulines) anthraquinones (3 à 8%)



R= Glc : glucofrangularoside A glucofrangularoside B
R= H : frangularoside A frangularoside B



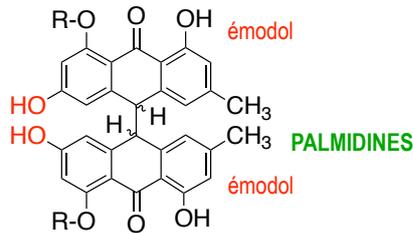
R= Glc : glucofranguloside A (= glucofranguline A)
R= H : franguloside A (= franguline A)



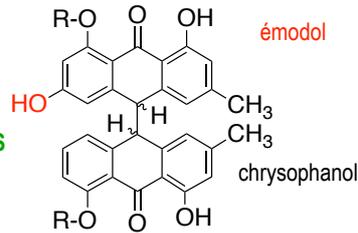
glucofranguloside B Majoritaires
franguloside B Minoritaires

Dimères (dianthrones = palmidines) :

homodianthrones



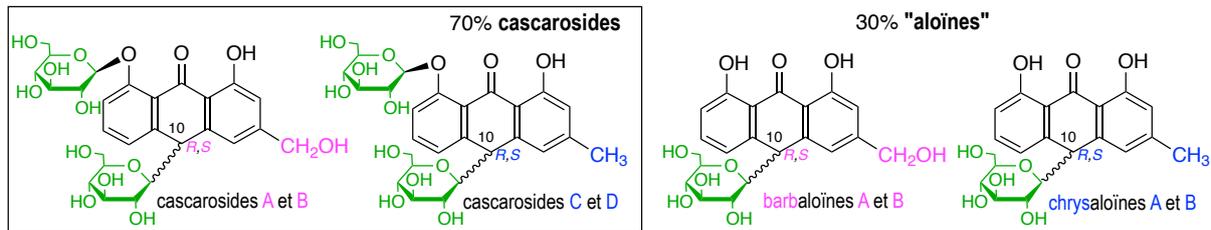
hétérodianthrones



Essais : Microscope. CCM / témoins de glucofrangulosides. Vérifier l'absence d'antrones (test au *p*-nitrosodiméthylaniline : **pas de couleur gris bleu**). Vérifier présence de glucosides d'antraquinones par KOH : la tache la + importante doit être celle du **glc-franguloside**.

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

La drogue = l'écorce desséchée de la tige et des branches, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **04/2011:0105, corrigé 10.0**. Déf. : Écorce séchée, entière ou fragmentée, de *Rhamnus purshiana* DC. (syn. *Frangula purshiana* (DC.) A. Gray). **Teneur** : au minimum **8,0 % d'hétérosides hydroxyanthracéniques**, dont au minimum **60 % sont constitués par des cascariosides** (O-hétérosides de C-hétérosides), les 2 groupes étant exprimés en cascarioside A (C₂₇H₃₂O₁₄ ; M_r 580,5) (drogue desséchée). Le reste correspond aux « aloïnes » (**barbaloïnes** et **chrysoaloïnes**) :



70% : cascariosides A (R) et B (S) C (R) et D (S) **30%** 10-C-Glc = **barbaloïnes A et B** **chrysoaloïnes A et B**

Extrait sec titré obtenu à partir de Cascara (0105) : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2017:1844**. Déf. : **Teneur** : **hétérosides hydroxyanthracéniques** exprimés en cascarioside A (C₂₇H₃₂O₁₄ ; M_r 580,5) : 8,0 % à 25,0 % m/m (extrait desséché) et 90 % à 110 % de la teneur nominale indiquée sur l'étiquette ; **cascariosides** exprimés en cascarioside A (C₂₇H₃₂O₁₄ ; M_r 580,5) : au minimum 60 % des hétérosides hydroxyanthracéniques.

Liste des médicaments contenant la SAM : Bourdaine et/ou Cascara - non listé

BOLDOFLORINE mélange plantes p tisane en sachet-dose; bourdaine écorce; séné foliole; romarin feuille; boldo feuille; Diététique et Santé

DRAGEES FUCA cp enr; bourdaine extrait sec hydroalcoolique; cascara extrait sec hydroalcoolique; fucus extrait sec aqueux; Hepatoum

DRAGEES VEGETALES REX cp pellic; bourdaine extrait sec hydroalcoolique; cascara extrait sec aqueux; Lehning

YERBALAXA plante p tis en sachet-dose; bourdaine écorce; mauve feuille; séné feuille; Iphym

DRAGEES VEGETALES REX cp pellic; bourdaine extrait sec hydroalcoolique; cascara extrait sec aqueux (Lehning)

Traitement de la **constipation occasionnelle de l'adulte**.

Le traitement doit être de courte durée (8 à 10 jours maximum).

2- Les Fabacées, Césalpiniacées

2-A- Séné de l'Inde (Séné de Tinnevely), *Cassia angustifolia* Vahl.

Fruit de Séné de l'Inde ou de Tinnevely : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2015:0208, corrigé 10.0**.

Def. : Fruit séché de *Cassia angustifolia* Vahl. **Teneur** : au **minimum 2,2 % d'hétérosides hydroxyanthracéniques**, exprimés en **sennoside B** (C₄₂H₃₈O₂₀ ; M_r 863) (drogue desséchée).



séné de l'Inde (*Cassia angustifolia*)

2-B- Séné de Khartoum (Séné d'Alexandrie), *Cassia acutifolia* Del. (= *C. senna* L.)

Fruit de Séné de Khartoum ou d'Alexandrie (gousses) : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2015:0207, corrigé 10.0**. Déf. : Fruit séché de *Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delile).

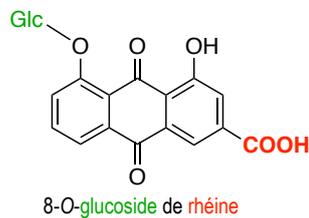
Teneur : minimum 3,4 % d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en **sennoside B** ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).

Folioles séchées de *Cassia* : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2008:0206, corrigé 6.0**. Déf. : Folioles séchées de *Cassia senna* L. (syn. *C. acutifolia* Delile), connu sous le nom de séné d'Alexandrie ou de Khartoum ou de *Cassia angustifolia* Vahl, connu sous le nom de séné de l'Inde ou de Tinnevely, ou mélange des 2 espèces.

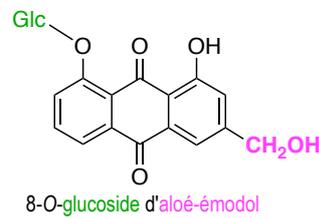
Teneur : minimum 2,5 % d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en **sennoside B** ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) (drogue desséchée).

2 à 5% de SAM dans la drogue sèche = folioles et/ou gousses (odeur faible mais caractéristique).

- **10%** de 8-O-Glc de **rhéine**



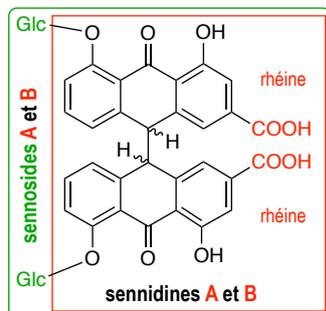
- et d'**aloé-émolol**



Ces glucosides d'**anthraquinones** sont formés majoritairement lors du séchage rapide, à une temp. > 40°C (oxyd. **chimique**).

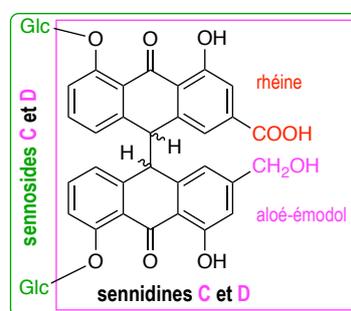
- **80 à 90%** d'hétérosides de dianthrones :

symétriques :



majoritaires

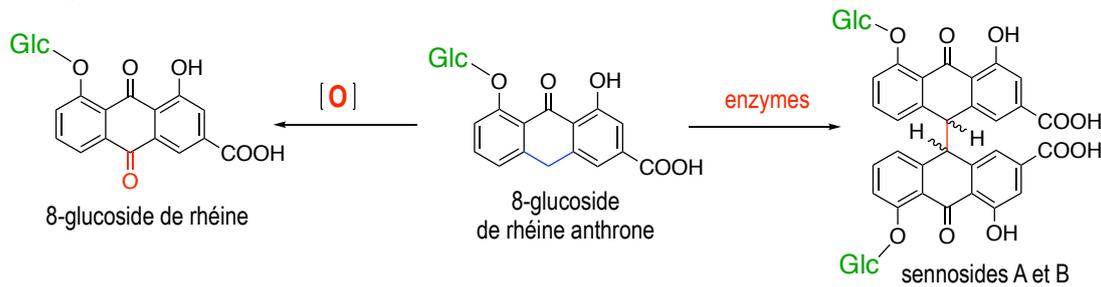
dissymétriques :



jusqu'à **40% dans folioles**

Kisa a découvert (1981) que le **Sénnoside C** potentialise 1,6 fois l'activité purgative du Sénnoside **A**, quand il est présent à raison d'**au moins 20% du mélange**. Ceci explique la plus grande activité biologique des **folioles** par rapport aux gousses.

Ces dianthrones sont formées lors d'une oxyd. enzymat. par séchage à une temp. < 40°C (voir plus haut) :



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

Liste des médicaments contenant la SAM : Séné - non listé

AGIOLAX glé; ispaghul graine; ispaghul tégument de graine; séné de Tinnevely fruit (Madaus)	MODANE cp enr; séné extrait sec alcoolique; calcium pantothénate (Coopération Pharmaceutique Française)
BOLDOFLORINE cp pellic; romarin extrait; séné feuille extrait sec; boldine (Diététique et Santé)	PURSENNIDE 20 mg cp enr; sennosides calciques (GlaxoSmithKline Santé Grand Public)
BOLDOFLORINE mélange plantes p tisane en sachet-dose; bourdaine écorce; séné foliole; romarin feuille; boldo feuille (Diététique et Santé)	SANTANE C6 tis en sachet-dose constipation; mauve fleur; séné feuille (Iphym)
GRAINS DE VALS 12,5 mg cp enr; séné feuille extrait sec (Noguès)	TISANE PROVENCALE N°1 plante p tis en sachet; séné feuille (Tisane Provencale)
HERBESAN mélange plantes p tisane sachet-dose; séné feuille (Super Diet)	X-PREP pdre oral en sachet; séné extrait sec (Meda Pharma)
IDEOLAXYL cp pellic; séné de Tinnevely feuille extrait sec hydroalcoolique; aloès extrait sec (Omega Pharma France)	YERBALAXA plante p tis en sachet-dose; bourdaine écorce; mauve feuille; séné feuille (Iphym)
MEDIFLOR N°7 plante p tis en sachet-dose contre la constipation passagère; séné foliole (Laboratoires Médiflor)	

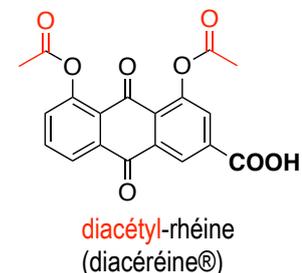
Les laxatifs les plus utilisés (surtout les folioles). Entrent dans la composition du « lavement purgatif ». Doses usuelles laxatives : **3 à 5 g** de poudre / j, pour un adulte.

PURSENNIDE 20 mg cp enr : **20 à 40 mg / j de sennosides A et B**, « sels calciques » - non listé.

Un dérivé hémisynthétique de la rhéine, le **diacétate de rhéine**, **diacéréine** (DCI) :

Diacéréine : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2020:2409**. Déf. : C₁₉H₁₂O₈ acide 4,5-bis(acétyloxy)-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracène-2-carboxylique.

Teneur : 98,0% à 102,0 % (substance desséchée).



Il possède une **activité anti-inflammatoire modérée**, mais **anti-inflammatoire à fortes doses**, sans effet irritant sur l'estomac. Son action est lente et **apparaît vers le 30^e jour** de traitement et est **significative vers le 45^e jour**. L'effet est additif, en association avec les AINS.

Liste des médicaments contenant la SAM : diacéréine (DCI) – Liste I

ART 50 mg Gél B/30 (réfèrent)	DIACEREINE MYLAN 50 mg gél
DIACEREINE BIOGARAN 50 mg gél	DIACEREINE ZENTIVA 50 mg gél
DIACEREINE CRISTERS 50 mg gél	ZONDAR 50 mg Gél Plq/30 (réfèrent)
DIACEREINE EG 50 mg gél	

In vitro, la diacéréine a montré les propriétés suivantes :

- une **inhibition de la phagocytose** et de la **migration des macrophages**,
- une **inhibition de la production de l'interleukine 1**,
- une **réduction de l'activité collagénolytique**.

Dans certains modèles, la **diacéréine stimule la synthèse des protéoglycanes**, des **glycosaminoglycanes** et de l'**acide hyaluronique**. Une **action favorable sur le cartilage** a été mise en évidence sur plusieurs modèles animaux.

Utilisations :

La diacéréine est utilisée dans la prise en charge d'**arthroses de la hanche et du genou**.

Le traitement avec la diacéréine est **déconseillé** chez les patients atteints de **coxarthrose à destruction rapide**, car ils sont susceptibles de présenter une réponse plus faible à ce médicament.

3- Les Xanthorrhoeacées (ex Liliacées)

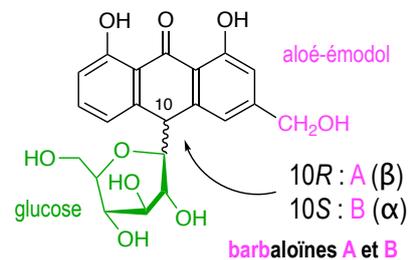
3-A- Aloès du Cap, *Aloe ferox* Miller

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2017:0258. Déf. : Suc concentré et séché provenant des feuilles d'*Aloe ferox*, Mill..
Teneur : au minimum **18,0 % de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloïne** (C₂₁H₂₂O₉ ; M_r 418,4) (drogue desséchée).
Aspect : masses brun foncé à reflets verdâtres, à cassure conchoïdale brillante, ou poudre brun-vert.



3-B- Aloès des Barbades, *Aloe barbadensis* (L.) Burm.

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2015:0257. Déf. : Suc concentré et séché provenant des feuilles d'*Aloe barbadensis* Mill. **Teneur** : au minimum **28,0 % de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloïne** (C₂₁H₂₂O₉ ; M_r 418,4) (drogue desséchée). Suc (drogue) : 20 à 30% de C-glucosides (barbaloïnes).
Aspect : masses brun foncé, légèrement brillantes ou opaques, à cassure conchoïdale, ou poudre brune.
Solubilité : partiellement soluble dans l'eau bouillante et soluble à chaud dans l'éthanol à 96 %.



Extrait sec titré d'Aloès : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2015:0259. Déf. : Extrait sec titré préparé à partir d'Aloès des Barbades ou d'Aloès du Cap ou d'un mélange des 2.

Teneur : 19,0 % à 21,0 % de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloïne (C₂₁H₂₂O₉ ; M_r 418,4), ajustée si nécessaire (extrait desséché).

Aspect : poudre brune ou brun-jaune.

Solubilité : assez soluble dans l'eau bouillante.

Liste des médicaments contenant la SAM : Aloès

CONTRE-COUPS DE L'ABBE PERDRIGEON (Aloès du Cap ; *Aloe ferox* Mill.), sol p appl cut :

- Traitement d'appoint des **ecchymoses** et des **contusions**.
- **Antiseptie des plaies superficielles** et peu étendues.

IDEOLAXYL (Extrait sec d'aloès titré (titrant à 20% d'hétérosides anthracéniques, exprimés en barbaloïne) 32,0 mg, correspondant à 6,4 mg de barbaloïne + **Séné de l'Inde** ou **Tinnevely** (feuille, extrait hydroalcoolique sec titrant à 45% d'hétérosides anthracéniques - exprimés en sennosides B) 14,0 mg correspondant à 6,3 mg de sennosides B), cp pellic :

- Traitement de courte durée de la **constipation occasionnelle de l'adulte**.

4- Les Polygonacées

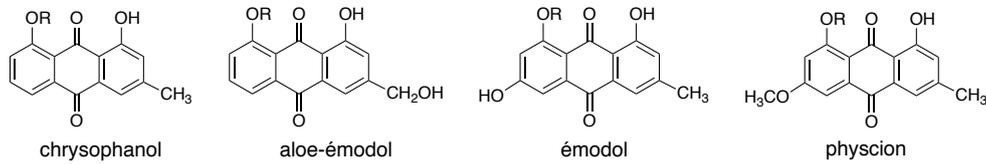
4-A- *Rhubarbe de Chine*, *Rheum officinale* H.Baillon, *Rheum palmatum* L.

Rhubarbe : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2008:0291, corrigé 10.0. Déf. : La rhubarbe est constituée par les organes souterrains entiers ou coupés, séchés de *Rheum palmatum* L. ou de *Rheum officinale* Baillon ou des hybrides des 2 espèces ou d'un mélange. Les organes souterrains sont souvent divisés ; ils sont dépourvus des éléments de tige et de la presque totalité de la partie corticale comportant de petites racines. La rhubarbe contient au **minimum 2,2 % de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en rhéine** (C₁₅H₈O₆, M_r 284,2), calculé par rapport à la drogue desséchée.

drogue sèche :

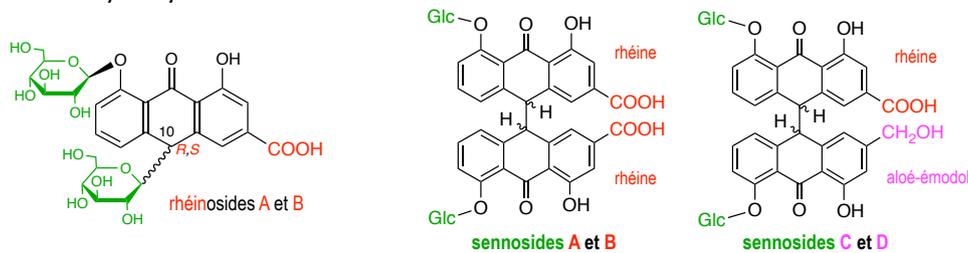
Le rhizome renferme **8 à 10% de SAM : glucosides d'anthraquinones (3/4) + hétérodianthrones (1/4).**

Les constituants majoritaires (60-80%) sont des O-hétérosides d'anthraquinones : **glucosides de l'émmodol, du physcion, de l'aloé-émmodol, du chrysophanol.**



Ils sont accompagnés de *O,C*-diglucosides de monomères (**rhéinosides A-B et C-D**) et dimères (**senosides A-D**, en particulier).

Senoside B : Ph. Eur., 10^{ème} Éd. ; Déf. : C₄₂H₃₈O₂₀. (M_r 863) **1190400**. [128-57-4]. Acide (9*R*,9'*S*)-5,5'-bis(β-*D*-glucopyranosyloxy)-4,4'-dihydroxy-10,10'-dioxo-9,9',10,10'-tétrahydro-9,9'-bianthracène-2,2'-dicarboxylique. Cristaux jaune pâle, pratiquement insolubles dans l'eau, très peu solubles dans l'éthanol à 96%, solubles dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. F : 180°C à 186°C.



Pour être conforme, la drogue (les **organes souterrains entiers ou coupés, séchés** de *Rheum palmatum* L. ou de *Rheum officinale* Baillon ou des hybrides des deux espèces ou d'un mélange) doit contenir **au minimum 2,2%** en poids de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en **rhéine** (/drogue desséchée).

La teneur en formes oxydées est maximale l'été et presque nulle l'hiver.

Liste des médicaments contenant la SAM : Rhubarbe - non listé

PYRALVEX gel bucc/gingiv ; acide salicylique ; rhubarbe racine extrait sec hydroalcoolique sodé et purifié (Meda Pharma)

PYRALVEX sol bucc/gingiv ; acide salicylique ; rhubarbe racine extrait sec hydroalcoolique sodé et purifié (Meda Pharma)

Traitement local des **lésions inflammatoires limitées à la muqueuse buccale** et des **aphtes**.

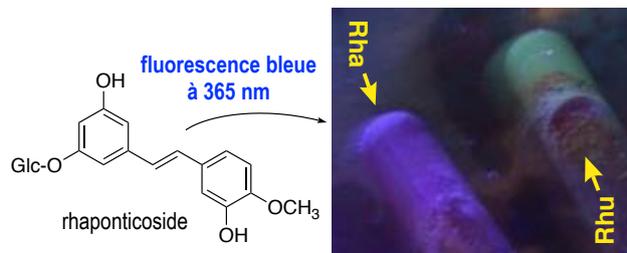
4-B- Rhapontics, Rheum compactum L. et Rheum rhaponticum L.

N'a qu'un usage en pharmacie vétérinaire. La Rhu ne doit pas être falsifiée par ce rhapontic.

Comparaison des 2 rhubarbes par fluorescence : observation sous lumière Ultraviolette :

Les extraits **sulfuriques** « **Rhu** » (Rhubarbe officinale) et « **Rha** » (Rhapontic), placés chacun dans un tube à essais :

- « **Rhu** » ne doit pas avoir de fluorescence **bleue**.
- « **Rha** » présente une **fluorescence bleue « sombre »** qui masque la « fluorescence » jaune des anthraquinones (**rhaponticoside**).

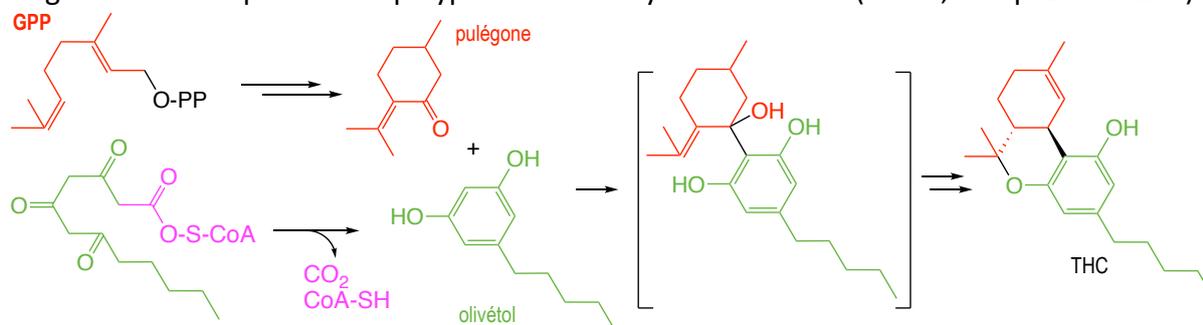


comparaison des extraits des 2 rhubarbes par fluorescence à 365 nm

Drogues à orcinols et phloroglucinols

Généralités, biogenèse

Origine mixte : terpénoïdes + polyphénol : tétrahydrocannabinol (= THC, voir p. 235 et 206).



un terpénoïde + un alkylphénol → THC

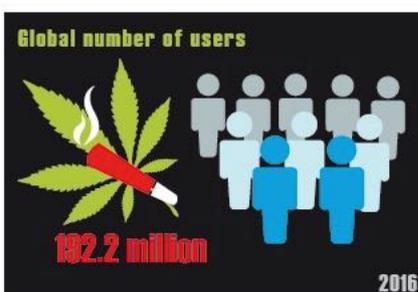
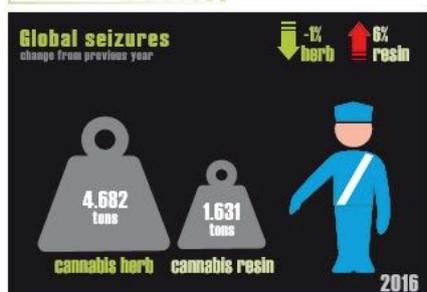
Monographies des Drogues à orcinols et phloroglucinols

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

Plante utilisée comme analgésique depuis fort longtemps (méd. Ayurvédiques, Chinoises). Introduites en Europe au XIX^{ème} siècle (soldats anglais et français). D'abord consommé sous forme de confiture épaisse (« dawamesk »), la médecine tentera de l'utiliser comme antalgique (migraines, névralgies, ...), les convulsions, spasmes et épilepsie. Très mauvaise conservation des préparations et résultats inconstants conjointement à l'apparition d'analgésiques et hypnotiques de synthèse → abandonnée puis retirée des principales pharmacopées durant 1^{ère} partie du 20^{ème} siècle.

Interdit en F en 1958 ... produit illicite le plus consommé : un demi million de Fr. / tous les jours. Résine ← Maroc, herbe ← Hollande, Belgique, ou cultures personnelles ... le long des autoroutes ! Problème de société → nombreux travaux (des milliers de citations sur PubMed), pour mieux connaître l'impact d'une consommation récurrente ou épisodique sur la santé. Effets immédiats sont connus (visibles), mais ceux à long terme font toujours débat ! Légalisé totalement dans le **Colorado** depuis 2016.

C. CANNABIS



plant de chanvre indien en pot

Herbe dioïque. Les feuilles changent d'allure selon leur point d'insertion sur la tige. Opposées et penta à hepta-lobées à la base, alternes et simples à tri-segmentée au sommet. Les segments sont toujours, dentés et lancéolés. Les fleurs mâles sont en panicules, les femelles

en cymes compactes, avec nombreuses bractées foliacées. Le fruit est un akène (assez petit = « grain de chènevis »). Poils sécréteurs à pied pluricellulaire et à tête globuleuse à 8 à 16-cellules, nombreux sur les bractées femelles.

Composition chimique :

Δ^8 ou Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)

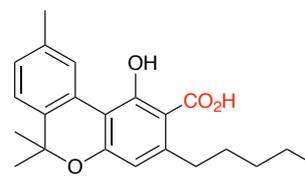
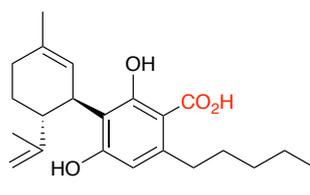
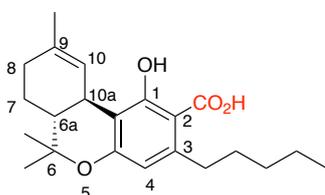
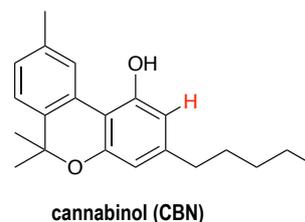
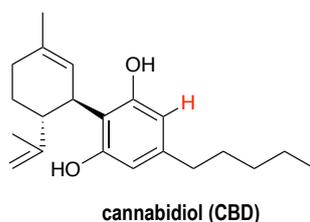
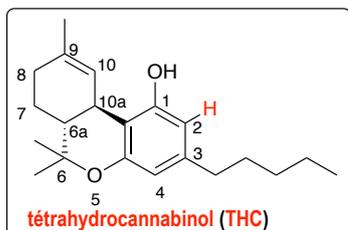
ac. Δ^8 ou Δ^9 -tétrahydrocannabinolique (THCA)

cannabidiol (CBD)

ac. cannabidiolique (CBDA)

cannabinol (CBN)

ac.cannabinolique (CBNA)



Chanvre à fibres et chanvre à résine. Types de chanvre :

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

Chanvres à "drogue" et terminologies :

• marijuana (2-6% en THC) = kif, herbe, shit, teuch, berch, diazoïque, bernaouy, ...
+ tabac = pétard, tarpet, « berch du pauvre » (avec miel)

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

Huile de cannabis (>50 % THC)

Analyse en ccm :

Extraire les cannabinoïdes par l'éther de pétrole.

Employer un témoin de THC et/ou CBD.

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

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

Révélation :

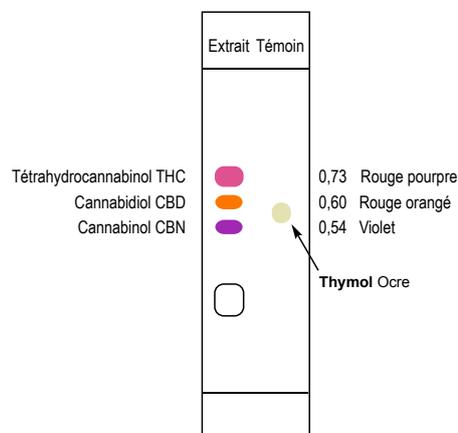
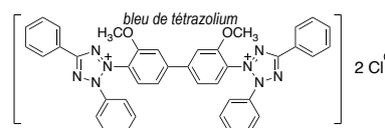
- Pulvériser le réactif au sel de Bleu solide B (di-anisidine tétrazolium) préparé juste avant l'emploi :

Sel de Bleu solide B 10 mg

Eau distillée q.s.p. 10 mL

- Caractériser les taches fournies par le chanvre indien en notant leur couleur et leurs intensités relatives.

On peut ainsi déterminer le type de chanvre.



Chromatographie du chanvre indien

Retenir que :

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

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

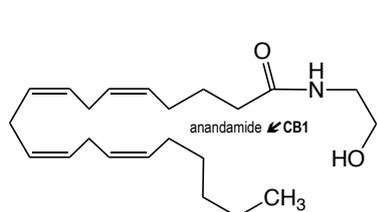
Chanvre à fibres et chanvre à résine, types :

- à « drogue » : **THC > 1%** , pas de **CBD**
- à fibres : **< 0,1% THC** et **>> CBD**
- intermédiaire : fortes teneurs en **CBD** et **THC** (méditerranéen)

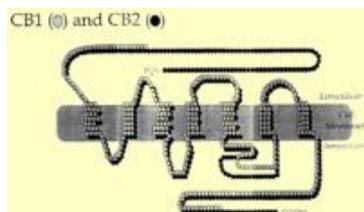
- qu'il est possible de réaliser « à l'officine » un test simple (analyse en ccm, en prenant comme référence le **thymol**) pour trancher entre 2 variétés de chanvre !

Récepteurs du THC ($\Delta 8$ ou $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol) :

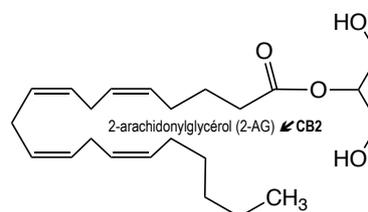
Des travaux sur cette drogue végétale ont permis de découvrir 2 **récepteurs du THC**, dont le ligand naturel du **CB1** est l'**anandamide**, et du **CB2** est le **2-arachidonyl-glycérol**.



anandamide → **CB1**



récepteurs CB1 et CB2



2-arachidonylglycérol (2-AG) → **CB2**

L'efficacité de dérivés du cannabis a été analysée dans la **douleur** : la douleur aiguë postopératoire, la douleur chronique non-cancéreuse et la **douleur cancéreuse**. Les résultats montrent que les dérivés du cannabis, administrés par voie intramusculaire ou orale, sont plus efficaces qu'un placebo **mais ne sont pas plus efficaces que la codéine à une dose d'environ 60 à 120 mg par voie orale**. Aucune étude n'a été réalisée avec le cannabis inhalé. Étant donné ce faible effet antalgique et le risque élevé d'effets indésirables tels :

- **sédation,**
- **somnolence,**
- **euphorie, dysphorie,**
- **dépression,**
- **hallucinations, vertiges, et**
- **hypotension artérielle.**

Les auteurs concluent que **les dérivés du cannabis n'ont pas de place dans le traitement de la douleur**. Des études rigoureuses s'avèrent nécessaires pour préciser la place des dérivés du cannabis dans les affections spastiques et les douleurs neuropathiques.

Le cannabis contient une soixantaine de cannabinoïdes, dont le **delta 9 tétrahydrocannabinol (9-THC)**. Il est exploité traditionnellement depuis des siècles. Son usage thérapeutique a explosé en Occident au XIX^e siècle, où il était largement prescrit aux patients atteints de la rage, de rhumatismes, d'épilepsie ou de douleurs.

Progressivement détrôné par d'autres psychoactifs plus puissants, il est définitivement prohibé dans les années 1920-1950. Dans les années 1990, son **exploitation à des fins thérapeutiques** est envisagée : depuis, un nombre croissant de pays ont légalisé le recours au cannabis à des fins thérapeutiques ainsi que les médicaments à base de cannabinoïdes. La France autorise les demandes de mise sur le marché de ces derniers depuis juin 2013. Le **Sativex®**, un spray buccal à base de cannabis, a reçu une AMM en janvier 2014 pour une seule indication : le traitement symptomatique de la **spasticité (contracture)** liée à la **sclérose en plaques (SEP)** des patients adultes, résistante aux autres traitements.

Pour mémoire, cette AMM de janvier 2014, ainsi qu'un avis de la Commission de la Transparence de la HAS en octobre 2014, mais depuis 6 ans, la commercialisation n'est toujours pas effective en raison d'un blocage au CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) sur le prix, au grand dam des patients.

Cannabis thérapeutique : oui à son utilisation non fumée, préconise le Comité scientifique de l'ANSM (20 Décembre 2018) : de nombreuses études ont été menées dans le monde sur l'éventuelle utilité du cannabis médical depuis la fin des années 80, conduisant de plus en plus de pays à légaliser son utilisation, sous conditions et dans certaines indications. Dans ce contexte, le Comité scientifique spécialisé temporaire sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France (CSST), créé par l'ANSM et présidé par le Pr Nicolas Authier (psychiatre, spécialisé en pharmacologie et addictologie), a rendu ses premières conclusions :

Cinq situations cliniques pourraient bénéficier de l'utilisation de cette plante, à condition qu'elle soit administrée par une voie non fumée et que la législation rende possible cette évolution. Un suivi étroit devra également être mis en place :

Les situations thérapeutiques retenues par les experts du CSST pour l'usage de cannabis à des fins médicales sont les suivantes :

1. **Douleurs réfractaires aux thérapies** (médicamenteuses ou non) accessibles. Pour en savoir plus, voir par exemple cette méta-analyse *Aviram J et Samuely-Leichtag G, Pain Physician 2017*, ainsi que cette prise de position récente de la Fédération européenne de la douleur (*Häuser W et al. Eur J Pain. 2018*).
2. Certaines formes d'**épilepsie sévères et pharmacorésistantes** : méta-analyse *Bas E et al., BMJ 2018*. A noter que certains enfants épileptiques sévères semblent également pouvoir en bénéficier (cf. cette revue très récente *Elliott J et al., Epilepsia, déc. 2018*).
3. **Soins de support en oncologie** : article de synthèse *Davis MP, J Natl Compr Canc Netw. 2016*. Voir aussi l'avis du 26 novembre 2018 du Comité éthique & Cancer, présidé par le Pr Axel Kahn. Ce Comité considère que l'**interdiction actuelle, au vu des preuves existantes, équivaut à un "refus de soins" et n'est donc pas éthique.**
4. **Situations palliatives** : article de synthèse *Strouse TB, J Palliat Med. 2015*.
5. **Spasticité douloureuse de la sclérose en plaques** : article de synthèse *Rice J et Cameron M, Curr Neurol Neurosci Rep. 2018*.

Cet avis est consultatif et ne garantit donc pas totalement la mise en œuvre d'un accès effectif à cette molécule et relativement simple dans un cadre médical. Création d'un comité d'experts pour étudier la pertinence et la faisabilité de la légalisation de l'utilisation médicale du cannabis.

Le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France a été créé en **septembre 2018** par l'ANSM. Cette création survient dans un contexte français figé depuis des années malgré la mise à disposition de médicaments ou préparations à base de cannabis dans de nombreux pays du monde (dernier pays en date à autoriser l'usage thérapeutique du cannabis : le Royaume Uni, depuis le 1er novembre 2018).

Comme le rappelait en septembre 2018 le Pr Nicolas Authier, Agnès Buzyn a publiquement soutenu ce processus d'évaluation de l'utilité du cannabis dans certaines situations pathologiques.

Liste des médicaments contenant la SAM : THC

Une recherche au Vidal avec « THC », ne donne RIEN.

Mais, une recherche au Vidal avec « **DRONABINOL** », il est dit :

« Le **dronabinol** est le nom du THC synthétique, commercialisé sous le nom de *Marinol* ». **MARINOL** 2,5 mg caps molle [ATUn] (Lab. AbbVie) : **Mais, pas de monographie !???**



C'est un delta-9-tétrahydrocannabinol synthétique. Le delta-9-tétrahydrocannabinol est la principale composante psychotrope de Cannabis sativa (marijuana).

Le delta-9-tétrahydrocannabinol est un **agoniste des récepteurs cannabinoïdes**. Il existe deux types connus de récepteurs cannabinoïdes, les CB1 et les CB2. Les récepteurs CB1 se retrouvent en grandes quantités dans le cortex cérébral, l'hippocampe, les noyaux gris centraux et le cervelet. On en retrouve de petites quantités dans l'hypothalamus et la moelle épinière. Les sièges de ces récepteurs nous permettent de prévoir les effets pharmacologiques du delta-9-tétrahydrocannabinol. Les récepteurs CB1 ne se retrouvent pas dans les centres respiratoires du tronc cérébral. Quant aux récepteurs CB2, ils se retrouvent en périphérie sur les cellules immunitaires.

Il a été démontré que les cannabinoïdes stimulaient l'appétit et atténuaient la nausée et les vomissements. Plus précisément, il a été démontré que l'endocannabinoïde anandamide stimulait la consommation d'aliments. Le delta-9-tétrahydrocannabinol se lie au même récepteur cannabinoïde, ce qui augmente l'appétit. En outre, il a été démontré que le delta-9-tétrahydrocannabinol et les autres cannabinoïdes diminuaient les vomissements en se liant aux récepteurs CB1.

Usage : ??? : NON Commercialisé !

Le dronabinol est utilisé dans la prise en charge des :

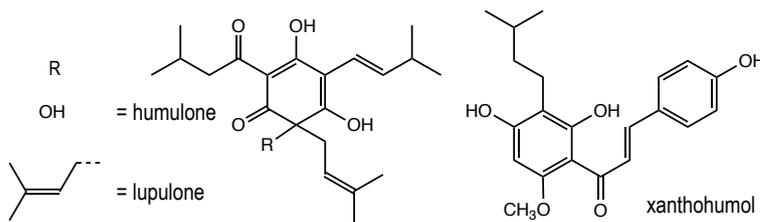
- **anorexies liées au sida**, et des **nausées et vomissements liés à une chimiothérapie**.

Médicaments contenant la substance active seule (0)

Médicaments contenant la substance active en association (0)

2- Le Houblon

Houblon, Humulus lupulus, Cannabacées

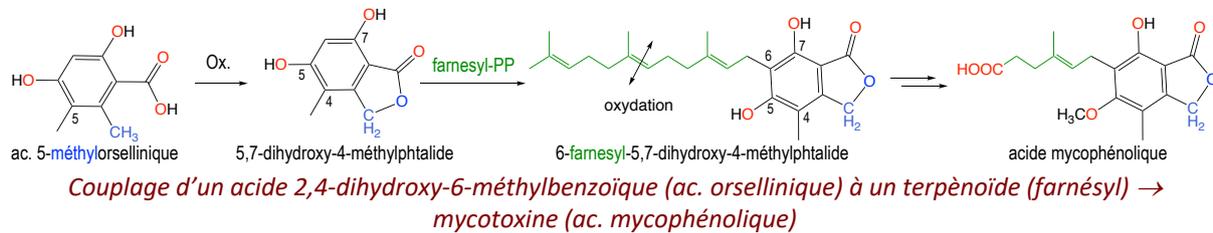


houblon (tige "fleurie" = bractées)

Drogues à dérivés des acides orselliniques (mycotoxines)

Généralités, biogénèse

Origine mixte : **terpénoïdes** (farnésyl) + polyacétate (ac. orsellinique) (voir p. 235 et p. 206).

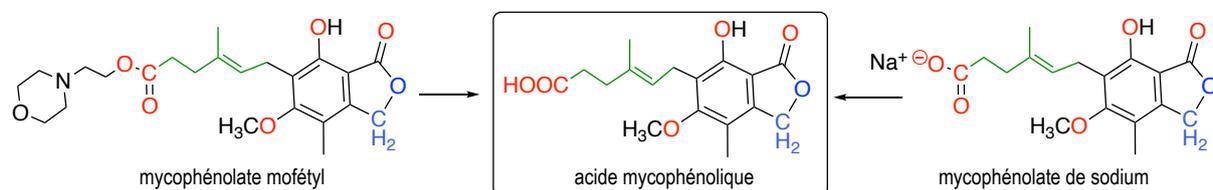


Monographie des Drogues à dérivés des acides orselliniques (mycotoxines)

Penicillium stoloniferum ou *P. echinulatum*, Trichocomacées

L'**acide mycophénolique** est une toxine produite par bon nombre d'espèces de *Penicillium* et certains *Aspergillus*. Industriellement, il est produit par *P. stoloniferum* ou *echinulatum*.

Mis au point par Roche, le médicament référent, **CellCept®**, fut approuvé par la FDA en 1995. L'**acide mycophénolique** (c'est la substance active **immunosuppresseur**) et son ester pro-médicament (**morpholinoéthyl** : **Mofétil®**) ou son sel (Na^+ : **Myfortic®**, Novartis), sont des **immunosuppresseurs utilisés pour prévenir le rejet aigu du greffon**, en cas de transplantation (notamment du rein, du cœur et du foie).



Mycophénolate mofétil® : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2017:1700. Déf. : (4E)-6-(4-Hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_7$; M_r 433,5).

Aspect : poudre cristalline blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau.

Mycophénolate sodique® : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2016:2813. Déf. : (4E)-6-(4-Hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de sodium ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_7$; M_r 433,5). Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'heptane.

Ce sont des **inhibiteurs de l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH)**, une enzyme-clé de la **synthèse de la guanosine**, donc, **inhibiteur** de la synthèse *de novo* de purine, **nécessaire à la croissance des cellules de l'immunité, lymphocytes B et T** (les autres cellules possèdent une voie de « recyclage » pour cette purine et échappent donc à cette inhibition).

Liste des médicaments contenant la SAM : acide mycophénolique - Liste I

CELLCEPT 1 g/5 ml pdre p susp buv; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 1g/5ml (Roche Registration GmbH)
CELLCEPT 250 mg gél; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 250mg (Roche Registration GmbH)
CELLCEPT 250 mg gél [ADP1]; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 250mg (Mediwin Ltd)
CELLCEPT 500 mg cp [ADP1]; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 500mg (Mediwin Ltd)
CELLCEPT 500 mg cp [ADP2]; Nouveau; mycophénolate mofétil; 500mg (BB Farma France)
CELLCEPT 500 mg cp pellic; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 500mg (Roche Registration GmbH)
CELLCEPT 500 mg pdre p sol diluer p perf; Commercialisé; mycophénolate mofétil chlorhydrate; 500mg (Roche Registration)
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg gél; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 250mg (Biogaran)
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg cp pellic; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 500mg (Biogaran)
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gél; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 250mg (EG Labo)
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg cp pellic; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 500mg (EG Labo)
MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 500 mg cp pellic; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 500mg (Mylan)
MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg gél; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 250mg (Sandoz)
MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg cp pellic; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 500mg (Sandoz)
MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 mg gél; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 250mg (Teva BV)
MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 mg cp pellic; Commercialisé; mycophénolate mofétil; 500mg (Teva BV)
MYFORTIC 180 mg cp gastrorésis; mycophénolate sodique 180mg (Novartis Pharma SAS)
MYFORTIC 360 mg cp gastrorésis; mycophénolate sodique 360mg (Novartis Pharma SAS)

Indications du mycophénolate mofétil :

en association à la **ciclosporine** et aux **corticoïdes**, pour la **prévention des rejets aigus d'organe** chez les patients ayant bénéficié d'une **allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique**.

Indications du mycophénolate sodique :

en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la **prévention du rejet aigu d'organe** chez les patients adultes ayant bénéficié d'une **allogreffe rénale**.

Vidal 2020 : Le but étant d'empêcher ou de freiner les réactions indésirables de rejet (« host versus graft disease ») ou les réactions du greffon contre l'hôte (« graft versus host disease »). Sont aussi utilisés pour cette fonction : les **corticostéroïdes** (qui agissent très tôt dans la réponse immunitaire), l'**azathioprine**, la **ciclosporine**, ou les **macrolides lactones fongiques** (**tacrolimus** (Prograf®), **sirolimus** (Rapamycine®) et son dérivé hémisynthétique **évérolimus** (Affinitor®)). Les immunoglobulines antilymphocytes, le basiliximab, sont utilisés en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux immunosuppresseurs classiques).

La plupart des antitumoraux ont un même effet immunosuppresseur, mais sont réservés à l'oncologie, du fait de leurs effets indésirables (cytotoxiques).

Les immunosuppresseurs sont des médicaments avec une marge thérapeutique étroite.

Les indications de l'ac. **mycophénolique mofétil**® s'étendent maintenant aux maladies auto-immunes telles que la **thrombocytopenie immune** (TPI), le **lupus érythémateux disséminé** (LED), la **sclérodémie systémique** (ScS), avec un certain succès.

Contre-indications :

Grossesse.

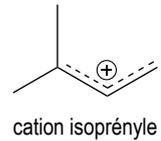
Vaccination par des vaccins vivants.

Effets indésirables : sont fréquents, moindre résistance aux infections, et parfois très graves : **cancers** (lymphomes non-Hodgkinien, peau), dans les traitements au long cours.

Drogues à Terpénoïdes

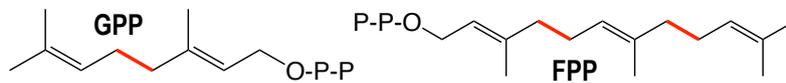
1- Généralités

L'unité biogénétique (l'isoprène), à la base des structures terpéniques de ce chapitre, se retrouve dans de très nombreuses autres familles de molécules naturelles. Elle existe sous forme d'une entité électrophile très réactive, le « **cation isoprényle** ». Celui-ci subit les attaques de toutes sortes de nucléophiles dans des réactions dites de « prénylation ». Dans le cas de biogenèses « mixtes », les nucléophiles sont des noyaux aromatiques, polyphénoliques, par exemple, → coumarines et isoflavones prénylées, biogenèse des anthraquinones des Rubiacées, d'une tryptamine → alc. indoloisopréniques de l'ergot,



2- Les principaux types de terpénoïdes

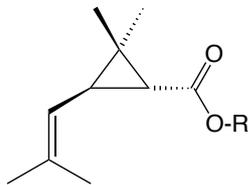
Monoterpènes réguliers et sesquiterpènes (GPP+FPP):



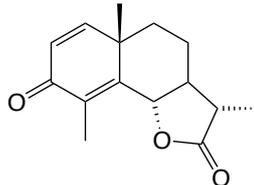
- Les drogues à **huiles essentielles**.
- Les drogues à **oléorésines**.
- Les drogues à **iridoïdes**.

Monoterpènes irréguliers (GPP):

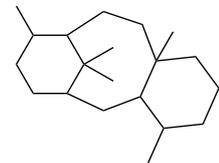
- Les drogues à **pyréthrinoïdes**.



pyréthrinoïdes



sesquiterpènes lactones



diterpènes (taxanes)

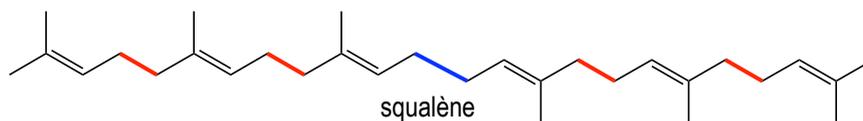
Sesquiterpènes (FPP):

- 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- État Naturel

2-A- répartition

H. E. exclusives des Spermaphytes. Plus particulièrement abondantes dans les familles des :

• Apiacées (ex Umbellifères)	• Astéracées (ex Composées)	• Conifères
• Lamiacées (ex Labiées)	• Lauracées	• Myrtacées
		• Rutacées

2-B- localisation

Tous les organes. Selon l'organe, la composition de l'HE peut varier. Par ex, pour l'**oranger amer** (*C. aurantium* L. ssp. *aurantium*, Rutacées) :

- fleurs → « E. de Néroli bigarade »
- feuilles → « E. de petit grain bigarade »
- zestes (péricarpe du fruit frais) → « E. de Curaçao » bigarade (= HE d'orange amère)

Structures histologiques :

- cellules à E. : Lauracées
- poils sécréteurs : Pelargonium (stipité) ; Lamiacées (ex Labiées) (sessile)
- pèche sécrétrice : schizogène (Myrtacées), schizolysigène (Rutacées)
- canaux sécréteurs : Térébinthacées, Apiacées (ex Umbellifères), Astéracées (ex Composées)

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

Volatilité + caractère odorant : éléments de communication chimique (pollinisation entomophile).

Moyen de défense contre prédateurs (micro-organismes, champignons, insectes, herbivores).

Rôle télétoxique (sur la germination des autres plantes).

Ces actions sont toutes favorisées par la localisation « périphérique » des éléments sécréteurs.

4- Propriétés physiques des huiles essentielles

Liquides à T° ordinaire. Entraînables par vapeur d'eau.

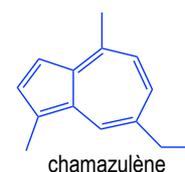
Très rarement colorées (sauf **azulènes**). Densité < H₂O (sauf girofle, cannelle).

Indice réfraction élevé. Présence d'un pouvoir rotatoire.

Solubles dans alcools, éther, solv. organiques : liposolubles.

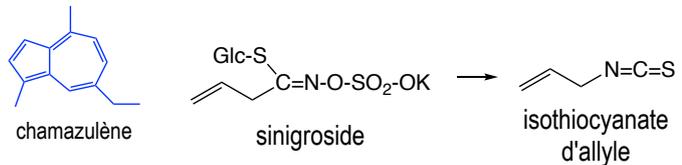
Peuvent conférer leur odeur à l'eau (→ eaux dist. aromatisées).

Altérables (conserv. limitée à 1 an).



5- Composition chimique des huiles essentielles

Sont aussi appelés "essences", des produits qui n'existent pas dans le végétal, mais qui sont odorants et volatils. Ils proviennent de l'hydrolyse (enzymatique) de précurseurs qui survient lors de la cueillette ou du broyage. Ex : chez la matricaire et la moutarde (à partir de glucosynolate : sinigroside).

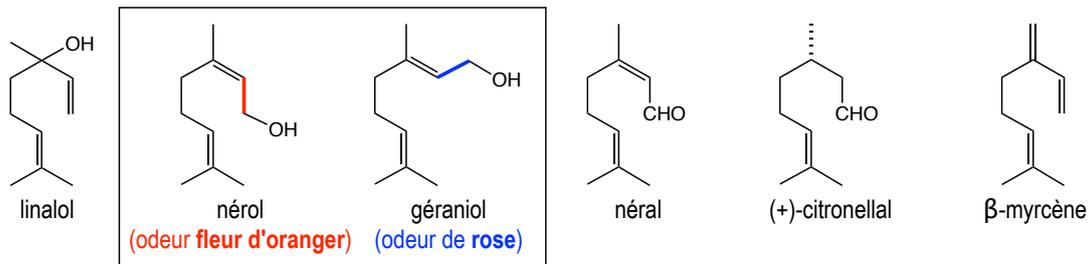


Mélanges complexes très variables, de constituants provenant de deux séries biogénétiques : **mévalonates** (terpéniques) et **shikimates** (phénylpropane, « aromatiques »).

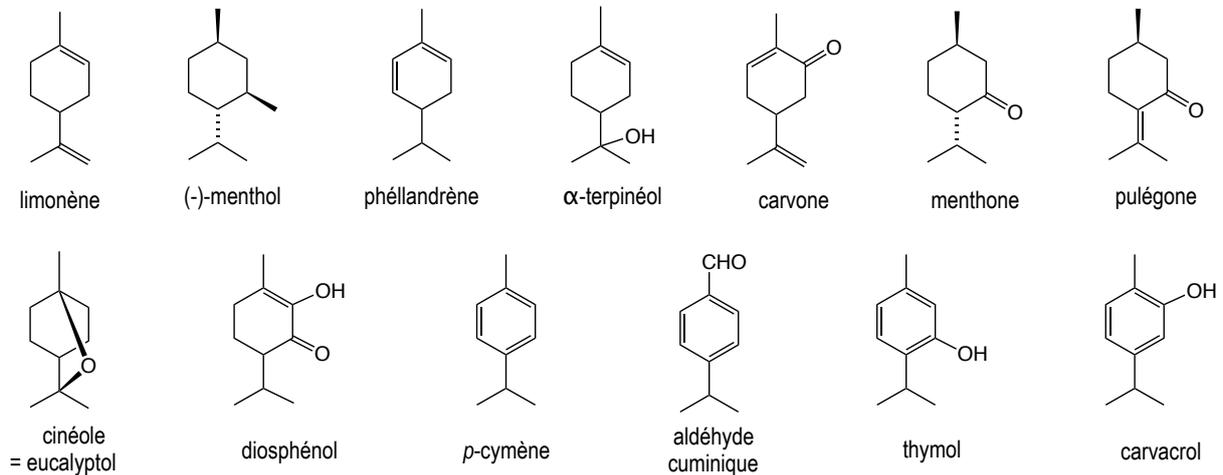
5-A- Série terpénique issue du mévalonate

Que des composés volatils en C₁₀ ou C₁₅ (mode d'obtention) : carbures, alcools, éthers, esters, aldéhydes, phénols,... → Plus de 400 composés acycliques, mono- ou bi-cycliques.

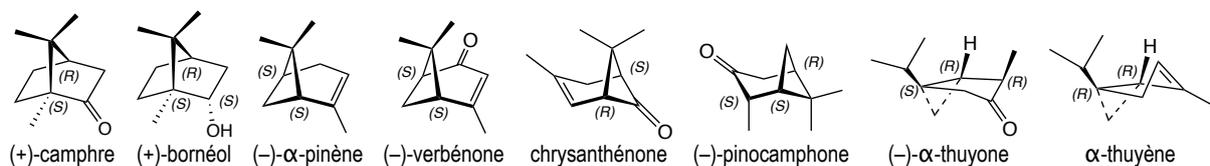
5-A-1- Exemples de terpènes acycliques



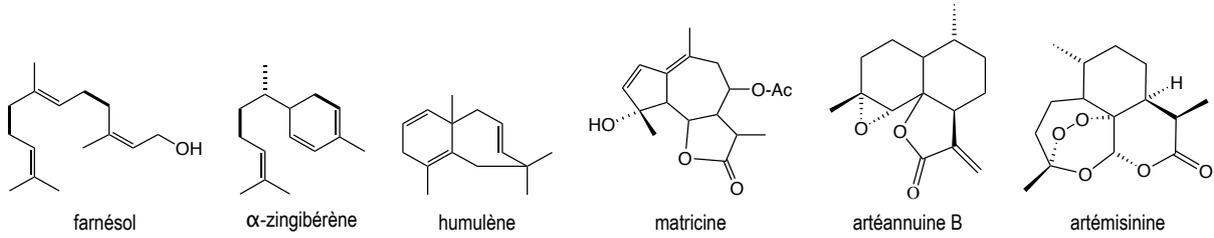
5-A-2- Exemples de monoterpènes monocycliques



5-A-3- Exemples de monoterpènes bicycliques



5-A-4- Exemples de sesquiterpènes

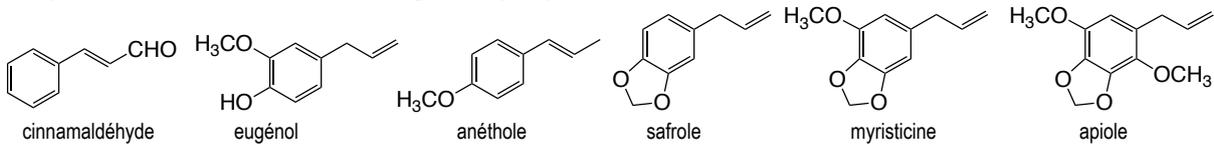


Composés des fractions « lourdes ». Les azulènes, instables, sont "anti-inflammatoires".

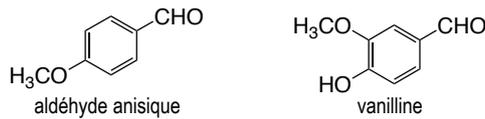
5-B. Série aromatique issue du shikimate

5-B-1- Exemples de composés en C6-C3

Responsables des caractères organoleptiques des essences.



5-B-2- Exemples de composés en C6-C1



5-C- Biogenèse de la série terpénique

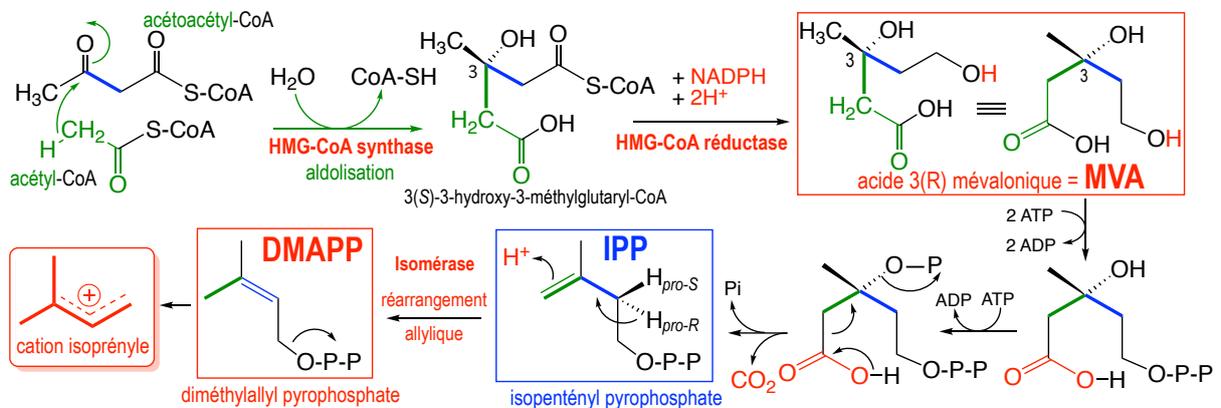
Deux étapes essentielles

- Formation de « l'isoprène activé »
- Couplages "tête-queue" d'unités en C₅ = prénylation.

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

5-C-1-a- Voie du mévalonate

Cette voie du mévalonate est présente chez les animaux (dont l'homme), les champignons, dans le cytoplasme des organismes phototrophes (algues ; plantes supérieures) et chez quelques eubactéries :



voie du mévalonate pour la formation de l'isoprène « activé » (ionisation après isomérisation en DMAPP)

Note : Cette biogenèse est l'occasion pour tout pharmacien de se rappeler à quelle étape stratégique, les hypocholestérolémiants (statines) bloquent la synthèse du cholestérol endogène (cellule hépatique) chez l'homme (puisque c'est par cette même voie qu'il en synthétise 4g/j, les 2/3 des besoins journaliers !).

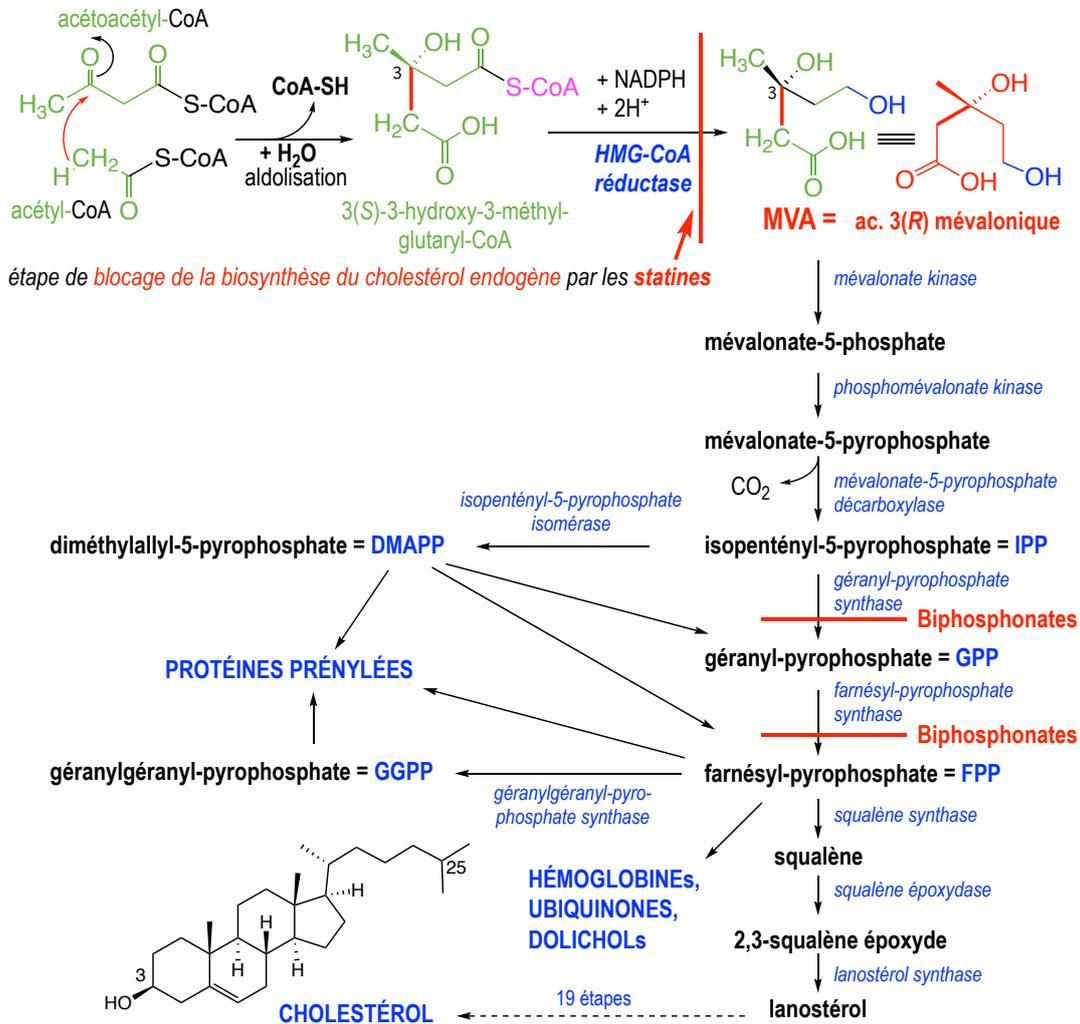
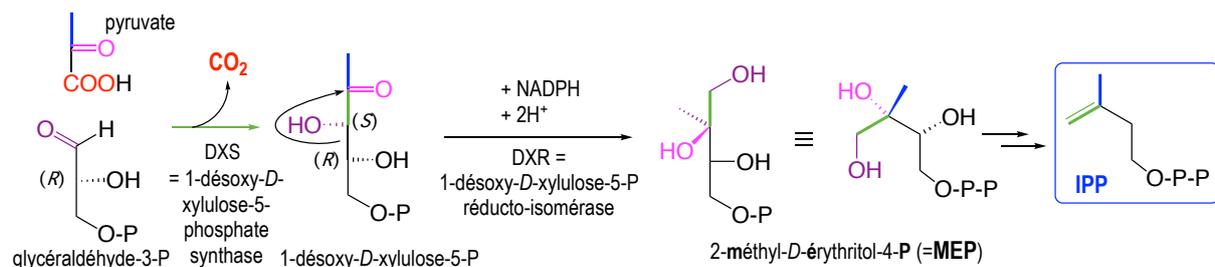


Schéma de biogenèse du cholestérol et dérivés chez l'animal et points d'action des hypocholestérolémiants

5-C-1-b- Autre voie "non-mevalonate pathway" = voie du « MEP »

Une seconde voie de biosynthèse, découverte par Michel Rohmer, à l'ENSCMu de Mulhouse (1993), conduit aux précurseurs universels (IPP et DMAPP) de ces produits naturels vitaux : la voie du méthylérythritol phosphate (MEP).

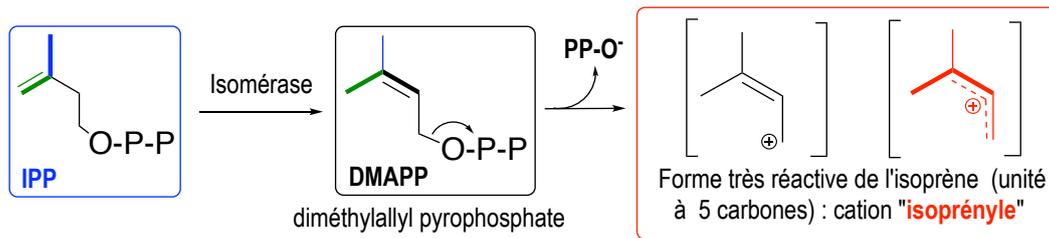


voie alternative du MéthylErythritolPhosphate (MEP) pour la formation de l'isopentényl-PP et donc, de l'isoprène « activé »

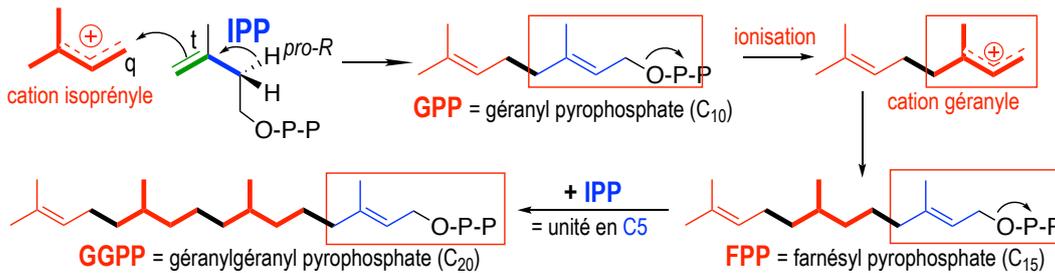
Cette voie existe chez la plupart des **eubactéries**, incluant de nombreuses **bactéries pathogènes** (*Mycobacterium tuberculosis*) ou opportunistes, ainsi que **dans les plastides** des organismes **phototrophes**, les **Plasmodiums**, aussi bien que les **parasites** responsables de la malaria. Mais, absente chez l'homme, **les enzymes de cette voie (DXS, DXR, CDP-ME synthase, ...)** constituent donc des **cibles potentielles** pour la mise au point d'herbicides, d'antibactériens ou d'antiparasitaires « spécifiques »...

5-C-1-c- Formation de l' « isoprène activé » (ionisation après isomérisation en DMAPP)

Quelle que soit la voie d'accès à l'IPP, ou au DMAPP qui en est issu par isomérisation, l'ester pyrophosphorique de l'alcool allylique s'ionise aisément (départ d'un diphosphate) en cation qui se délocalise sur l'ensemble des 3 carbonnes → cation isoprényle, très réactif :



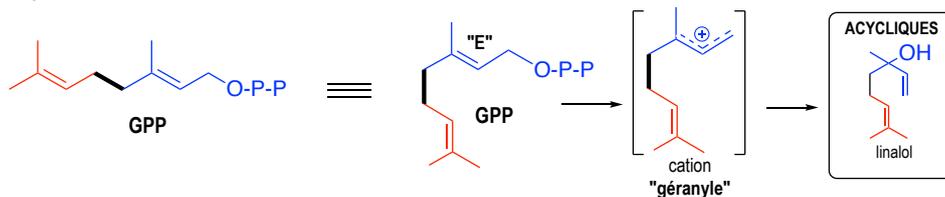
5-C-2- Couplages "tête-queue" d'unités en C-5 (prénylation)



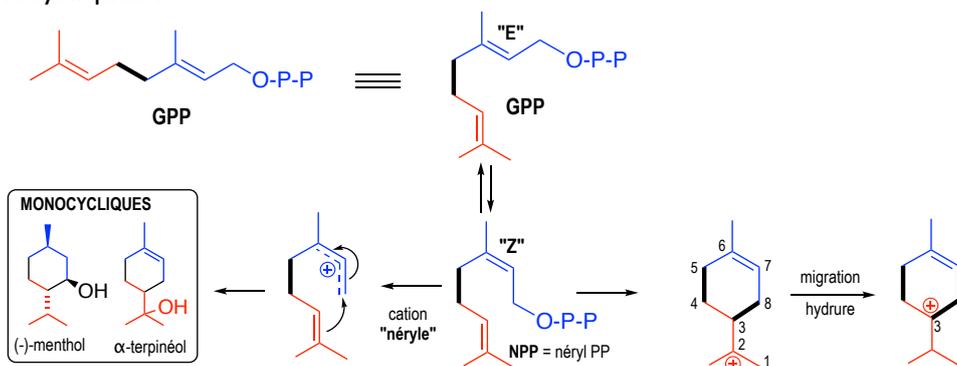
Voir aussi biosynthèse des alc. indolisopréniques de l'ergot p. 110, les anthraquinones de la garance p. 211, ...

5-C-3 Formation des terpènes (C-10) à partir du GPP

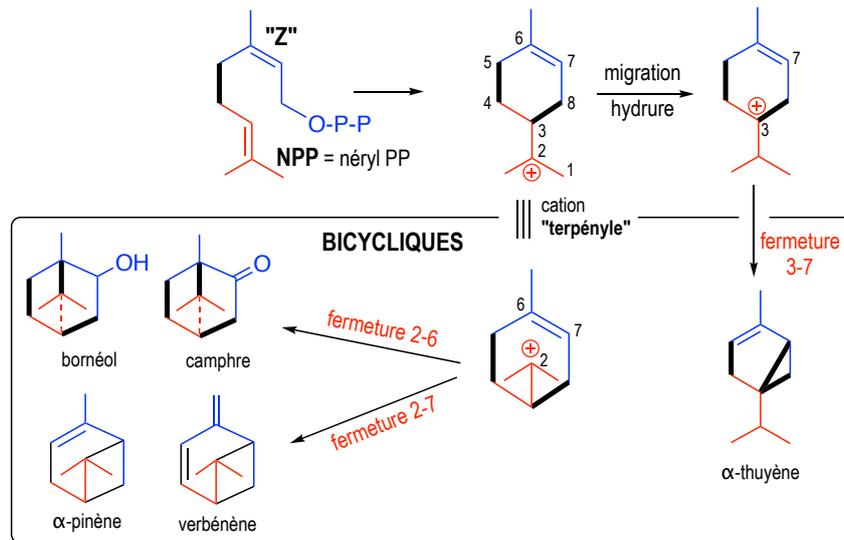
- Acycliques :



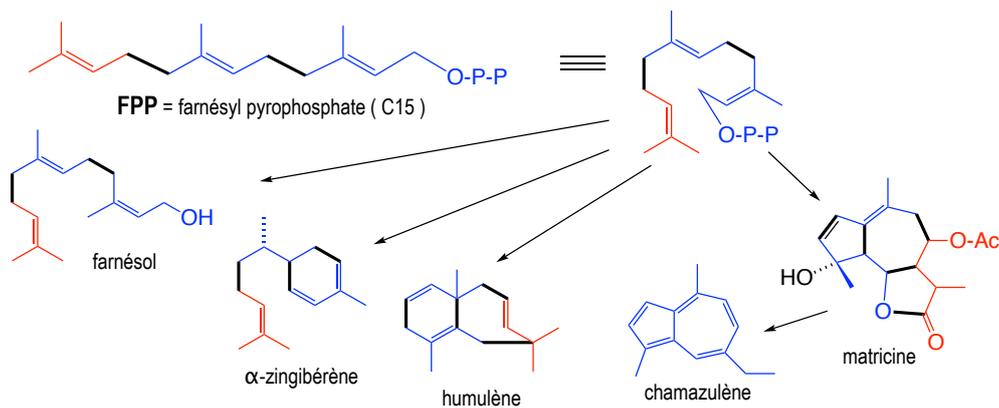
- Monocycliques :



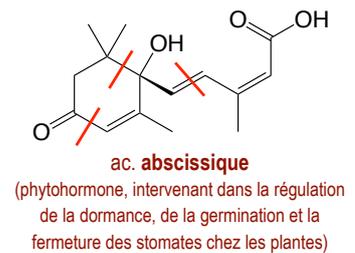
- Bicycliques :



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

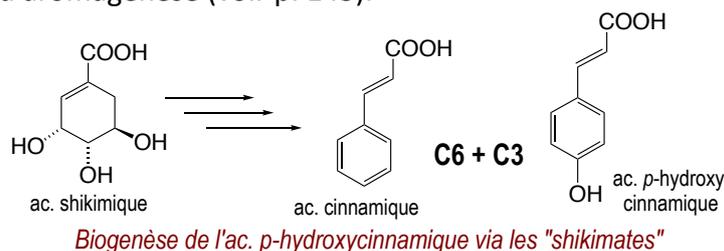


Des travaux italiens (PNAS, 2007): « *Absciscic acid is an endogenous cytokine in human granulocytes with cyclic ADP-ribose as second messenger* » : l'acide abscissique est **présent aussi dans le règne animal** où il joue le rôle de **cytokine pro-inflammatoire**. Il stimule certaines fonctions des **granulocytes humains**, la phagocytose, la chimiotaxie, la production de radicaux libres par activation de voies de signalisation conduisant à une augmentation du calcium intracellulaire.



5-D- Biogenèse de la série aromatique (aromagenèse)

Série du phénylpropane (shikimates) : formation de l'acide *parahydroxycinnamique* (via l'ac. shikimique) : voie d'aromagenèse (voir p. 143).



5-E- Remarques sur la composition des huiles essentielles

Les HE sont très complexes. On trouve cependant certaines constantes générales :

- La **plupart** des constituants sont « **terpéniques** » : seules quelques essences (**cannelle, giroflier**) renferment des « **aromatiques** » en majorité.
- Parmi les nombreux constituants (plus de 100 !), l'**un d'eux domine** : ex : l'essence d'anis = jusqu'à 95% d'anéthol. Il sert pour le contrôle en CPG.
- Pour **une même espèce végétale**, des **variations chimiques importantes** : 6 races spontanées de thym en France, en fonction du composé majoritaire :
 - thymol, ○ géraniol, ○ terpinéol et
 - carvacrol, ○ linalol, ○ thuyanol.

d'où l'importance de respecter « l'origine », dans les prescriptions.

- La **composition d'une HE** varie assez fortement en fonction du **milieu**, de l'**époque de végétation**, du **moment de la récolte au cours du nyctémère** : HE de menthe n'a pas la même composition selon qu'elle est récoltée le matin, à midi ou le soir !
- Enfin, elle **varie aussi avec le temps de conservation** (réactions de condensations, photochimiques ..., → les conserver en flacons bouchés, abri de la lumière, 1 an max.

6-Extraction

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

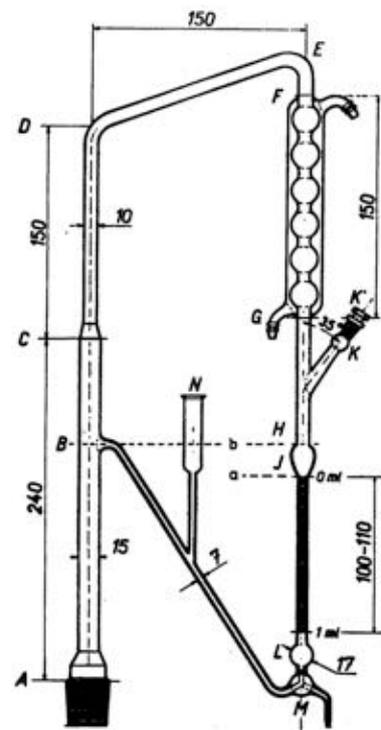
- Voir ci-contre l'appareil pour la détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales.

6-B- Expression à froid

Voir Cours VASAM.

6-C- Autres méthodes industrielles

- 6-C-a. "essences concrètes" ou "**concrètes**" (drogue fraîche, solvant organique volatil)
- 6-C-b. les "**absolues**" (résultent de l'épuisement des concrètes à basse T° par l'alcool absolu)
- 6-C-c. huiles essentielles "**déterpénées**" (ou rectifiées, par distillation des concrètes à basse pression → élimine les terpènes les + volatils, donc de mauvaise conservation)
- 6-C-d. huiles essentielles "**reconstituées**" (mélanges reconstitués de sub. mimant l'odeur de l'HE → terme « reconstitué doit figurer l'appellation spécifique, ex. : « HE reconstituée de .. »)
- 6-C-e. **l'enfleurage** (axonge = saindoux, épuisé par alcool → "absolue".
- 6-C-f. Les fluides supercritiques (CO₂ : P= 73,8 bars ; T= 31,1°C).



Appareil Pharmacopée

On réalise ces conditions dans des extracteurs par fluides supercritiques (FSC) :



extracteur FSC détails (chambre de macération et détente) pompe à CO₂

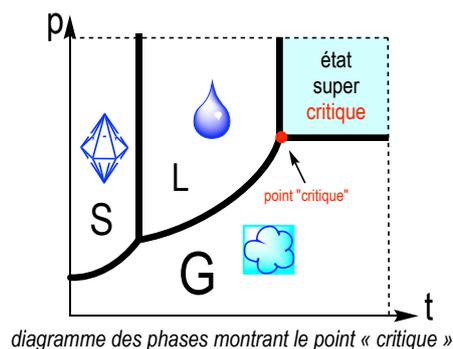


diagramme des phases montrant le point « critique »

7- Caractérisation-Essais

7-A- Essais sur les drogues

- Botaniques, morphologiques, microscopiques (mise en évidence sur les coupes : Soudan III), dosage : selon Pharmacopée à partir de 5 à 50g.

7-B- Essais sur les huiles essentielles

- Propriétés physiques : caractères organoleptiques (couleur, odeur), solubilités dans les alcools, densité, polarimétrie, indice réfraction, ccm, CPG/MS.
- Caractères chimiques : indices d'acide, d'esters, d'hydroxyle ; dosage d'un constituant majoritaire (anéthol dans essence de Badiane, ...).

8- Propriétés pharmacologiques des Huiles Essentielles

Notes : • Ne pas assimiler l'activité d'une HE à celles de la plante dont elle est issue (cas du romarin : cholérétique par ses acides-phénols, mais son HE est antiseptique + antiinflammatoire.

• Ne pas transposer les effets de certains terpènes, pris isolément, aux HE qui les renferment (mélanges bcp trop complexes).

On peut cependant attribuer aux HE 3 grands types de propriétés :

8-A- Pouvoir antiseptique

- Sur bactéries pathogènes diverses, aussi bien, antibiorésistantes
- Sur champignons inférieurs (*Trichophyton*) et levures (*Candida*).

Mis à profit en **usage int.** : antiseptie des voies respiratoires (HE Pin, Eucalyptus, *Eucalyptus globulus*, Myrtacées), ou urinaires (HE Buchu, *Barosma betulina*, Rutacées), aussi bien qu'**ext.** : HE Giroflier (clou, *Eugenia caryophyllata*, Myrtacées).

Les HE antiseptiques +++ : cannelle, thym, girofle, lavande, eucalyptus.

8-B- Pouvoir irritant → propriétés expectorantes, diurétiques

voie ext. : l'HE de Pin maritime est le type même d'essence irritante (révulsif) → augmentation de la microcirculation → rubéfaction → sensation de chaleur / anesthésie locale légère → nombreux embrocations, onguents, pommades, crèmes ou gels à base d'HE pour soulager entorses, courbatures, claquages, ...

voie int. : HE **eucalyptus**, de **pin** ou de **niaouli** (goménol) : stimulent les cellules à mucus et augmentent les mouvements des cils de l'épithélium pulmonaire et bronchique. Au niveau rénal : HE de **genièvre** provoque une vasodilatation des capillaires → congestion → effet **diurétique** (danger : pouvoir irritant important → hématuries = usage limité).

8-C- Propriétés spasmolytiques, sédatives

HE à **anéthol** (bcp d'Apiacées (ex Umbellifères) : coriandre, fenouil, anis vert) et HE des **menthes, verveine, thym, camomille**, diminuent ou **suppriment les spasmes gastro-intestinaux** et **augmentent sécrétions stomacales** → **digestives, eupeptiques** et **stomachiques** → **améliorent les symptômes associés d'ordre psychosomatiques** (insomnies, ...).

Certaines HE ont un **tropisme neurovégétatif** (HE de lavande, de mélisse) : traitement de l'anxiété, de l'agitation = neurosédatifs légers.

8-D- Autres propriétés

cholérétiques, cholagogues (sauges),
anti-inflammatoires, cicatrisantes (lavande, romarin, arnica,...),
vermifuges (tanaïsie, chénopode, ...).

8-E- Toxicité

a) lipophilie : traversent facilement les membranes (épiderme cutané, épithélium respiratoire en aérosol, ...). Ceci est favorable à l'administration du médicament. Mais ne pas négliger que ceci est aussi à l'origine du neurotropisme → d'un risque de concentration dans les structures du SNA et SNC (sphingosides) qui peuvent avoir des effets secondaires néfastes :

- Les E à **anéthol** (Badiane, Anis, ...) ont des actions convulsivantes ;
- Les HE à **thuyone** (Tanaïsie, Thuya, Absinthe, Sauges, ...) ou à **pinocamphone** (Hysope) sont psychoanaleptiques et à trop fortes doses → crises épileptiformes / tétaniformes avec troubles psychiques et sensoriels ! Proscrites.
- Les E à **menthol** : 2g de menthol → mortels par paralysie bulbaire chez l'homme. Chez l'enfant induit un spasme de la glotte → asphyxie réflexe → proscrites si < 3ans.
- E de **Sabine** irritations sévères voies génito-urinaires et utérines.

b) "banalisation".

9- Emplois

9-A- En pharmacie

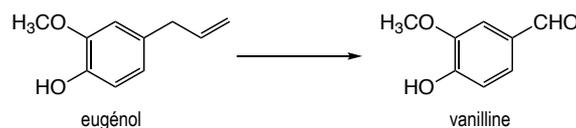
9-A-1- Pour leurs propriétés physiologiques.

En nature : menthe, verveine, ... ou leurs préparations galéniques → les HE : en aromathérapie.

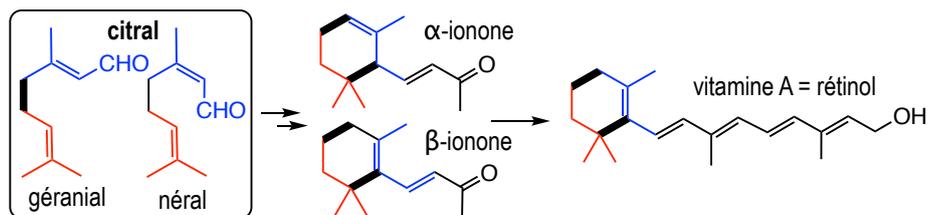
9-A-2- Source de Matières Premières.

Isolats = sub. pures isolées des HE :

- Anéthol : → oseltamivir®.
- Eugénol des feuilles (non officinales !) de canneliers (centaines de tonnes/an) → antiseptique, en odontologie, mat 1^{ère} pour synthèse de vanilline.



- citral : E. de Lemon-grass (verveine des Indes, *Cymbopogon citratus*, Poacées) : 75% de citral → synthèse des α - et β -ionones (précurseurs du rétinol = vitamine A) :



9-A-3- Excipient

Comme adjuvants ou aromatisants de nombreux médicaments.

9-B- Dans l'industrie

9-B-1- Parfumerie et cosmétologie

Toujours naturels : parfums de rose, jasmin, vétiver (*Chrysopogon zizanioides*, Poacées) ...

9-B-2- Alimentation

arômes jus de fruits, épices (poivres, girofle), condiments (fenouil, persil), sources d'anéthol (E d'anis et badiane).

9-C- Le droit et le devoir du Pharmacien

L'utilisation médicale des extraits aromatiques de plantes sous forme d'essences ou d'huiles essentielles (HE) est l'objet de l'aromathérapie. Les HE peuvent être utilisées en usage externe (onction, crème ou lotion), comme en usage interne (diluées dans du miel, dans de l'huile alimentaire ou simplement, sur un sucre). Les activités antibactériennes et anti-infectieuses des HE sont aujourd'hui scientifiquement démontrées.

Malgré des effets indésirables graves en cas de non-respect de la posologie, leur vente n'est pas réglementée, en France comme dans la plupart des pays européens. Une liste des HE ne pouvant être dispensées que par les pharmaciens figure cependant dans l'article D.4211-13 du CSP, ainsi qu'une liste des HE ne pouvant être dispensées que sur ordonnance (article L. 3322-5 du CSP). Les HE peuvent donc être commercialisées hors officines, sauf une quinzaine (liste fixée par décret : n°2007-1198 du 3 août 2007 - art. 1 (JORF 8 août 2007 rectificatif JORF du 18 août 2007), qui font toujours partie du monopole pharmaceutique :

- grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.) ;
- petite absinthe (*Artemisia pontica* L.) ;
- armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.) ;
- armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso) ;
- armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.) ;
- thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuja occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*Thuja Koraiensis* Nakai), dits "cèdre feuille" ;
- hysope (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) ;
- tanaïse (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- thuya (*Thuja plicata* Donn ex D. Don.) ;
- sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ;
- sabine (*Juniperus sabina* L.) ;
- rue (*Ruta graveolens* L.) ;
- chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.) ;
- moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

En l'absence de réglementations spécifiques, les médicaments intégrant des HE dans leur composition doivent répondre à la définition des « médicaments à base de plantes ».

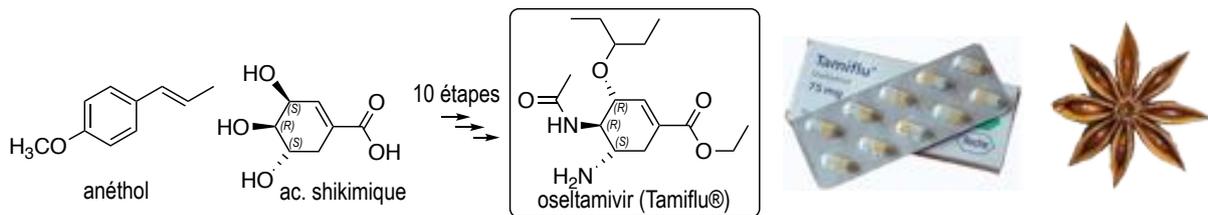
Les drogues à huiles essentielles -Monographies

Schisandracées (ex Illiciacées)

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

Badiane officinale. Petit arbre 5m, tjs vert. Drogue = Fruit = “anis étoilé” (8 à 12 follicules), H.E. (5-10%) : elle renferme du **trans-anéthol** (80-90%) stimulant digestif à faibles doses mais excitant SNC (stupéfiant) à doses élevées → délivrance réglementée : ordonnance médicale, mention au registre des ordonnances.

Renferme aussi 10% d'acide shikimique, précurseur hémisynthétique de l'oseltamivir, inhibiteur des neuraminidases virales (virus de la grippe), SAM du Tamiflu® :



Le facteur limitant, selon les laboratoires H. La Roche, dans la production de l'oseltamivir® est l'**acide shikimique**, dont la synthèse n'est pas réalisable de manière économique. Il est **isolé de l'anis étoilé (badiane de Chine)**. Treize grammes d'anis étoilé donnent 1,3 grammes d'acide shikimique → 10 capsules de 75 mg de Tamiflu®. Plus de 90% de la récolte est utilisée par Roche pour produire l'oseltamivir®. D'autres sources d'**acide shikimique** sont proposées : le **liquidambar** (*Liquidambar orientalis*; voir p. 165) et le **ginkgo** voir p. 188). L'**acide quinique** (voir p. 143), de l'écorce de tronc de **Quinquina** (Congo Kinshasa ; voir p. 128), est une matière première alternative.

Falsifié par le badianier du Japon (Shikimi) → suspendu de **11/2001 à 10/2007**.

Badiane de Chine : ANSM - mise à jour : 30 octobre 2007 : levée de la décision de suspension du 26/11/2001 (JORF du 4 décembre 2001 p.19287) : Suite aux **convulsions observées chez des adultes et des nourrissons ayant consommé des infusions de badiane aux Pays-Bas et en France**, l'AFSSAPS avait décidé une suspension de mise sur le marché, de délivrance et d'utilisation de la BADIANE DE CHINE, plante et poudre). La badiane de Chine avait été partiellement substituée par de la **badiane du Japon** (*Illicium religiosum* ou *Illicium anisatum*), très toxique (voir monographie suivante).

La monographie de la badiane de Chine a depuis été révisée et le texte, entré en vigueur le **1er juillet 2006** (addendum à la cinquième édition de la Pharmacopée européenne, intitulé « Addendum 5.5 » et portant la mention « 07/2006 » - Arrêté du 13 juin 2006 portant additif n°73 à la Pharmacopée, JORF du 22 juin 2006), permet d'éviter de telles substitutions de la badiane de Chine par d'autres espèces de badiane, notamment celle du **Japon**, grâce à une meilleure **description du fruit** et d'une méthode d'analyse par **chromatographie sur couche mince**).

• *Shikimi, Illicium anisatum (I. religiosum, I. japonicum), Schisandracées (ex Illiciacées)*

ou « anis étoilé du Japon », **très toxique !** (voir alertes AFSSAPS, ci-dessus).

Il contient de l'**anisatine** (sesquiterpène lactone, voir p. 263), responsable d'**inflammation sévère des reins, des tractus urinaire et digestif**, aussi bien que du **système nerveux central** (antagoniste non-compétitif de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et se lie aux récepteurs GABA_A).



Badiane du Japon
(toxique)

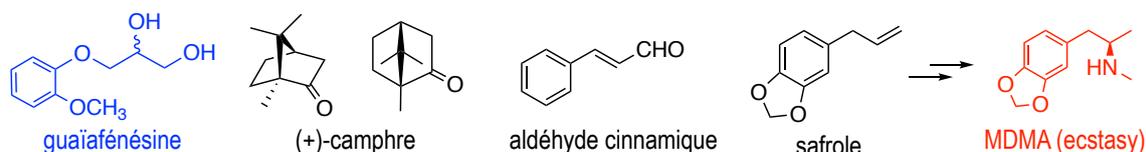


Badiane de Chine
(anis étoilé)

Lauracées

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

Grand arbre (50m) Chine et Japon, peut dépasser 1000 ans, circonférence x^{ieurs} mètres.
Drogue = bois, 2 à 3% HE à camphre + safrole.



d-camphre : Ph. Eur. 10^{ème} éd., **01/2015:1400**. Déf. : (1R,4R)-1,7,7-triméthylbicyclo-[2.2.1]heptan-2-one. $[\alpha]_D = +41$ à $+44$.

Actions physio. : antiseptique respiratoire, antibactérien, protecteur cutané, révulsif.

Mécanisme d'action (Vidal 2020)

Le **camphre** contient des dérivés terpéniques qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

Cas d'usage

Le **camphre** est utilisé dans la prise en charge de dermites irritatives.

En association au **lévomenthol**, il est utilisé dans la prise en charge de **rhinopharyngites**.

En association au **lévomenthol** et au **salicylate de méthyle**, il est utilisé dans la prise en charge d'**inflammations des voies aériennes supérieures**.

En association au **cinéole** et à la **guaïaifénésine**, il est utilisé dans la prise en charge de **bronchites**.

Liste des médicaments contenant la SAM : Camphre

BAUME SAINT BERNARD crème; camphre racémique; lévomenthol; salicylate d'amyle; capsicum oléorésine (P&G Health France)

CAMPHRICE DU CANADA 4 % bâton p appl loc; camphre racémique; 4% (Homme de Fer)

INONGAN crème; camphre racémique; salicylate de méthyle (Sofibel SAS)

LUMBALGINE crème; camphre racémique; glycol salicylate; nicotinate de benzyle; lévomenthol (Coopér. Pharm. Fr.)

PASTILLES MEDICINALES VICKS past à sucer menthol eucalyptus; alcool benzylique; thymol; camphre racémique; lévomenthol; baume de Tolu teinture; eucalyptus essence rectifiée (LUTTI)

VICKS INHALER tampon imprég p inhal p fumig; camphre racémique; lévomenthol (Procter et Gamble France)

VICKS VAPORUB pom; thymol; lévomenthol; camphre; térébenthine essence; eucalyptus essence (Procter et Gamble France)

Traitement d'appoint à visée décongestionnante au cours des **affections respiratoires banales** (rhume, toux, bronchite simple et trachéite).

Traitement local d'appoint : **douleurs** d'origine **musculaire et tendino-ligamentaire** de l'adulte.

Usages : camphre synthétique (racémique) = **parasiticide**

u. ext. : **révulsif** (alcool camphré à 10%) sur **douleurs rhumatismales**, **contusions**.

u. int. : **antiseptique pulmonaire** (*per os*).

À partir des **feuilles** de *C. camphora* (on extrait l'**HE** de "**ravintsara**").

• **Cannelier de Ceylan**, *Cinnamomum zeylanicum* **Nees**,

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

Propriétés **toniques** et **stomachiques**.

HE : → **teinture d'opium safranée**.

Liste des médicaments contenant la SAM : Cannelle

TONIQUE VEGETAL sol buv

Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes



cannelier

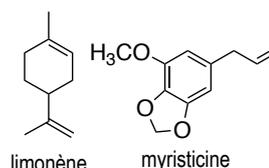
Myristicacées

• **Muscadier**, *Myristica fragrans* **Houtt.**,

Drogue : Graine sans son tégument (macis) → = "noix de muscade".

10-15% H.E. : limonène + myristicine.

Stimulant nerveux et **stomachique**.



noix de muscade entourée du macis (arille)

Rutacées (= Aurantiées)

• Oranger amer = Bigaradier, *Citrus aurantium L., var. amara Link*

Drogues : Feuilles, Écorces du fruit et **Fleur** : Ph. Eur. 10^{ème} éd., **01/2012:1810, corrigé 10.0**. Déf. : Fleur entière, non épanouie, séchée de *Citrus aurantium L. ssp. Aurantium* (*C. aurantium L. ssp. amara* Engl.).

Teneur : au minimum 8,0% de flavonoïdes totaux, exprimés en naringine (C₂₇H₃₂O₁₄ ; M_r 580,5) (drogue desséchée).

→ H.E. >2%, (+)-linalol et son acétate, (+)-limonène. Albédo : hespéridoside (voir citroflavonoïdes, p. 183)

• Oranger doux, *Citrus aurantium, var. dulcis*

Drogue : Zeste du fruit frais, limonène (95%).

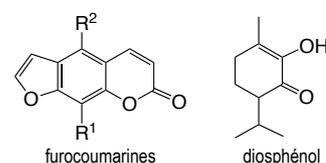
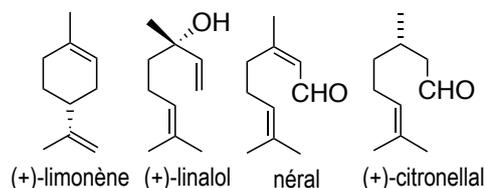
• Citronnier, *Citrus limonum L. = Citrus medica*

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

• Bergamotier, *Citrus limetta, var. bergamia*

Drogue : Fruit = "bergamote"

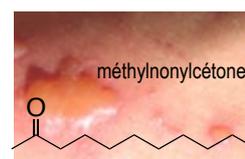
Eau de Cologne (bergaptène = furocoumarine)



→ • Rue fétide, *Ruta graveolens L.*

Plante fleurie (**Liste I**) : plante à sève (méthylnonylcétone = huile) allergisante par temps chaud et ensoleillé (brûlures).

Rutine (= rutoside).



Myrtacées

• Eucalyptus ("gommier bleu"), *Eucalyptus globulus Labill.*

Drogue : **Feuilles séchées d'Eucalyptus** : Ph. Eur. 10^{ème} éd., **07/2014:1320, corrigé 10.0**. Déf. : Feuille séchée, entière ou divisée, récoltée sur les rameaux plus âgés d'*Eucalyptus globulus* Labill.

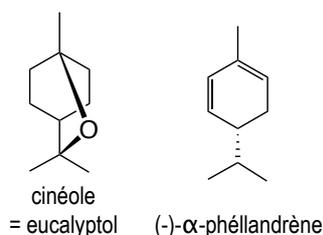
Teneur en huile essentielle :

- pour la drogue entière, au minimum 20 mL/kg (drogue anhydre) ;
- pour la drogue divisée, au minimum 15 mL/kg (drogue anhydre).

Huile essentielle : Ph. Eur. 10^{ème} éd.,

07/2010:0390. Déf. : HE obtenue par entraînement à la vapeur d'eau suivi de rectification, à partir des feuilles fraîches ou des tiges terminales fraîches de plusieurs espèces d'*Eucalyptus* riches en 1,8-cinéole. Les espèces principalement utilisées sont : *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T.Baker et *Eucalyptus smithii* R.T.Baker.

eucalyptol + phéllandrène



Liste des médicaments contenant la SAM : eucalyptol

BRONCHODERMINE pom; pin essence; cinéole; gaïacol créosote (SERP)

BRONCHODERMINE suppos adultes; pin essence; amyléine chlorhydrate; cinéole; gaïacol (SERP)

BRONCHODERMINE suppos enfants; pin essence; amyléine chlorhydrate; cinéole; gaïacol (SERP)

CALYPTOL INHALANT émuls p inhal p fumig; romarin essence; thym essence; pin sylvestre essence; cinéole; alpha-terpinéol (Techni-Pharma)

ESSENCE ALGERIENNE sol p inhal p fumig; lévomenthol; cinéole; gaïacol (Laboratoires Gerda)

GLYCO-THYMOLINE 55 sol bucc; thymol; sodium benzoate; sodium salicylate; sodium borate; lévomenthol; cinéole (SERP)

PHOLCONES BISMUTH suppos adultes; bismuth sous-succinate; cinéole; guaïfénésine (Coopération Pharmaceutique Française)

PULMOFLUIDE SIMPLE sol buv; sodium benzoate; terpène; cinéole; guaïfénésine (Laboratoires Gerda)

Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures et des bronches.

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

Feuilles, Essence de Niaouli, essence rectifiée = “goménol”, eucalyptol.

Liste des médicaments contenant la SAM : goménol - non Listé

COQUELUSEDAL PARACETAMOL 500 mg suppos; niaouli essence; paracétamol; gelsémium extrait mou hydroalcoolique; grindélia extrait mou hydroalcoolique; 500mg (Elerté)
COQUELUSEDAL suppos adultes; niaouli essence; gelsémium extrait mou hydroalcoolique; grindélia extrait mou hydroalcoolique (Elerté)
COQUELUSEDAL suppos enfant; niaouli essence; gelsémium extrait mou hydroalcoolique; grindélia extrait mou hydroalcoolique (Elerté)
EUPHONYLL sirop expectorant adulte; terpine; pin de Sibérie essence; niaouli essence reconstituée; eucalyptus essence (Mayoly-Spindler)
GOMENOL SOLUBLE 82,5 mg/5 ml sol p inhal p nébulis en ampoule; niaouli essence; 82,5mg/5ml (Laboratoire du Gomenol)
HUILE GOMENOLEE 2 % sol p instil nasal; niaouli essence; 2% (Laboratoire du Gomenol)
HUILE GOMENOLEE 5 % sol p instil nasal; niaouli essence; 5% (Laboratoire du Gomenol)
TERPONE sirop; terpine; pin de Sibérie essence; niaouli essence reconstituée; eucalyptus essence (Rosa-Phytopharma)
VASELINE GOMENOLEE 5 % pom; niaouli essence; 5% (Laboratoire du Gomenol)

L'essence de niaouli est un dérivé terpénique pouvant abaisser le seuil épileptogène. Elle est utilisée dans la prise en charge des **états congestifs des voies aériennes supérieures**.

Par voie **endonasale**, elle est également utilisée dans la prise en charge des **soins postopératoires de chirurgie**.

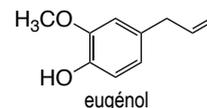
Par voie **rectale**, en association au **grindélia** et au **gelsémium**, elle est utilisée dans la prise en charge d'**affections bronchiques**.

→ • **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.

Eugénol : Ph. Eur. 10^{ème} éd., C₁₀H₁₂O₂. (M_r 164,2). **1037000**. [97-53-0]. 4-Allyl-2-méthoxyphénol.

Déf. : Liquide huileux, incolore ou jaune pâle, se colorant par exposition à l'air et à la lumière et devenant plus visqueux, pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, aux huiles grasses et aux huiles essentielles. *d*₂₀: environ 1,07.



Liste des médicaments contenant la SAM : eugénol - non Listé

ALODONT sol p bain bouch; chlorobutanol hémihydrate; eugénol; PULPARTHROL sol pour usage dentaire; lidocaïne; eugénol (Pierre Rolland)
cétylpyridinium chlorure (Tonipharm)

L'**eugénol** est un antiseptique et un analgésique.

En association à la **lidocaïne**, l'**eugénol** est utilisé dans la prise en charge d'**alvéolites**.

En association au **chlorobutanol** et au **cétylpyridium**, l'**eugénol** est utilisé dans la prise en charge de :

- **infections de la cavité buccale**,
- **soins postopératoires en stomatologie**.

Traitement local d'appoint des **infections de la cavité buccale** et **soins postopératoires en stomatologie**. **Diagnostic des allergènes responsables d'un eczéma de contact**.

Apiacées (ex Umbellifères)

• **Anis vert, Pimpinella anisum L.**

Drogue : Fruit.

Anis (fruit d') : Ph. Eur. 10^{ème} éd., **07/2017:0262 corrigé 10.0**. Déf. : Diakène entier, sec, de *Pimpinella anisum* L.

Teneur : au minimum 20 mL/kg d'huile essentielle (drogue anhydre).

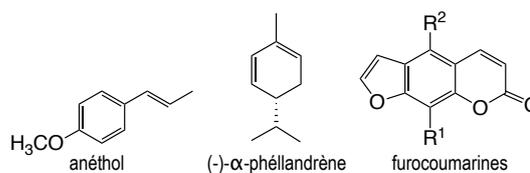
Proche de l'H.E. de Badiane (trans-anéthol) : **antibactérienne** et **antifongique in vitro** ; **antispasmodique**, **broncho-dilatatrice** et **stimulante des sécrétions bronchiques (in vivo)**. Peu toxique (2-3g/kg) car *E*-anéthol (DL50 = 0,1 g/kg pour le *cis*-anéthol !)

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des **troubles digestifs (ballonnements épigastriques, dyspepsies, ...)** et celui de leurs douleurs associées.

→ **élixir parégorique**.



graines d'anis vert



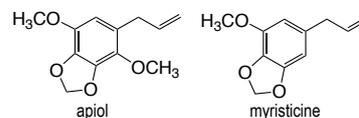
• **Fenouil, *Foeniculum vulgare* Miller**

Drogue : Fruit, trans-anéthol.

Fenouil amer (fruit de) : Ph. Eur. 10^{ème} éd., **04/2013:0824 corrigé 10.0**. Déf. : Diakènes et méricarpes secs de *Foeniculum vulgare* Mill. ssp. *vulgare* var. *vulgare*.

Teneur :

- huile essentielle : au minimum 40 mL/kg (drogue anhydre),
- anéthole : au minimum 60,0 pour cent dans l'huile essentielle,
- fenchone : au minimum 15,0 pour cent dans l'huile essentielle.



• **Persil, *Petroselinum sativum* L.**

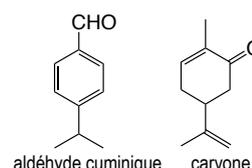
Feuille, Racine, Fruit. Allemand : **apiol** ; Français : **myristicine**.

• **Carvi, *Carum carvi* L.**

Fruit, **carvone**.

• **Cumin, *Cuminum cyminum* L.**

= « faux anis ». Fruit, **aldéhyde cuminique**.



• **Coriandre, *Coriandrum sativum* L.**

linalol.

Verbénacées

• **Verveine odorante, *Aloysia triphylla*, Palau (ex : *Lippia citriodora* Kunth).**

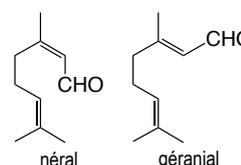
Drogue : Feuille

Verveine odorante (feuille de) : Ph. Eur. 10^{ème} éd., **01/2012:1834 corrigé 10.0**. Déf. : Feuilles séchées, entières ou fragmentées, d'*Aloysia citrodora* Paláu (syn. *Aloysia triphylla* L'Hér.) Kuntze ; *Verbena triphylla* L'Hér. ; *Lippia citriodora* Kunth).

Teneur :

- actéoside** (C₂₉H₃₆O₁₅ ; M_r 625) : au minimum 2,5 pour cent, exprimé en acide férulique (drogue desséchée) ;
- huile essentielle** : au minimum 3,0 mL/kg pour la drogue entière et au minimum 2,0 mL/kg pour la drogue fragmentée (drogue desséchée).

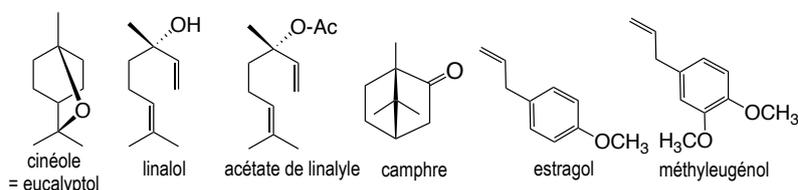
H.E. (> 0,4%) : **citral** (mél. **néral**+**géralial**) → verveine « citronnelle ».



Lamiacées (ex Labiées)

• **Lavande vraie, *Lavandula angustifolia* Mill. ou vera DC.**

Drogue : Sommité fleurie séchée ; H.E. : (Ph. F 11^{ème} Éd.), **linalol** (25 à 38%) + son **acétate** (25 à 45%) par CPG.



• **Lavande aspic, *L. latifolia* (L.f.) Medik. (*L. spica* auct., non L.)**

H.E. : (Ph. F 11^{ème} Éd.), **cinéole** (20-35%) + **camphre** (8-20%) + **linalol** (25-50%) + **acétate de linalyle** (< 3%).

• **Basilic, *Ocimum basilicum* L.**

Drogue : feuille séchée (Ph. F 11^{ème} Éd.), **estragol** (→ 80%) pour chimiotype principal (Réunion, Comores) ; **linalol** ou **méthyleugénol** autres chimiotypes (Europe du sud).

•Sauges, *Salvia sp.* :

-*Sauge officinale*, *S. officinalis L.*

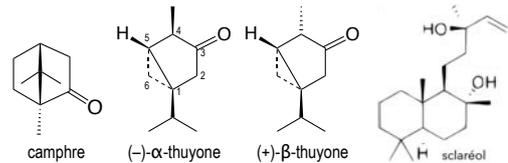
Drogue : **feuilles séchées**, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2015:1370, corr. 10.0**. Flavonoïdes (1-3%), ac. phénols (ac. rosmarinique) et triterpènes (ac. ursolique). H.E. (> 12 mL/kg) : **camphre** (4-25%), **cinéole** (5-13%) et cétones monoterpéniques bicycliques : **α- et β-thuyones (60%)** → refus de l'HMPC à lui attribuer une monographie !). **Teinture** (> 0,1%:p/p HE), Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2008:1889**.



S. officinalis

-*Sauge d'Espagne*, *S. lavandulifolia Vahl.*

Drogue : parties aériennes récoltées pendant la floraison → H.E. (1-2,5%) Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2008:1849**. **Camphre** (11 à 36%), **cinéole** (10 à 30%), mais < 0,5% de **thuyones**.



-*Sauge sclarée*, *S. sclarea L.*

Drogue : feuilles. Flavonoïdes (1-3%), ac. phénols (ac. rosmarinique) et triterpènes (**ac. ursolique**). H.E. de tiges fleuries, fraîches ou séchées (1-2,5%), Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2008:1850, corr 7.0**. **Camphre**, **cinéole**, **α- et β-thuyones (60%)** !

-*Sauge trilobée*, *S. fruticosa Mill. (syn. Salvia triloba L.f.)*

Drogue : feuilles séchée, entière ou divisée, de *Salvia fruticosa* Mill. (syn. *Salvia triloba* L. fil), Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2014:1561, corr. 10.0**. H.E. (1-2,5%) : **camphre**, **cinéole** (± 60%), mais <5% de **thuyones**.

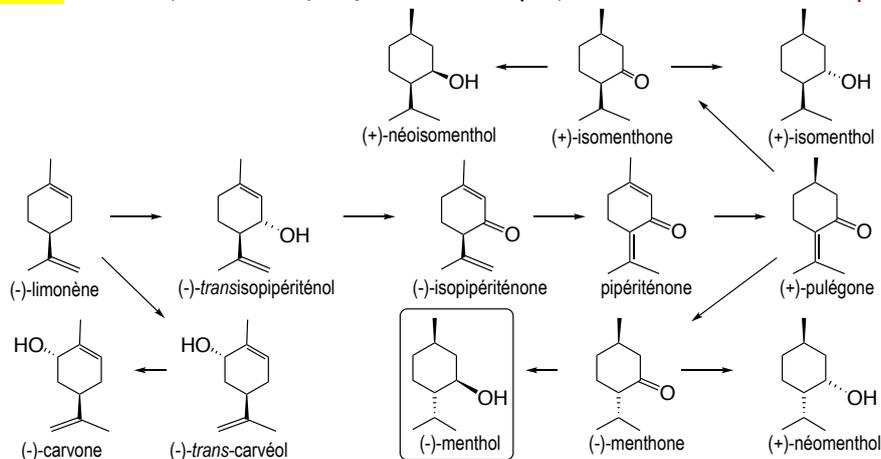
Usages des sauges : voie orale, pour traiter les **dyspepsies** (ballonnement gastrique, digestion lente, éructations, flatulences), en bain de bouche, pour l'**hygiène buccale**.

Ne pas associer aux médicaments agissant sur les récepteurs au GABA (barbituriques, benzodiazépines, ...).

•Menthes :

-*M. poivrée*, *Mentha x piperita L.*

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2017:0406**. Drogue : **Feuille séchée**, entière ou divisée de *Mentha x piperita* L. (= hybride *M. aquatica* L. et *M. spicata* L.) : bcp de flavones, triterpènes + caroténoïdes, **H.E.** Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2012:0405**. (>12 mL/kg drogue anhydre) = "peppermint oil" : **(-)-menthol** (30-55%), **(-)-menthone** (14-32%), **pulégone** (<3%), **carvone** (<1%). **Extrait sec** Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2017:2382** (>0,5 % d'**acide rosmarinique**).



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).

• **Mélicse (citronnelle)**, *Melissa officinalis* L.

Drogue : Feuilles séchées (Ph. F 11^{ème} Éd.) : acides phénols (**rosmarinique**), flavonoïdes, hétérosides de terpènes; H.E. (0,05%) : aldéhydes (**citral**, **citronellal**)

• **Marjolaine**, *Origanum majorana* L.

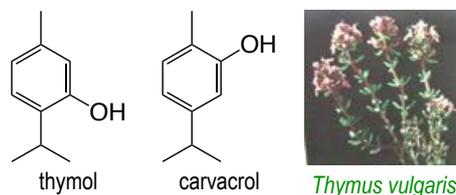
Drogue : Feuille + Sommité fleurie, H.E. (1-3%) : **α-terpinéol**, **terpin-1-én-4ol**.

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

Drogue : Sommité fleurie, **thymol** + **carvacrol**.

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

Drogue : Tiges fleuries (Ph. F 11^{ème} Éd.; H.E. > 1,5%), 6 chimiotypes en F ; **thymol**, **carvacrol** et leurs **glucosides** → odeur caractéristique du **thymol**. Cholérétiques, cicatrisantes, antiseptiques.



• **Serpolet**, *T. serpyllum* L.

Drogue : Tiges fleuries ; **thymol**, **carvacrol**.

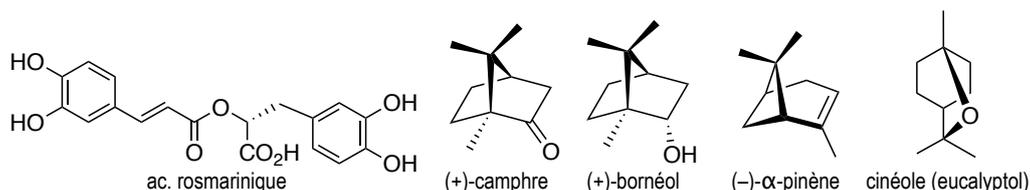
• **Romarin**, *Rosmarinus officinalis* L.

Drogue : **Feuilles de romarin** : Ph. Eur. 10^{ème} éd., **01/2013:1560 corrigé 10.0**. Déf. : Feuille entière séchée de *Rosmarinus officinalis* L. **Teneur** :

- au minimum 12 mL/kg d'huile essentielle (drogue anhydre),

- au minimum 3 pour cent de dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en acide rosmarinique (C₁₈H₁₆O₈ ; M_r 360,3) (drogue anhydre).

Ac. phénols (acide **rosmarinique**) : cholagogue et cholérétique ; H.E. : **bornéol** + **camphre** (15-25%), **cinéole** (15-30%), **α-pinène** (30%) : cicatrisante et stimulante du cuir chevelu.



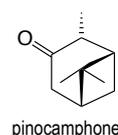
Liste des médicaments contenant la SAM : romarin - non Listé

AROMASOL sol p inhal p fumig
BOLDOFLORINE 1 CONSTIPATION PASSAGERE tis en sach-dose
BOLDOFLORINE cp pellic
BORIBEL TISANE N° 9 MINCEUR tis en sach-dose
CALYPTOL INHALANT émuls p inhal p fumig

DEPURATUM gél
MEDIFLOR DIGESTIVE N° 3 tis en sach-dose
MEDIFLOR HEPATIQUE N° 5 tis en sach-dose
PERUBORE INHALATION caps p inhal par vapeur
SANTANE O1 tis en vrac

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

Drogue : Feuille + Sommité fleurie, (drogue = polyphénols (ac. **rosmarinique**) : antiseptique, stimulante ; H.E. = **pinocamphone**, **isopinocamphone** : **stimulante**, **expectorante**, **antitussif** mais **convulsivante neurotoxique**).

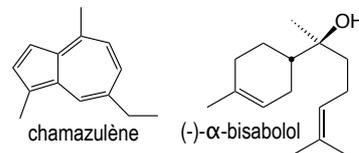


Astéracées (ex Composées)

• *Matricaire = Camomille allemande, Matricaria recutita L.*

Chamomilla recutita (L.) Rauschert. Drogue : Capitule floral, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2019:0404, corr. 10.0**. Déf. : Capitules secs de *Matricaria recutita* L. (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert). **Teneur :**

- **huile essentielle bleue** : au minimum 4 mL/kg (drogue desséchée),
- **apigénine-7-glucoside totale** (C₂₁H₂₀O₁₀ ; M_r 432,4) : au minimum 0,25% (drogue desséchée).



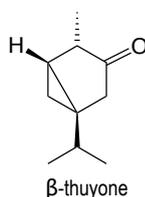
Flours du centre jaunes, ext. blanches (réceptacle creux) → H.E. bleue

(Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2008:1836**). Déf. : Huile essentielle bleue obtenue par entraînement à la vapeur d'eau, à partir des capitules ou des sommités florifères, frais ou séchés, de *Matricaria recutita* L. (*Chamomilla recutita* L. Rauschert). Il existe 2 types d'huile essentielle de matricaire, caractérisés comme étant riche en **oxydes de bisabolol** ou riche en **(-)-α-bisabolol**. 0,8% HE, riche chamazulène → bleu foncé, **bisabolol** (sesquiterpène). **Stomachique, diurétique**. Us. Ext. : **anti-inflammatoire, anti-rhumatismale, cicatrisante**, et décocté pour éclaircir les cheveux.

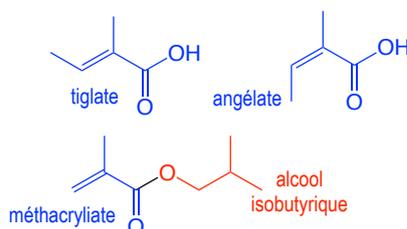
• *Camomille romaine, Chamaemelum nobile (L.) All.*

Drogue : Capitule floral, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2017:0380, corr. 10.0**. Déf. : Capitule floral séché de la variété double cultivée de *Chamaemelum nobile* (L.) All. (*Anthemis nobilis* L.).

Teneur : au minimum 7 mL/kg d'huile essentielle (drogue desséchée). **Caractères :** Les capitules floraux sont blancs ou gris-jaune, hémisphériques, solitaires, formés d'un réceptacle conique et plein, sur lequel sont insérés les fleurons mêlés de petites paillettes transparentes. H.E. = 1%, esters **angéliques, méthacryliques d'alcools butylique, isoamylique** ; peu de **chamazulène** → bleu clair ; + polyphénols (**ac. caféique**, flavones = **glucosides de apigénol et lutéolol** ; voir p. 180).



camomille romaine



Stomachique, antispasmodique, tonique amer. Us. Ext. : HE anti-rhumatismale (entre dans la préparation des Vermouths).

• *Armoise, Artemisia vulgaris L.*

Drogue : Feuille + Sommités fleuries, (Ph. F., 11^{ème} Ed.), **cinéole** + **thuyone**. Antispasmodique et emménagogue.



armoïse (inflorescence)

armoïse (feuille)

• *Absinthe, Artemisia absinthium L.*

Drogue : Feuilles + Sommités fleuries, (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., **04/2011:1380, corr. 10.0**, Déf. : Feuille basilaire ou sommité fleurie, légèrement feuillée, ou mélange de ces organes entiers ou contusés, séchés, d'*Artemisia absinthium* L. **Teneur :** au minimum 2 mL/kg d'huile essentielle (drogue desséchée).

azulène + thuyone. Apéritive, **emménagogue** et **vulnérable**. **Toxique pour le SNC** (des variétés non productrices de thuyone sont cultivées).

Drogues à oléorésines

1-Définitions

- **Oléorésines** : produits de consistance molle ou semi-liquide ; mélanges d'H.E. et de résines (térébenthines, « baumes » du Canada) ;
- **gommes-résines** et gommo-oléorésines : exsudats résineux + gommes (**encens** = oliban, opopanax, **myrrhe**, galbanum)
- **baumes** : Oléorésines particulières (présence de composants benzoïques et cinnamiques).
- **résines** : résidus de distillation d'oléorésines naturelles (la part non volatile) : « résine de chanvre, de Jalap, ... »

2-Etat naturel

- oléorésines : Conifères + dicotylédones : Anacardiacees (**mastic** des Pistachiers), Burséracées (**élémi de Manille** → savonnerie), Diptérocarpacées (**gurjum** : fixateurs en parfumerie = guiazulène).
- gommes-résines : Burséracées, Apiacées (Ombellifères).
- Térébenthines : spécifiques des Pinacées.

3-Emplois

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

Drogues à oléorésines - Monographies

Conifères à oléorésines

- Pins, *Pinus* sp. Pinacées.

Pin maritime = *P. des Landes*, *P. pinaster* Aiton = *P. maritima* Lam.),

→ essence de térébenthine (voir aussi « drogues à tanins », p. 203).

- 1) gemmage : traditionnel (H_2SO_4) : résine brute hydrodistillée → essence de térébenthine (« gum turpentine ») + colophane (« gum rosin »).
- 2) industrie du bois : résidus = souches, lavées broyées extraites par solvant organique : distillation → dipentène, "huile de pin", térébenthine de bois (« wood turpentine ») + colophane de bois (« wood rosin »).
- 3) industrie du bois : utilisation pour la pâte à papier. Procédé Kraft ("cuisson au sulfate") → essence de térébenthine de sulfate. Les eaux résiduelles → l'huile de pin brute (« tall-oil ») → acides gras + bêta sitostérol et colophane (« tall-oil rosin »).

Emplois : térébenthine = modificateur des sécrétions bronchiques et expectorant, rubéfiant par voie externe.

Autres "huiles" issues des Conifères

- **Pin Sylvestre**, *Pinus sylvestris* L., Pinacées

Droque : Bourgeons des feuilles ou "aiguilles" (Ph. F 11^{ème} Éd.). pinènes + limonène.

- **Cyprès (cônes)**, *Cupressus sempervirens* L., Cupressacées

- **Genévrier**, *Juniperus communis* L., Cupressacées

Droque : "Baie" (Ph. F 11^{ème} Éd.) : H.E. (2%) à pinènes (80%). → le gin.

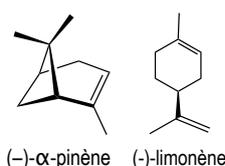
- **Juniperus oxycedrus** L., Cupressacées

Droque : → huile (ou "goudron") de cade.

- **Sabine**, *Juniperus sabina* L., Cupressacées

Droque : → huile toxique (thuyone, sabinol).

Cyprès (fruits = galbules)



Drogues à Iridoïdes

1- Définition

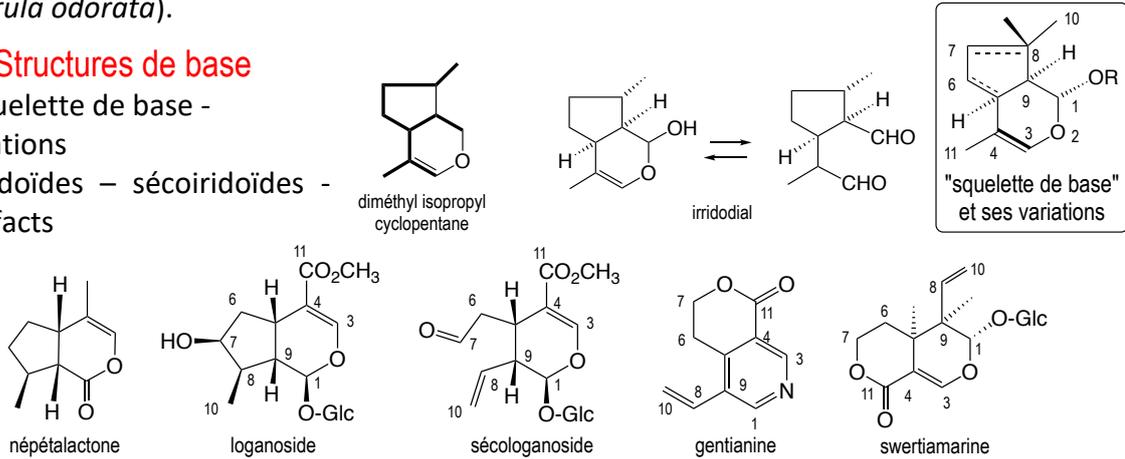
2- État naturel – Répartition

Insectes (fourmis australiennes : **Iridomirmex**), Dicotylédones : Gentianales, Lamiales, Scrophulariales.

Familles riches en hétérosides d'iridoïdes : Oléacées, Loganiacées, Apocynacées et Rubiacées (*Asperula odorata*).

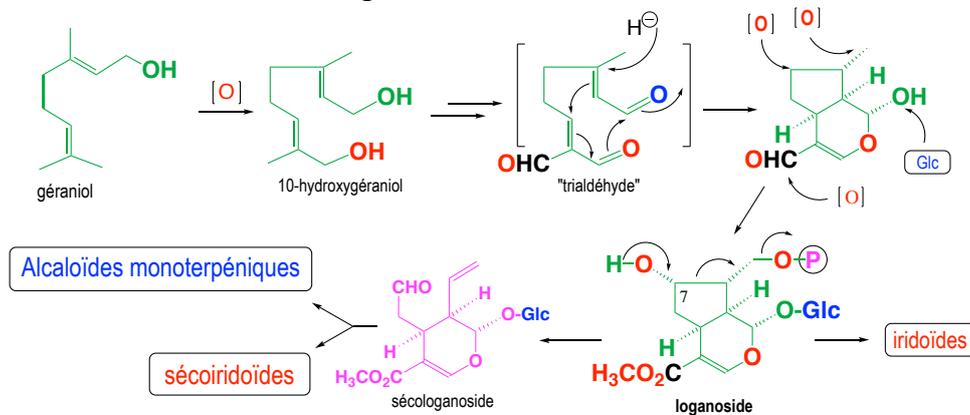
3- Structures de base

- squelette de base - variations
- iridoïdes – sécoiridoïdes - artéfacts

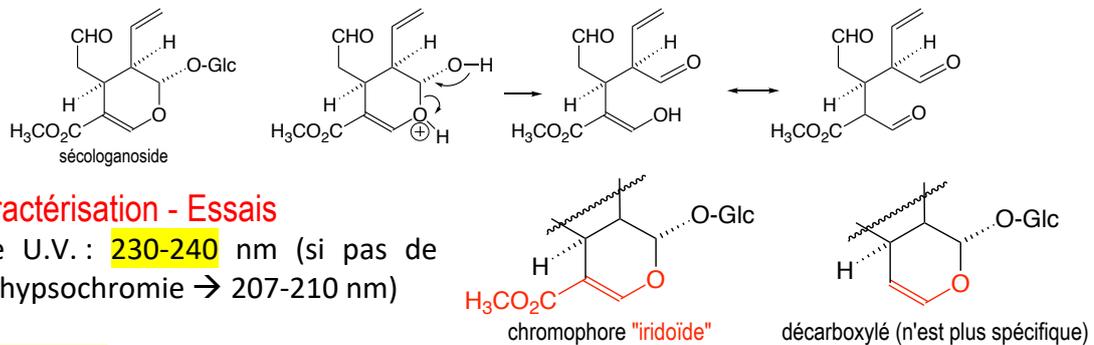


4- Biogenèse

loganoside → iridoïdes vrais ; sécologanoside → sécoiridoïdes



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

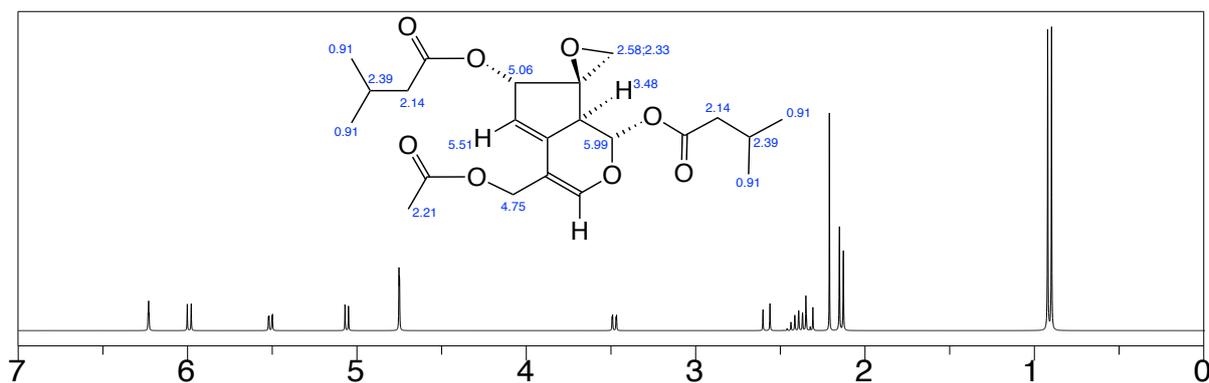


5- Caractérisation - Essais

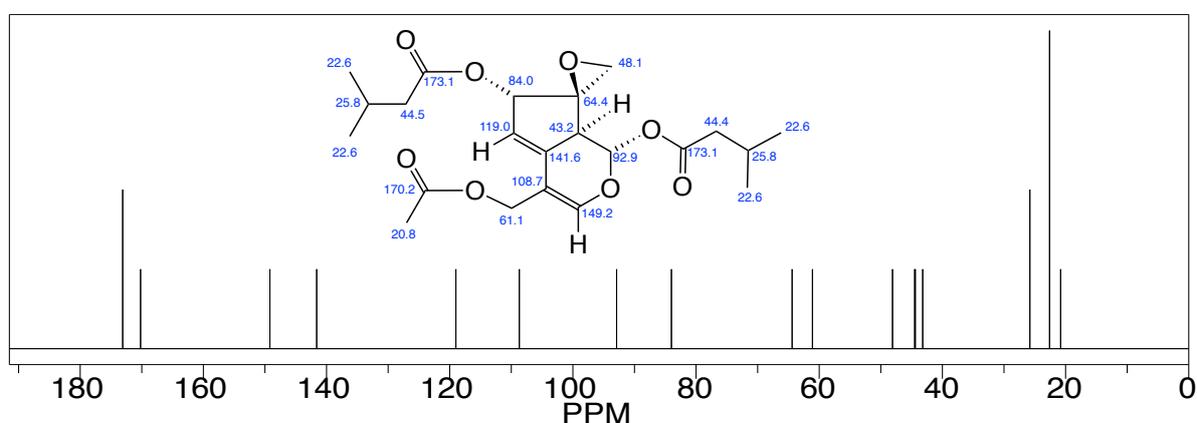
- Spectre U.V. : 230-240 nm (si pas de CO₂CH₃ : hypsochromie → 207-210 nm)

- I.R. : 1640 -1660 cm⁻¹

- RMN ^1H et ^{13}C :



spectre de RMN du proton (^1H) du valépotriate



spectre de RMN du carbone (^{13}C) du valépotriate

- Réactions colorées :

- * Noircissement naturel
- * TRIM et HILL = sol. de CuSO_4 dans HCl dilué : **aucubine** (bleu), **harpagide** (rouge-violet)
- * Vanilline sulfurique.

- Extraction : sont solubles dans les solvants polaires ; comme pour les hétérosides. On les extrait par MeOH à chaud / poudre. Évaporer à siccité. Résidu dans eau chaude / CHCl_3 puis AcOEt. Ils sont très facilement hydrolysés par HCl et par les bêta-glucosidases (très fragiles). En présence d'ammoniaque, ils donnent des **artéfacts** = faux « alcaloïdes » (gentiane).

- Dosage : HPLC.

6- Propriétés physiologiques - Emplois

SAM de nombreux remèdes populaires : toniques amers, sédatifs, ...

En nature ou sous forme d'extraits :

- **Sédatifs du S.N.C.** (valériane → allopathie)
- **Hypotensifs-antioxydants** (olivier : oleuropéside → phytothérapie)
- **Antirhumatismaux** (harpagophyton → phytothérapie ; éléuthérocoque)
- **Laxatifs** (globulaire = Séné de Provence, falsification des S. de l'Inde et Khartoum)
- « **Toniques amers** » (gentiane jaune → alimentaires).

Drogues à Iridoïdes – Monographies

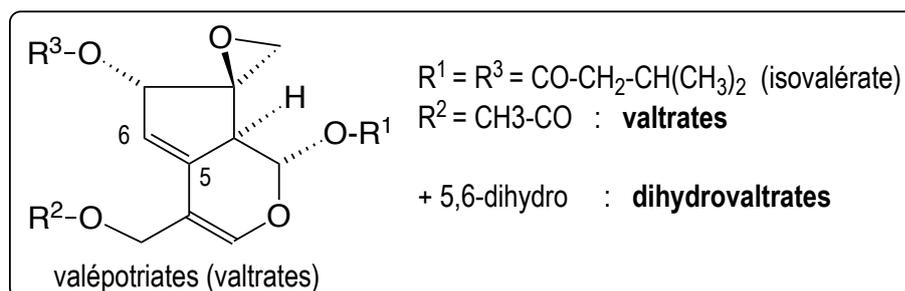
A) Valériane, *Valeriana officinalis* L., Valérianacées

"Herbe aux chats". Pl. herbacée à tige cannelée.

Drogues : **Organes souterrains** séchés à < 40°C, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **04/2017:0453**) ; 0,5 à 2% SAM.

Noircit rapidement après arrachage. Sans odeur à l'état frais, mais dégage une odeur d'urine de chat (ac. isovalérique)

Valeriana officinalis



Propriétés pharmaco : drogue = **sédatif du SNC**. Valtrates = **spasmolytiques fort** et diminuent motilité et agressivité = **anxiolytiques tranquillisants, hypnotiques, hypotenseurs légers** = action sédatif légère. Préparations galéniques : extrait mou, alcoolature (dr. fraîche) et teinture (dr. sèche).

Emplois : antispasmodique et sédatif nerveux associés à aubépine, passiflore.

Infusions de rac. stabilisée à 2-5g/L.

Essais bio : *Betta splendans* (poissons combattants, ...).

Liste des médicaments contenant la SAM : valériane

ARKOGELULES Valériane géli; valériane racine (Arkopharma)

BIOCARDE sol buv; agripaume partie aérienne teinture; avoine partie aérienne fleurie extrait fluide hydroalcoolique; aubépine sommité fleurie et fruit extrait fluide hydroalcoolique; mélisse partie aérienne fleurie extrait fluide hydroalcoolique; passiflore partie aérienne teinture; valériane racine teinture (Lehning)

DORMICALM cp enr; valériane racine extrait sec hydroalcoolique; mélisse feuille extrait sec hydroalcoolique; passiflore partie aérienne extrait sec hydroalcoolique (Forte Pharma)

ELUSANES Valériane géli; valériane racine extrait sec hydroalcoolique (Pierre Fabre Médicament)

EUPHYTOSE cp enr; ballote extrait sec; valériane extrait sec hydroalcoolique; aubépine extrait sec aqueux; passiflore extrait sec hydroalcoolique (Bayer Healthcare SAS)

SPASMINE cp enr; aubépine sommité fleurie poudre; valériane racine extrait sec (Jolly-Jatel)

TRANQUITAL cp enr; valériane extrait sec; aubépine extrait sec (GlaxoSmithKline Santé Grand Public)

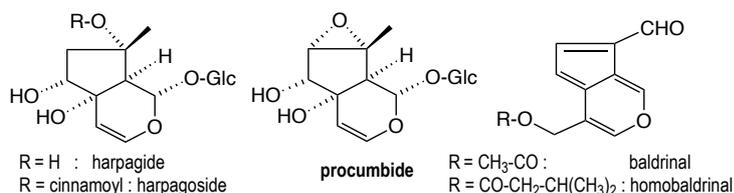
Indication : Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les **symptômes légers du stress**, les **états neurotoniques** et **favoriser le sommeil**. Usage réservé à cette indication sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. > 12 ans.

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

Griffe du diable, Racine de "Windhœck".

Drogue : racines latérales (Ph. Eur., 10^{ème} Ed. **01/2011:1095, corr. 9.2**) : Racine secondaire tubérisée, coupée et séchée d'*Harpagophytum procumbens* DC. et/ou de *Harpagophytum zeyheri* Decne. Teneur : au minimum 1,2% d'**harpagoside** (C₂₄H₃₀O₁₁ ; M_r 494,5) (drogue desséchée).

Composition chimique des racines : 1à 2% de SAM iridoïdes ayant perdu la fonction « ester ».



Sans toxicité aiguë ou à court terme, l'harpagophyton est une plante à visée **anti-inflammatoire**. La drogue est **anti-inflammatoire**, antiarthritique. L'**harpagide** est analgésique.

Liste des médicaments contenant la SAM : **harpagophyton** - non Listé

ARKOGELULES HARPAGOPHYTON géli
DOLOSOF 450 mg cp enr gastrorésis

ELUSANES Harpagophyton géli

Emplois : L'harpagophyton est utilisé, en phytothérapie, seul ou en association au piment de Cayenne, dans la prise en charge de **douleurs articulaires**.

Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (en thérapeutique adjuvante dans les cas d'arthrite et rhumatismes, de lombalgies).

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

Les Feuilles (Ph. Eur., 10^{ème} Ed. **01/2009:1878**)

Feuille séchée d'*Olea europaea* L.

Teneur : au minimum 5,0 % d'oleuropéine (C₂₅H₃₂O₁₃ ; M_r 540,5) (drogue desséchée).

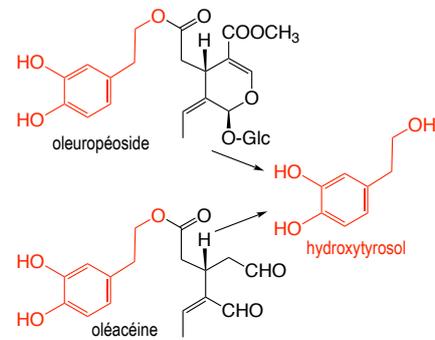
- a) botanique b) caractères c) composition d) emplois
(**phytothérapie**) : **normotenseur**.



Olea europaea (feuilles, rameau fructifère)

Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'**élimination urinaire** et digestive.

Hypotensive : inhibition de l'**enzyme de conversion de l'angiotensine** ; coronaro-dilatateur et anti-arythmique (probablement dû à l'**hydroxytyrosol**).



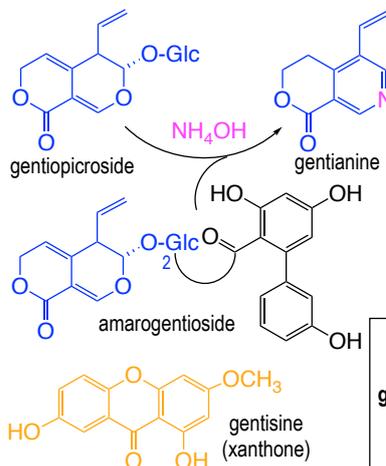
D) Gentiane jaune, *Gentiana lutea* L., Gentianacées

Ph. Eur., 10^{ème} Éd. **01/2008:0392**. Organes souterrains fragmentés et séchés de *Gentiana lutea* L.

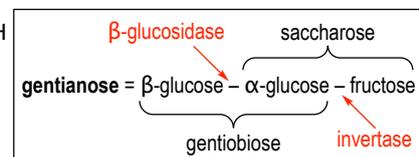
Herbe robuste, vivace par une souche. Tige dressée à grandes feuilles parallélinerves et opposées, de 1m à 1m50

de haut. Fleurs groupées à l'aisselle des feuilles, de type 5, jaune d'or → fruit = capsule à nombreuses graines ailées.

Droque : organes souterrains séchés (racines dures, à cassure nette, jaune ou brun rouge, très amère). Traitées par stabilisation pour la pharmacie. Laisser en tas, séchées lentement → hydrolyses enzymatiques : développe l'arôme et la couleur, pour liquoristerie (Suze).



Gentiana lutea



Principes colorants : xanthones (gentisine) + principes amers (sécoiridoïdes = gentiopicroside, amarogentioside (qui diminuent lors de la fermentation et saveur sucrée augmente par libération saccharose) + dérivés alcaloïdiques (gentianine = artefact !).

Essais : déceler l'éventuelle présence de **Vératre**. Ses feuilles y ressemblent beaucoup surtout quand il n'y a pas de hampe florale (les feuilles y sont alternes → confusion impossible).

Emplois : La racine est stimulant de la motricité et sécrétion gastrique. En pharmacie, sous forme de préparations galéniques (poudre stabilisée, teinture) comme tonique, stomachique et cholagogue.

Plantes toxiques avec laquelle une confusion est possible :

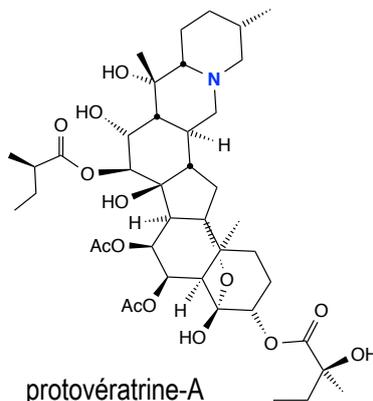
Ellébore blanc ou vératre, *Veratrum album*, Mélanthiacées (ex Liliacées)

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

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

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

Antidote = atropine.



Drogues à pyrèthrinoïdes - Généralités

1- Définition

- Monoterpènes irréguliers : Acides chrysanthémiques et pyréthriques.

2- Etat naturel

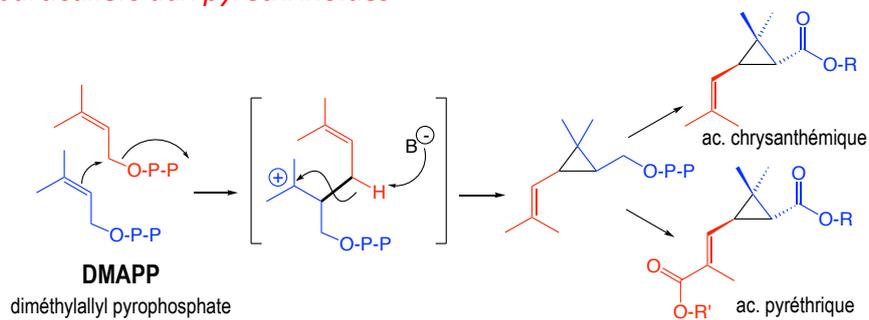
- Pyréthrines (exclusives des Astéracées (ex Composées) : *Santolina chamaecyparis* L.).

3- Biogenèse

3-1. Rappels biogenèse de l'isoprène

(voir page 235).

3-2. Aspects particuliers aux pyrèthrinoïdes



4- Préparation - Extraction

- pentanes, fluides supercritiques

5- Propriétés physiologiques - Emplois

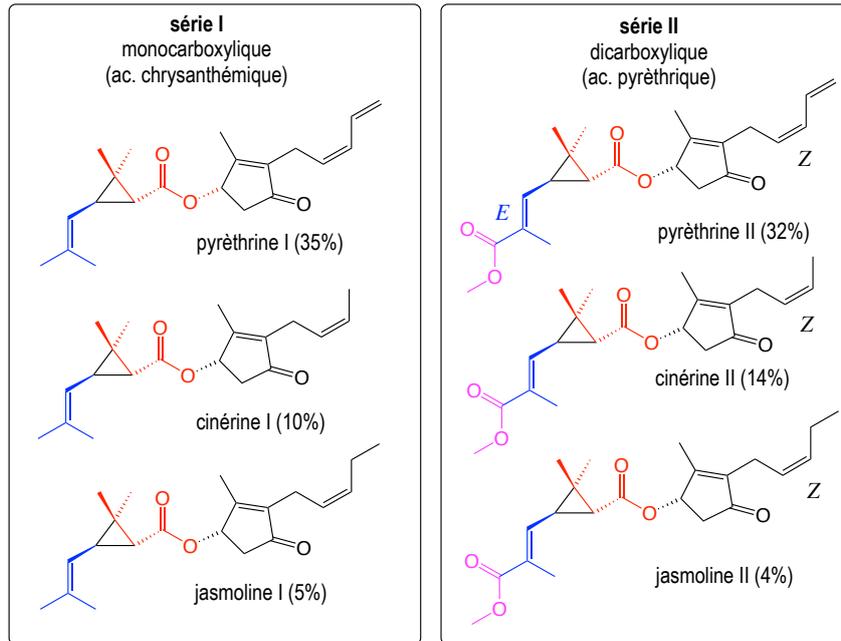
- En pharmacie (voir monographie).
- Industriels (voir monographie).

Drogues à pyrèthrinoïdes - Monographie

→ Drogue à "pyrèthres"

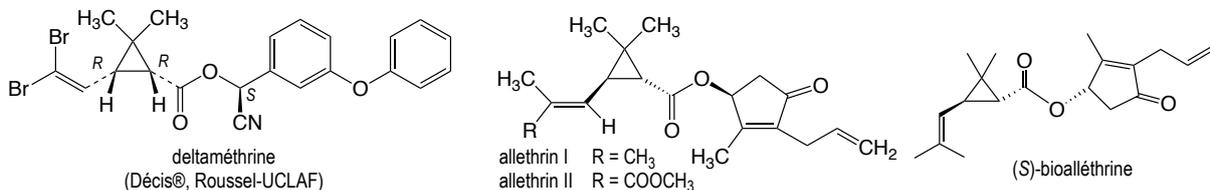
• **Pyrèthre de Dalmatie (*Chrysanthème insecticide*) *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Trev.)
Vis. = *Tanacetum cinerariifolium* (Trev.) Schultz Bip., Astéracées (ex Composées)**

Culture au Kenya et en Tanzanie.



« Knock-down » important pour ceux de la série II (**pyrèthrique**), mais leurs fonctions esters sont rapidement hydrolysées (perte d'efficacité); effet létal possible grâce à l'action prolongée de ceux de la série I (**chrysanthémique**).

Structures d'insecticides pyrèthrinoïdes de synthèse :



Les Drogues à Lactones sesquiterpéniques

1- Définition - nomenclature

Groupe important de métabolites secondaires (+ de 3000 décrites). Longtemps appelées « principes amers » (désuet). Leurs noms sont ceux du squelette suivi de « **olide** » (lactones) = guaian**olides**, germacran**olides**.

2- État Naturel

Répartition sporadique : champignons, bryophytes, Angiospermes : Lauracées, surtout Astéracées, où elles sont situées dans les poils sécréteurs des tiges et feuilles.

3- Structures

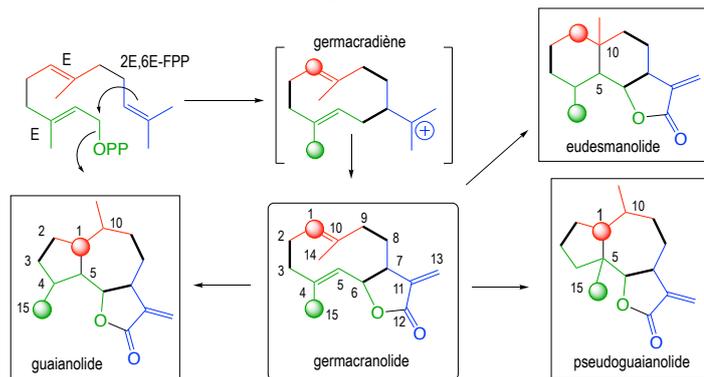
Toutes issues du 2E, 6E farnésyl-PP.

3-1. Biogenèse des sesquiterpènes

Voir page 238, le cation “cyclodécadiényle”.

3-2. Les principaux squelettes

Variations.



4- Extraction

Extractibles par solvants organiques (CH₂Cl₂, ou mélange éther/éther de pétrole/méthanol. Révélées en CCM par vapeurs I₂, KMnO₄ dilué ou vanilline sulfurique.

5- Propriétés physiologiques des sesquiterpènes lactones

5-1. Principes “amers”

Terme obsolète. Amertume due à la présence de la lactone (monoterpénique chez gentiane, sesquiterpénique chez la chicorée, triterpénique comme les « limonoïdes » des Rutacées ou quassinoïdes des Simaroubacées.

→ toniques, stimulants de l'appétit et des sécrétions gastriques.

5-2. Pouvoir antiparasitaire et anthelminthique

Particulièrement les pseudoguaianolides des *Ambrosia* (Astéracées) : ambrosine, contre les vecteurs de schistosomiasis (*Bulinus*, *Lymnaea*) : 90% de résultats.

5-3. Cytotoxicité et propriétés antinéoplasiques

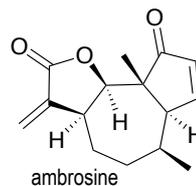
Propriété logique due à leur réactivité importante (α -méthylène lactone + époxyde) vis à vis des nucléophiles biologiques (thiols, amines). Agents alkylants de sites actifs d'enzymes (ADN polymérase). Aucune n'a été testée en clinique : trop grande cytotoxicité.

6- Plantes toxiques à sesquiterpènes lactones

6-1. Sesquiterpènes lactones de pollens d'Ambrosies et allergies

Ambrosies, *Ambrosia maritima* L., *A. trifida*, *A. artemisiifolia*, *Astéracées*

Sommités fleuries et notamment, les pollens renferment des substances allergisantes (**ambrosine** : pseudoguaianolide, damsine) →



dermites allergiques. Ce sont des « **haptènes** » par leur lactone α,β -insaturée → se lient aux protéines → allergènes → pb de santé publique (*A. artemisiifolia*, absinthe du Canada, initialement dans le couloir rhodanien).

Certaines espèces maraîchères :

- artichaut,
- endive,
- laurier-sauce,

ou encore, horticoles :

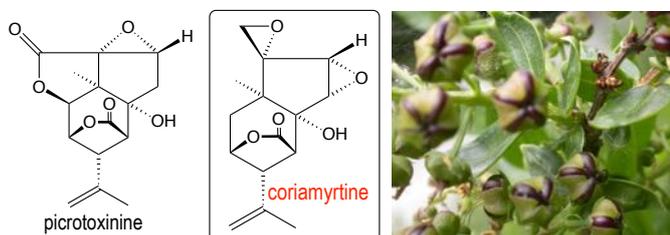
- chrysanthème,
- marguerite,
- asters,
- gaillardes,
- rudbeckia, ...,

sont à l'origine d'allergies de contact → **dermatites papuleuses** (allergènes situés dans les poils).

Corroyère = Redoul, *Coriaria myrtifolia* (Bauhin) L., Coriariacées : (= redoul, Sumac de Montpellier)

Arbrisseau ornemental du sud de la F. Fruits aigres-doux, comme des mûres, toxiques par ingestion :

coriamyrtine. Excitant bulbaire et médullaire (comme la strychnine) → convulsions épileptiformes intenses, myosis ou mydriase, dyspnée/apnées, hyperréflexie → mort par arrêt respiratoire. Les feuilles peuvent être confondues avec des folioles de Sénés !



Coriaria myrtifolia (Bauhin) L., Coriariacées : (= Sumac de Montpellier)

Coriamyrtine : proche de la **picrotoxinine** (ou **cocculine**) présente dans la Coque du Levant, *Anamirta cocculus*, Menispermacées (poison de pêche, en Inde ; convulsivant). Ce sont des **antagonistes des récepteurs à l'acide γ -aminobutyrique-A ($GABA_A$ = rapides)** → **stimulants du SNC et respiratoire** (antidotes des barbituriques, en pharmacie vétérinaire).

7- Emplois des drogues à lactones sesquiterpéniques

En pharmacie : voir monographies.

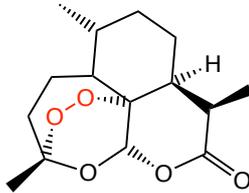
Les Drogues à Lactones sesquiterpéniques - Monographies

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

Armoise d'origine chinoise (« sweet wormwood » = absinthe douce), très odorante à petits capitules (2 à 3 mm) réunis en grandes panicules. Traditionnellement utilisée en médecine chinoise contre les fièvres malariques :



https://fr.wikipedia.org/wiki/TU_Youyou



armoise annuelle

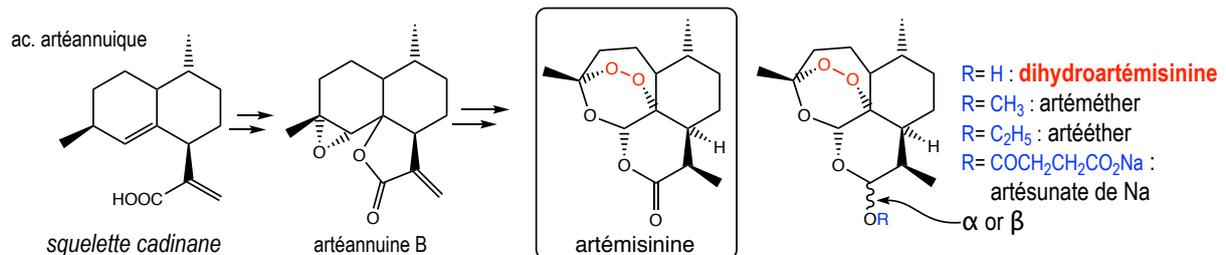
TU Youyou (prix Nobel de médecine 2015), pour sa découverte de l'artémisinine

Plante herbacée annuelle dont les feuilles, très découpées, « fondent » après la floraison !

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

P.A. : quinghaosu (“extrait de quinghao”, obtenu juste avant la floraison) ou **artémisinine** (0,01 à 0,08%/MS) ; extractible par l'éther de pétrole (à froid !). Cultivée au Vietnam récoltée à 5 mois = 0,8% / MS (4,6 g / m² de culture).

C'est un **endoperoxyde** formé à partir de l'artéannuine B :



Propriétés : **antimalarique** actif sur diverses espèces de *Plasmodium*, y compris sur les formes résistantes aux « amino-4-quinoléines ». *In vitro*, elle inhibe *P. falciparum* à 100 nmolaire. C'est un **schizonticide curatif** (p. 131), **non prophylactique**. Sa toxicité sur le *Plasmodium* est liée à l'**endoperoxyde**. La **dihydroartémisinine** est en fait, le **métabolite actif de l'artéméther**.

Utilisations-Emplois : Artémisinine et dérivés : réservés au **traitement curatif** (OMS, 1993 ; ACT : *Artemisinin-based Combination Therapy*) **des formes à *Plasmodium falciparum* multi-résistant**. Difficilement soluble dans l'eau !

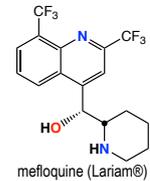
Artémisinine : prescrite initialement à 50 mg/kg pour 3 à 5 jours par voie orale. Utilisée en IM ou suppositoires (2,8 g/3 jours). **Toxicité myocardique** → hémisynthèse de la **dihydroartémisinine** (= **arténimol**, DCI) et de l'**artéméther** (riamet®, son précurseur *in vivo*).

Depuis 1994, le **bêta artéméther** est commercialisé en Afrique (**PALUTHER®**). Injectable dans l'huile d'arachide en amp. dosées à 80 mg. Utilisé en IM : 160 mg le 1^{er} jour, 80 mg les 4 jours suivants (chez l'adulte) et dose totale de 9,6 mg/kg chez l'enfant.

Médicament contenant la SAM : artésunate de Na (DCI) seul - Liste I :

MALACEF® 60 mg Pdr & solv inj Fl/1 [ATUn] est préparé extemporanément par action de l'hydrogénocarbonate de Na sur l'acide artésuniquique, utilisé en IV ou IM (2,4 mg/kg à 12 et 24 h, puis 1,2 mg/kg/j).

ARINATE® : en comprimés à 100 mg Cpr B/6 [ATUn] : 2 x 100 mg le 1^{er} jour, 2 x 50 mg les 4 jours suivants.

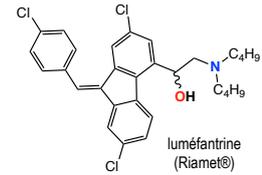


Médicament contenant la SAM : artésunate associé à la **méfloquine**

LARIAM® - Liste I - Associé à méfloquine, pour éviter les récives.

Médicament contenant la SAM : artéméther (DCI) associé à la **luméfántrine** (1:6) :

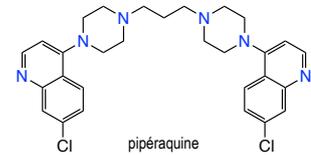
RIAMET® 20mg/120 mg cp (**artéméther**). La **luméfántrine** interférant avec la polymérisation de l'hémoglobine en hémozoïne au sein du parasite.



Médicament contenant la SAM : Arténimol - Liste I - (DCI = dihydroartémisinine), n'est utilisé qu'associé à la pipéraquline

EURARTESIM® (Arténimol (DCI) 40mg + Pipéraquline tétraphosphate 320mg)

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg (cp, voie orale).



Toxicité : risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à la **quinine intraveineuse**, majoré par l'administration préalable de Riamet® ou d'Eurartesim®.

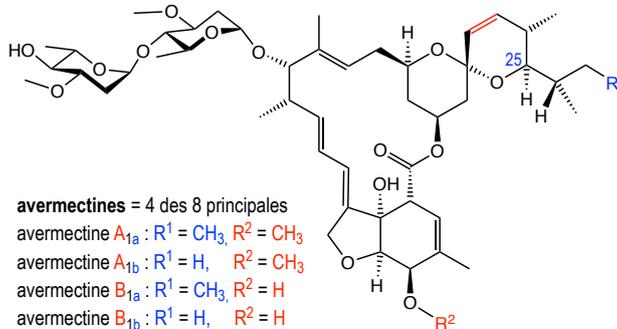
2- Autres lactones antiparasitaires d'origine naturelle : les **avermectines**

Les histoires de ces SAM de première importance sont très liées : ce sont des lactones antiparasitaires toutes les deux, et Tu Youyou, découvreuse de l'**artémisinine**, partage son prix Nobel, en 2015, avec les Prs Satoshi Ōmura (Kitasato Institute, Japon) + William Campbell (MSD, USA), pour leur découverte des **avermectines**.

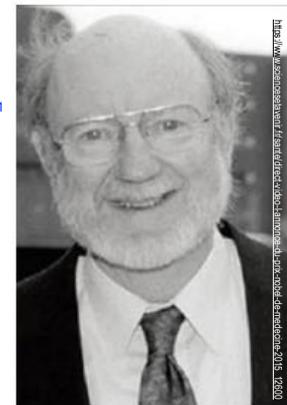
Dans les années 70, Ōmura les isole de streptomyces du sol (*Streptomyces avermectinus* (syn. : *S. avermitilis*), et Campbell en révèle les propriétés 25 fois plus puissantes et beaucoup moins toxiques que les « meilleurs » anthelminthiques de l'époque. Non seulement, elles sont très toxiques pour les endoparasites (nématodes = vers ronds, filaires (= *Onchocerca volvulus*, ...), comme pour les ectoparasites (sarcoptes, tiques, poux, ...), d'où le terme « **avermectine** », décrivant cette propriété (« **a** » privatif), mais encore, ce sont des antiparasitaires spécifiques (voir le mode d'action, plus bas), donc beaucoup moins toxiques pour les mammifères.



Pr Satoshi Ōmura (prix Nobel de médecine 2015)



pour leur découverte des
avermectines/streptomyces (= antiparasitaires)



William Campbell (prix Nobel de médecine 2015)

La recherche de dérivés à spectre antiparasitaire + large et moins toxiques, à partir des 2 avermectines les plus actives B_{1a} et B_{1b} (série $R^2 = H$) a conduit aux composés **hémisynthétiques** d'hydrogénation de la $\Delta_{22,23}$: $H_2B_{1a} + H_2B_{1b}$, dont le mélange constitue l'**ivermectine**.

ivermectine : Ph. Eur., 10^{ème} Éd. **01/2017:1336**. Déf. : Mélange de : (2aE,4E,5'S,6S,6'R,7S,8E,11R,13R,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-7-[[2,6-didésoxy-4-O-(2,6-didésoxy-3-O-méthyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-3-O-méthyl- α -L-arabino-hexopyranosyl]oxy]-20,20b-dihydroxy-5',6,8,19-tétraméthyl-6'-[[15]-1-méthylpropyl]-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[11,15-méthano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6]benzodioxacyclooctadécène-13,2'-[2H]pyran]-17-one (composé H_2B_{1a}), $C_{48}H_{74}O_{14}$, $M_r = 875$
et de : (2aE,4E,5'S,6S,6'R,7S,8E,11R,13R,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-7-[[2,6-didésoxy-4-O-(2,6-didésoxy-3-O-méthyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-3-O-méthyl- α -L-arabino-hexopyranosyl]oxy]-20,20b-dihydroxy-5',6,8,19-tétraméthyl-6'-[(1-méthyléthyl)-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[11,15-méthano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6]benzodioxacyclooctadécène-13,2'-[2H]pyran]-17-one (composé H_2B_{1b}), $C_{47}H_{72}O_{14}$, $M_r = 861$.

Teneur :

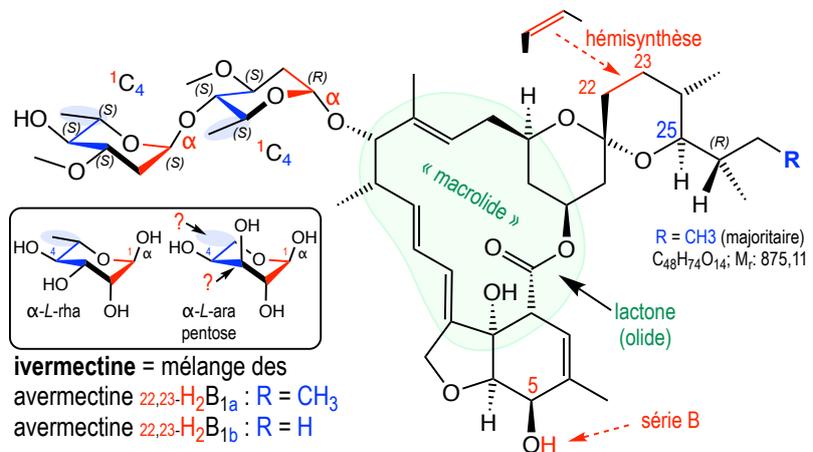
- **ivermectine** ($H_2B_{1a} + H_2B_{1b}$) : 95,0 % à 102,0 % (substance anhydre),
- **rapport** $H_2B_{1a}/(H_2B_{1a} + H_2B_{1b})$ (surfaces par chromatographie liquide) : au minimum 90,0%.

En résumé, il s'agit d'un mélange de :

5-O-déméthyl-22,23-dihydroavermectine A_{1a} (composé H_2B_{1a}) ; et de

5-O-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)-22,23-dihydroavermectine A_{1a} (composé H_2B_{1b}).

Difficiles à séparer et d'activités comparables \rightarrow leur mélange est utilisé comme SAM antiparasitaire en médecine humaine = **l'ivermectine**. Le constituant largement majoritaire H_2B_{1a} (> 90%) ne diffère du minoritaire, H_2B_{1b} (<10%), que par valeur de R , laquelle dépend du « starter » de la voie des **polyacétates** (voir p.



206) : $R = CH_3 \rightarrow H_2B_{1a}$, et $= H \rightarrow H_2B_{1b}$. D'autres lactones macrocycliques (« macrolides »), biosynthétisées par ce streptomyces (**sélamectine**, **doramectine** et **abamectine**), sont largement utilisées en médecine vétérinaire.

Remarque : selon la monographie 1336 de la Ph. Eur., les lactones macrocycliques forment des hétérosides avec des sucres didéoxygénés qui dériveraient du **L-(α)-arabinose**. Pourtant, ce dernier est un pentose \rightarrow pas de méthyle en C-5, et la configuration absolue du C-3 est inverse de celle des avermectines. Le **L-(α)-rhamnose** serait plus adapté (configuration absolue identique et il comporte, lui, un méthyle en C-5 (« méthylpentose ») !

Mode d'action de l'ivermectine :

Toxique par action sur le système nerveux et la fonction musculaire du parasite, elle agit en particulier en **inhibant la neurotransmission**. Elle a une **affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants** présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés, avec pour conséquence la paralysie et la mort par atteinte neuro-musculaire \rightarrow **parasiticide**. Les mutations qui réduisent l'action de l'**ivermectine** sur les canaux chlorures constituent une voie de résistance à cette molécule.

Bien qu'ayant une structure semblable à celle des récepteurs à glycine des canaux ioniques des vertébrés, les **canaux chlorures glutamate-dépendants sont spécifiques des invertébrés** (Bosselure, 2006). L'**absence** de canaux chlorures glutamate-dépendants **chez les mammifères** semble rendre compte en partie de la spécificité de l'action de l'**ivermectine** sur les parasites

invertébrés et son manque relatif d'effets secondaires sur leurs hôtes mammifères. L'**ivermectine** interagit également avec des canaux chlorures ligand-dépendants faisant intervenir le neuro-médiateur GABA (ac. gamma-amino-butérique) bien que leur importance soit encore peu claire. Le récepteur périphérique principal des neurotransmetteurs chez les mammifères, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, est relativement peu affecté par la molécule → innocuité pour l'homme.

Médicament contenant la SAM : IVERMECTINE (DCI) Liste II

IVERMECTINE ARROW LAB 3 mg cp (Arrow Génériques)

IVERMECTINE BIOGARAN 3 mg cp (Biogaran)

IVERMECTINE EG 3 mg cp (EG Labo)

IVERMECTINE MYLAN 3 mg cp (Mylan)

IVERMECTINE PIERRE FABRE 3 mg cp (Pierre Fabre Dermatologie)

IVERMECTINE ZENTIVA 3 mg cp (Sanofi-Aventis France)

SOOLANTRA 10 mg/g crème (Galderma International)

STROMEKTOL 3 mg cp (MSD France)

Indications : Traitement de la strongyloïdose (**anguillulose**) gastro-intestinale.

Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de **filariose lymphatique** due à *Wuchereria bancrofti*.

Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée.

SOOLANTRA 10 mg/g crème (ivermectine) - Liste II : est indiqué dans le traitement topique des lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte (justification : action sur les acariens *Demodex*, qui seraient un facteur important dans l'inflammation de la peau au cours de la rosacée ?).

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

Drogue : Parties aériennes entières ou en poudre (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 01/2008:1516 corrigé 10.0).
Déf. : *Tanacetum parthenii herba*, Parties aériennes, entières ou fragmentées, séchées, de *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.

Teneur : au minimum 0,20% de parthénolide (C₁₅H₂₀O₃ ; M_r 248,3) (drogue desséchée).

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

Propriétés : inhibe la sécrétion de sérotonine induite par l'adrénaline ou l'ADP, et la dégranulation des leucocytes polynucléaires (donc la libération des Ez (PL-A2) impliquées dans les mécanismes inflammatoires).

Médicament contenant la SAM : grande camomille

ELUSANES Grande camomille gélat

Emplois : Traditionnellement utilisé dans les règles douloureuses et la prévention des céphalées.



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

Pl. des régions montagneuses. Drogue : capitule séché

Arnica (Fleur d') : *Arnicae flos* (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 01/2012:1391 corrigé 10.0) . Déf. : Capitule, entier ou brisé, séché, d'*Arnica montana* L.

Teneur : au minimum 0,40 % *m/m* de sesquiterpènes lactoniques totaux, exprimés en tiglato de dihydrohélénaline (drogue desséchée).

P.A. : **hélénaline**. Vérifier absence de rutoside (signant une falsification par le souci).

Médicament contenant la SAM : **arnica**

ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE cp
ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE gle
ACIDUM PHOSPHORICUM COMPOSE sol buv
ACONITUM COMPOSE gle
ACONITUM COMPOSE sol buv
ACTHEANE cp
ARNICA BOIRON pom
ARNICA COMPLEXE N° 1 sol buv en gte
ARNICA DU SAINT-BERNARD gel
ARNICA MONTANA TEINTURE MERE BOIRON liq p appl cut
ARNICA MONTANA TEINTURE MERE WELEDA sol p appl cut
ARNICAGEL gel
ARNICALME cp orodispers
ARNICAN 4 % crème
ARNIGEL gel
COMPLEXE LEHNING ECHINACEA N° 40 sol buv

COMPLEXE LEHNING HYPERICUM N° 26 sol buv
COMPLEXE LEHNING OENANTHE CROCATA N° 78 sol buv
CRATAEGUS COMPLEXE N°15 sol buv en gte
DROSERA COMPOSE cp
DROSERA COMPOSE gle
DROSERA COMPOSE sol buv
DROSETUX sirop
HOMEONE 9 cp
PACQFOR gle
PARAGRIPPE cp
SEPIA COMPOSE gle
SOLUDOR sol buv
SPORTENINE cp à croquer
TABACUM COMPOSE BOIRON gle
TEINTURE D'ARNICA GILBERT compres imprég

Propriétés : **Vulnérable**.

Emplois : Traditionnellement utilisé pour le **traitement symptomatique des ecchymoses**

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

Droge : Racines et rhizome (Ph. F., 11^{ème} Ed.).

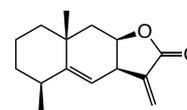
P.A. : alantolactone.

Propriétés : **Diurétique, béchique, anthelminthique, antifongique.**

Emplois : Traditionnellement utilisée par **voie orale**, pour faciliter les **fonctions d'élimination urinaire** et **digestive** et dans le **traitement symptomatique de la toux**, à condition d'avoir satisfait à une évaluation toxicologique.



aunée (tige + fleur)



alantolactone

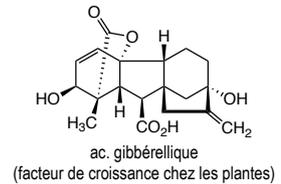
Drogues à diterpènes - Généralités

1-Généralités - nomenclature

Ensemble de substances en C₂₀, issues du métabolisme du 2E, 6E, 10E GGPP. Structures très diverses classées en fonction de leur squelette (linéaires, cycliques, lactoniques, éthers, ...).

2-Etat Naturel

- Universels : gibbérellines, ...
- + chez Lamiales, Astéales, Gentianales, Fabales : plus de 1200 structures dans une centaine de squelettes différents.



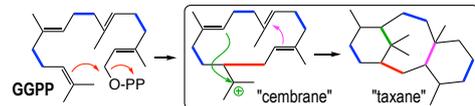
3-Structures - Biogenèse

3-1. Biogenèse des diterpènes

(voir début, page 237).

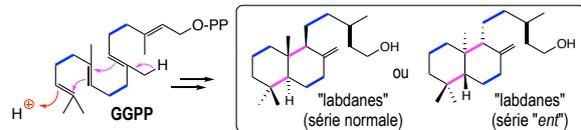
3-2. Cyclisation par hétérolyse du résidu pyrophosphate

Les squelettes "cembreane" et "taxane".



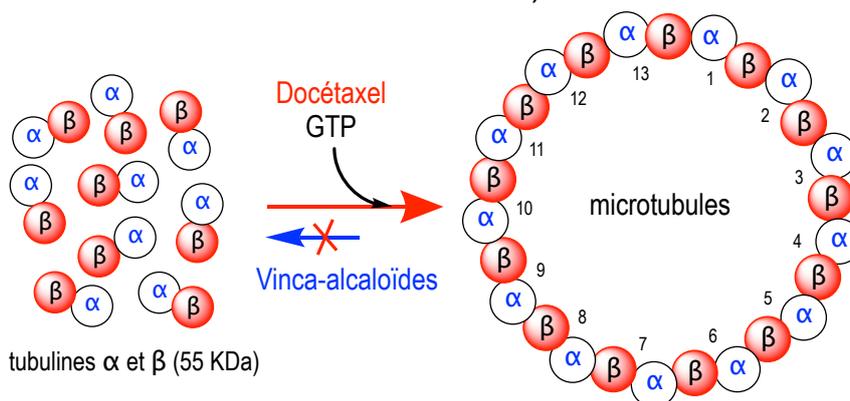
3-3. Cyclisation par protonation :

Les squelettes "labdane" et "ent-labdane"



4. Propriétés pharmacologiques des taxanes d'intérêt

Les "taxanes" : les diterpènes des lfs à **propriétés anticancéreuses**. Leur mécanisme d'action est différent de celui des alcaloïdes de la pervenche : ils entraînent un « rassemblement » (polymérisation) et une **stabilisation des microtubules cellulaires** (association de 13 dimères), en équilibre normalement avec la tubuline « dimère », soluble :



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

(voir aussi : http://www.oncoprof.net/Generale2000/q09_Chimiotherapie/q09_ct13.html)

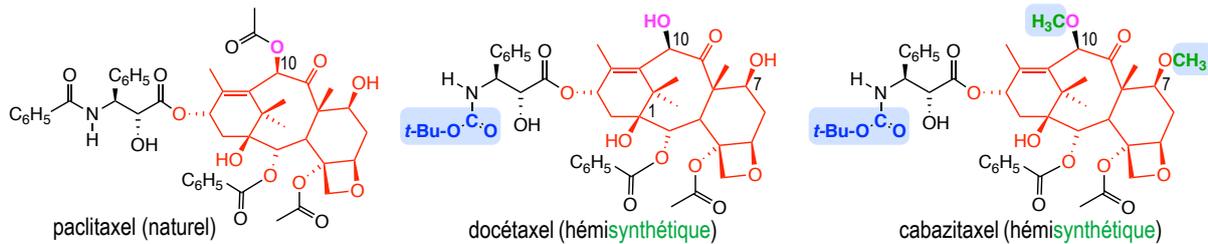
Un certain nombre de fonctions cellulaires vitales sont ainsi perturbées :

- la mitose, bloquée en métaphase → les cellules sont arrêtées dans leur division en G₂ + M : effet **antimitotique**,

- la maintenance de la morphologie cellulaire,
 - la formation des neurones,...
- à l'origine de leurs **propriétés anticancéreuses**, mais aussi de leur **cytotoxicité** (notamment sur les lignées cellulaires sanguines).

5. Emplois des taxanes

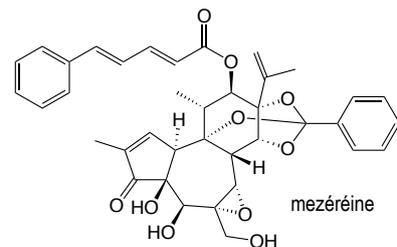
Les "taxanes" des Ifs (taxol®, DCI : **paclitaxel** et taxotère®, DCI : **docétaxel**) sont les principaux diterpènes utilisés en médecine comme SAM aux propriétés **anticancéreuses** (voir monographies) :



Un troisième est apparu en 2012 (Jevtana®, DCI = **cabazitaxel**, Sanofi).

6. Plantes toxiques par la présence de diterpènes

Les **diterpènes des Euphorbiacées** (esters du **phorbol** et de l'**ingénol**), ainsi que ceux de Thyméléacées (*Daphne gnidium*, garou et *D. mezereum*, bois-joli) avec la **daphnétoxine** ou la **mezéréine**, possèdent une **toxicité élevée**.



Drogues à diterpènes - Monographies

Ifs, *Taxus* sp., Taxacées

Arbres tous de l'hémisphère Nord.

Fruits = ovule (partie rouge Windhœcke = un arille). Feuilles en aiguilles aplaties et molles portant face inf. 2 bandelettes de stomates vert-jaunes.

If du Canada, *Taxus brevifolia* Nutt.

Drogue : écorces de tronc

SAM :

Diterpènes tricycliques à noyau taxane :

Taxol® = 0,01g/kg (10 ppm).

Un arbre centenaire peut fournir 3 kilos d'écorces → 300 mg taxol !!! Pour 1 kg de taxol il faut environ 7 tonnes d'écorces !

Mode d'action :

Les médicaments exerçant leur activité sur le fuseau (fuseau mitotique) sont des **antimitotiques** : bloquent la mitose et empêchent les cellules de se diviser.

Cible privilégiée de cette

chimiothérapie : les **microtubules** (tubuline dimère → polymérise 13 dimères → microtubules). À la différence des vinca-alcaloïdes, le paclitaxel **stabilise** ce fuseau.

Taxol® (Paclitaxel (DCI), Bristol M.S.)

Médicament contenant la SAM : Taxol® - Liste I

TAXOL® 6mg/ml sol diluer p perf = **Paclitaxel**

ABRAXANE 5 mg/ml pdre p susp inj p perf; paclitaxel albumine; 5 mg/ml; Celgene Europe BV

PACLITAXEL AHCL 6 mg/ml sol diluer p perf; paclitaxel; 6mg/ml; Accord Healthcare Ltd

PACLITAXEL ARROW 6 mg/ml sol diluer p perf; paclitaxel; 6mg/ml; Arrow Génériques

PACLITAXEL EBEWE 6 mg/ml sol diluer p perf; paclitaxel; 6mg/ml; Sandoz

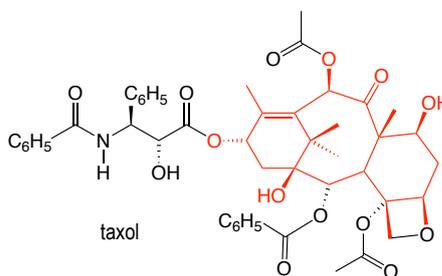
PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/ml sol diluer p perf; paclitaxel; 6mg/ml; Pfizer Holding France

PACLITAXEL KABI 6 mg/ml sol diluer p perf; paclitaxel; 6mg/ml; Fresenius Kabi France

PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml sol diluer p perf; paclitaxel; 6mg/ml; Téva Santé

Identifié en 1971, le **paclitaxel** (DCI) est extrait de l'écorce d'if, *Taxus brevifolia* répandu dans l'ouest américain. Cependant sa production est très limitée : **10 kg d'écorce fournissent seulement 1 g de médicament**, permettant trois cycles de chimiothérapie et il faut abattre plusieurs arbres centenaires pour traiter un malade, ce qui a entraîné la protestation des écologistes (site écologique pour la « hulotte blanche ! »).

Des équipes françaises (Pr. Potier, ICSN), avec l'aide des laboratoires Rhône-Poulenc ont pu, par hémisynthèse, et en utilisant simplement les feuilles de l'if européen, sans détruire l'arbre, fabriquer non seulement du paclitaxel, mais d'autres dérivés plus efficaces, dont le docétaxel (DCI) est la molécule phare (→ taxotère®). Du taxol a été également isolé en 1992 du feuillage de l'if de l'Himalaya. **Depuis 1994, on sait le produire par synthèse totale (académique !)**



Développé aux États-Unis et en Europe depuis les années 1980, le paclitaxel (DCI) s'est montré efficace dans le **traitement des cancers de l'ovaire**, du **sein** et des **bronches** (liés au tabagisme).

Comme la plupart des chimiothérapies, il entraîne une diminution des globules blancs et des plaquettes. Il est aussi responsable de phénomènes d'hypersensibilité (allergie) liés au solvant indispensable à sa préparation injectable.

Largement utilisé dans les cancers du sein, du poumon et de l'ovaire, ce médicament est proposé sous forme de générique.

Emplois : (voir cours coordonné sur les « médicaments anticancéreux ».)

Carcinome de l'ovaire :

- en traitement de **première intention du cancer de l'ovaire** chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, **en association avec le cisplatine** ;

- en traitement de deuxième intention du **cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire** après échec du traitement classique à base de sels de platine.

Carcinome du sein :

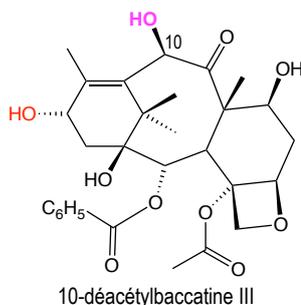
Taxol est aussi indiqué pour le traitement des **carcinomes métastatiques du sein** pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

Schéma d'association : **Taxol® à une posologie de 135 mg/m²**, administré sur une période de 24 heures, **suivi par cisplatine à une posologie de 75 mg/m²**, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure, est recommandé (autres schémas posologiques en cours d'évaluation).

If à baies, Taxus baccata L., (if européen)



If à baies (feuilles sur rameau fructifère)

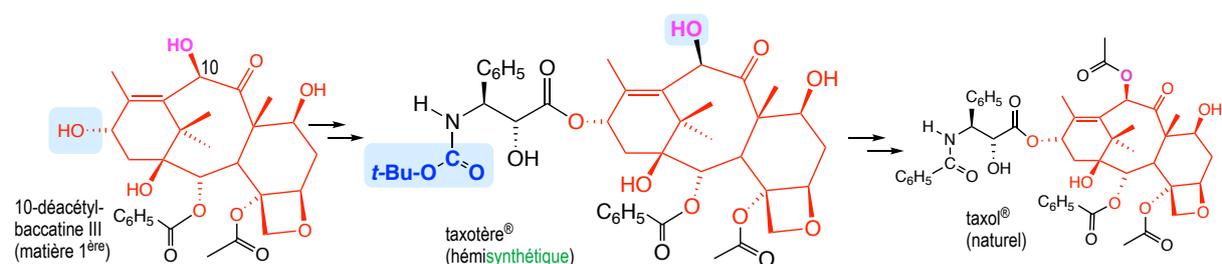


Droque : feuilles

Composition chimique :

10-déacétyl baccatine III (0,2 à 1g/kg) + taxol

→PA : **TAXOTERE®** (docétaxel, DCI), **JEVTANA®** (cabazitaxel, DCI), Sanofi.



Le taxol® a été isolé pour la première fois en 1969, de l'écorce du tronc de l'If du Pacifique, *Taxus brevifolia*, Nutt., Taxacées. Mais, il y est présent en faible quantité (0,01%). Sachant qu'un arbre centenaire (croissance lente) permet d'obtenir 3 kg d'écorces (300 mg de taxol/arbre).

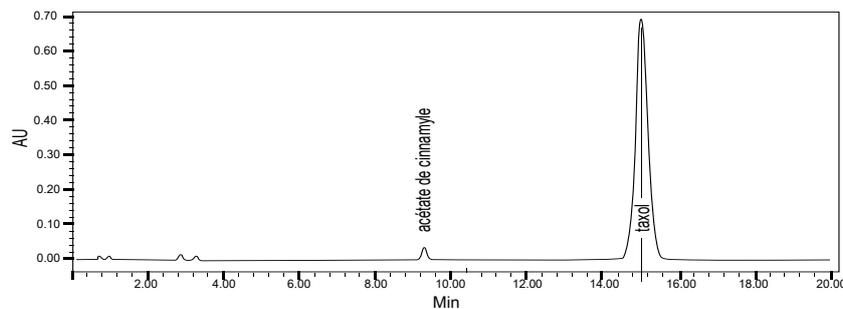
Une alternative a dû être trouvée, en partant des **feuilles** d'autres espèces de *Taxus* : les feuilles de l'If européen, l'If à baies, *T. baccata*, L., notamment, ont permis d'obtenir jusqu'à 0,04% et même, 0,064% de taxol, ce qui représente plus de 6 fois plus qu'à partir de l'If du Pacifique et surtout, avec l'avantage énorme de n'avoir pas à abattre l'arbre, puisqu'issu des feuilles.

Extraction et purification du taxol des feuilles de *T. baccata*, L

Voir cours de VASAM (substances apolaires)

Le résidu correspond au « totum de SAM diterpéniques », dont le taxol®, qui est minoritaire.

Pour l'obtenir à l'état pur, il doit être soumis à une étape de purification par chromatographie préparative haute performance sur support de silice gréffée C₁₈, élué par un gradient de solvants comportant des quantités croissantes d'acétonitrile dans l'eau. Le taxol, dans ces conditions, a un temps de rétention de 15 min. (étalonnage interne par l'acétate de cinnamyle) :

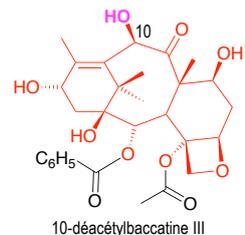


CLHP analytique du taxol (après purification sur colonne préparative de CLHP en phase inverse)

Obtention du taxotère® (Docétaxel, DCI)

Un précurseur naturel : la 10-déacétyl-baccatine III

Parmi les voies alternatives envisagées pour produire le taxol (indiqué dans les soins d'un nombre croissant de cancers), les travaux de chimie de synthèse totale (NICOLAOU, le premier) ont abouti pour la première fois en 1994, en quelques 42 étapes ... et avec un rendement trop faible pour être autrement qu'académique !



Cependant, lors des travaux de chimie extractive qui ont permis de sélectionner les feuilles de l'If européen comme source de taxol®, l'équipe du Pr Pierre POTIER a découvert simultanément dans le totum diterpénique, la présence, et en plus grande quantité que le taxol® lui-même (0,1%), de 10-déacétyl-baccatine III. Elle décide alors d'utiliser ce taxoïde pour élaborer, par hémisynthèse, le taxol® selon le schéma abrégé (1980) :

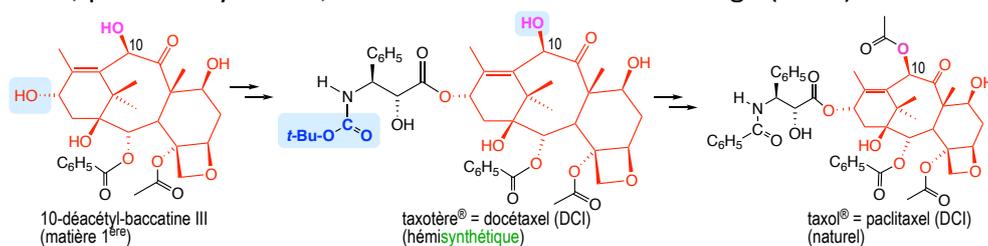


schéma d'hémisynthèse du taxol via le taxotère®, à partir de la 10-déacétylbaccatine III

Cette « voie alternative », tout à fait « viable », passait par un ultime "intermédiaire", le Taxotère®, protégé sur la fonction amine par une fonction *tert*-butyloxycarbonyl ("t-BOC"), classique en synthèse peptidique. La mesure de l'activité antimétabolique potentielle de cet intermédiaire d'**hémisynthèse** (comme celle de tous les autres), par le « **test à la tubuline** » (voir cours VASAM-Gnosie), a permis de découvrir son efficacité plus grande que celle du taxol®.

Le Taxotère® est aujourd'hui l'une des SAM très utilisées en chimiothérapie anticancéreuse. Un deuxième avantage résidait dans son caractère « non naturel » (hémisynthétique) qui le rendait brevetable, ce qui n'est pas possible avec le taxol®, produit naturel (on ne peut breveter la nature) !

Enfin, ces 2 SAM, avec des indications thérapeutiques presque identiques, possèdent pourtant des propriétés physicochimiques assez différentes pour nécessiter à côté de l'éthanol anhydre comme solvant, pour leur mise en forme pharmaceutique :

- l'huile de ricin polyoxyéthylénée (Cremophor EL®), dans le cas du Taxol®,
- le polysorbate 80 (TWEEN 80), dans le cas du Taxotère®.

Il en résulte une différence sensible, à l'avantage du Taxotère®, quant aux effets indésirables liés à cette différence d'excipient.

Mécanisme d'action : Docétaxel favorise le **maintien des microtubules en inhibant leur dépolymérisation** par liaison stable à la tubuline et entraîne un **blocage de la mitose**.

Médicament contenant la SAM : Docétaxel (DCI) - Liste I

DBL DOCETAXEL 10 mg/ml sol diluer p perf (remplace DOCETAXEL HOPIRA 10 mg/ml, solution à diluer p perf, en rupture de stock); docétaxel (Pfizer)
DOCETAXEL ACCORD 160 mg/8 ml sol diluer p perf; docétaxel (Accord Healthcare SLU)
DOCETAXEL ACCORD 20 mg/1 ml sol diluer p perf; docétaxel (Accord Healthcare SLU)
DOCETAXEL ACCORD 80 mg/4 ml sol diluer p perf; docétaxel (Accord Healthcare SLU)
DOCETAXEL ARROW 20 mg/ml sol diluer p perf; docétaxel (Arrow Génériques)
DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml sol diluer p perf; docétaxel (Pfizer Holding France)

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml sol diluer p perf; docétaxel (Fresenius Kabi Deutschland GmbH)
DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml sol diluer p perf; docétaxel (Fresenius Kabi Deutschland GmbH)
DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml sol diluer p perf; docétaxel (Fresenius Kabi Deutschland GmbH)
TAXOTERE 160 mg/8 ml sol diluer p perf; docétaxel trihydrate (Sanofi Mature IP)
TAXOTERE 20 mg/1 ml sol diluer p perf; docétaxel trihydrate (Sanofi Mature IP)
TAXOTERE 80 mg/4 ml sol diluer p perf; docétaxel trihydrate (Sanofi Mature IP)

Emplois :

Taxotère® (**docétaxel**) en **monothérapie** : **à 100 mg/m² administrés en perfusion d'une heure toutes les trois semaines**. Utilisation réservée aux unités spécialisées dans l'administration des cytostatiques et doit être administré sous contrôle d'un spécialiste qualifié en oncologie.

Dans les **cancers du sein**, du **PNPC**, **gastrique** et des **voies aéro-digestives supérieures**, une **prémédication par un corticoïde oral** peut être utilisée, tel que la **dexaméthasone** à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg, 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel.

Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique

Indications :

Dans le traitement du :

Cancer du sein :

Taxotere est indiqué en **monothérapie** dans le traitement des patientes atteintes d'un **cancer du sein localement avancé ou métastatique** après **échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant**. Taxotere en association à la **doxorubicine (Adriamycine®)** et au **cyclophosphamide (Cytoxan®)** (= cocktail), désigné sous le nom de **protocole TAC** (75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (protocole TAC), dans le **traitement adjuvant** du :

- **cancer du sein opérable**, chez des patients présentant un **envahissement ganglionnaire** ;
- **cancer du sein opérable**, chez des patients ne présentant **pas d'envahissement ganglionnaire**.

Pour des patients avec **cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire**, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le **traitement initial du cancer du sein au stade précoce** (cf Pharmacodynamie et avis HAS 18/02/2015).

Taxotere (75 mg/m² ttes les 3 sem.), en association à la **doxorubicine** dans le traitement du **cancer du sein localement avancé ou métastatique** chez les patientes **n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure** dans cette affection.

Taxotere (100 mg/m² ttes les 3 sem.), en association au **trastuzumab** (administré toutes les semaines), dans le traitement du **cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2 (HER2+)**, chez les patients **non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique**.

Taxotere (75 mg/m² ttes les 3 sem.), en association à la **capécitabine** (carbamate de la fluoropyrimidine, précurseur, par voie orale, du 5-FU), 1250 mg/m², deux fois par jour (dans les 30 minutes après un repas), pendant deux semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine, dans le traitement du **cancer du sein localement avancé ou métastatique** après **échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline**.

Cancer du poumon non à petites cellules :

Taxotere (75 mg/m² ttes les 3 sem.) est indiqué dans le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique**, après **échec d'une chimiothérapie antérieure**.

Taxotere (75 mg/m² ttes les 3 sem.) en association au **cisplatine** (75 mg/m² sur 30', juste après), dans le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique**, chez les patients **n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication**.

Cancer de la prostate :

Taxotere (75 mg/m² ttes les 3 sem.), en association à la **prednisone** ou à la **prednisolone** (5 mg, 2 fois/j), dans le traitement du **cancer de la prostate métastatique hormono-résistant**.

Cancer gastrique :

Taxotere (75 mg/m² ttes les 3 sem.), en association avec le **cisplatine** (le même jour, en perfusion de 1 à 3 heures, 75 mg/m²) et le **5-fluorouracile** (immédiatement après la fin de la perfusion de cisplatine, en perfusion continue sur 5 jours, à 750 mg/m²/jour), dans le traitement de l'**adénocarcinome gastrique métastatique**, y compris l'**adénocarcinome de la jonction œsogastrique**, chez les patients **non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique**, (prophylaxie par G-CSF).

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

Taxotere en association avec le **cisplatine** et le **5-fluorouracile** est indiqué dans le **traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aéro-digestives supérieures**, (prophylaxie par G-CSF).

SMR : **insuffisant** dans l'indication du **cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire**, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, selon le protocole **TAC** (TAXOTERE, ADRIAMYCINE, CYCLOPHOSPHAMIDE). Toutefois la Commission souligne l'intérêt de la place de TAXOTERE en France dans le schéma séquentiel **3 FEC 100** (5-FLUOROURACILE, EPIRUBICINE, CYCLOPHOSPHAMIDE), suivis de **3 TAXOTERE** (HAS 18/02/2015).

Effets toxiques :

Il est toxique pour la moelle (baisse des leucocytes et des plaquettes) et entraîne des réactions d'hypersensibilité, une rétention d'eau avec œdèmes et épanchements, et des troubles neurologiques.

Autres plantes à composés diterpéniques

- **Grindelia robusta** Nutt., Astéracées

Sommité fleurie séchée (Ph. F 11^{ème} Éd.).

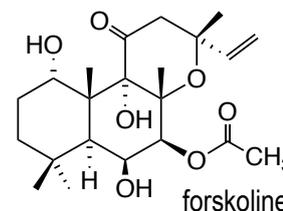
- **Coléus, Coleus forskohlii** (Willd.) Briq., Lamiacées

sommité fleurie.

Forskoline : diterpène de la série du labdane. **Inotrope positif** par activation de l'adénylate cyclase → augmentation de l'AMPC.

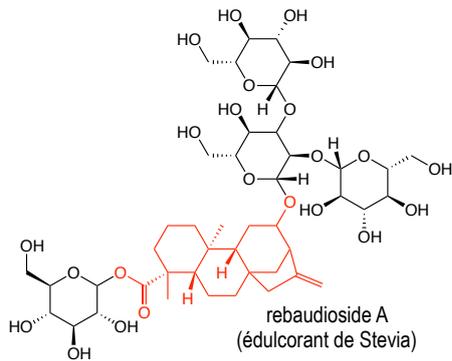
Aide à « brûler » les graisses. Réduit la pression intraoculaire (traitement du glaucome ?).

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



• **Stévia, *Stevia rebaudiana* Bertoni, Astéracées**

« Chanvre d'eau », originaire d'Amérique centrale.



Feuilles renferment 53% de glucides, dont :

Stevioside, rebaudioside A (15%) : hétérosides diterpéniques de la série du labdane.

Édulcorants. Plus de 300 fois plus sucrants que le saccharose, sans calorie.

Rébaudioside A : autorisé par AFSSA, comme édulcorant en F, depuis septembre 2009 (pour 2 ans !). Arrière-goût amer.

Plantes à diterpènes toxiques

Lamiacées

• **Germandrée petit-chêne, *Teucrium chamaedrys* L.**, tige fleurie. (Cas d'**hépatites 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 !



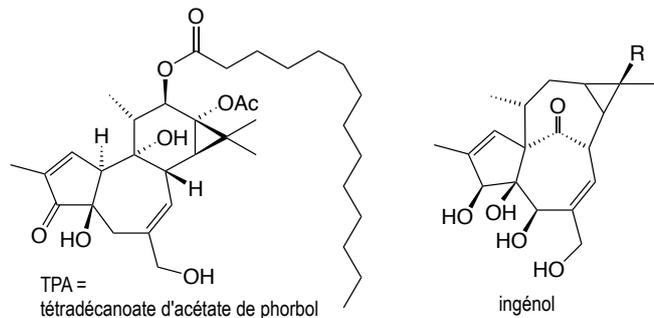
Euphorbiacées

(esters du phorbol, de l'ingénol) :

***Croton flavens* L.**,
cancérisation (activation du virus d'Epstein-Barr).

***Euphorbia lathyris* L.**, “épurge”

***Euphorbia verrucosa* L.**, “herbe aux verrues”



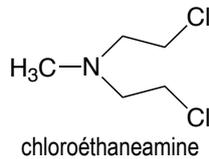
Voir leurs propriétés « **cocancérigènes** », p. 279).

Catégories d'agents chimiques « cancérogènes »

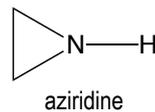
1- Cancérogènes primaires

Directement actifs (par leur structure chimique) :

-Moutardes azotées :



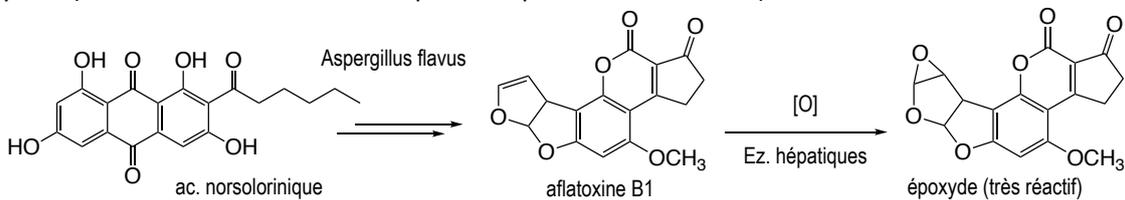
-éthylènimines :



2- Secondaires ou « procancérogènes »

Pas directement actifs :

leur structure chimique est transformée en composés cancérogènes « primaires » par des enzymes (ceci est variable selon les espèces et parfois les individus)



ex : Aflatoxine B1

Depuis les accidents observés en 1960 en Angleterre, dans des **élevages de dindons (100 000 animaux morts)**, de nombreux travaux de recherche ont été menés sur un groupe de molécules ayant des propriétés hautement toxiques : les **aflatoxines**. Ces toxines sont produites par un **champignon microscopique (Aspergillus sp.)** qui contaminait les aliments utilisés dans ces élevages. Chez l'homme, en 1963, REYE rapporte en Australie des cas d'affections infantiles avec fièvre et convulsions. La mort survient en 3 jours et l'autopsie montre une **hypertrophie du foie** avec destruction lipidique.

Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches dont 4 constituent les formes les plus couramment rencontrées dans les aliments : **B1** et **B2** (pour blue : **fluorescence bleue** sous U.V.), **G1** et **G2** (**fluorescence verte**). Leur biogenèse passe par la synthèse d'anthraquinones polyhydroxylées (acide norsolorinique) et leur structure correspond à un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes.

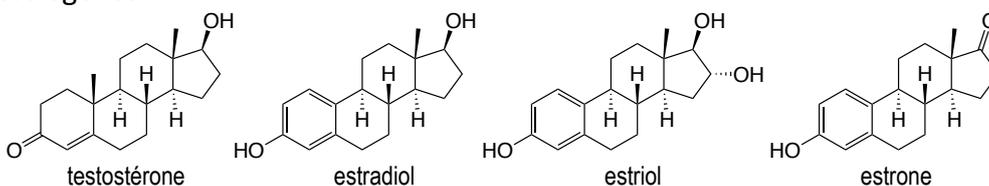
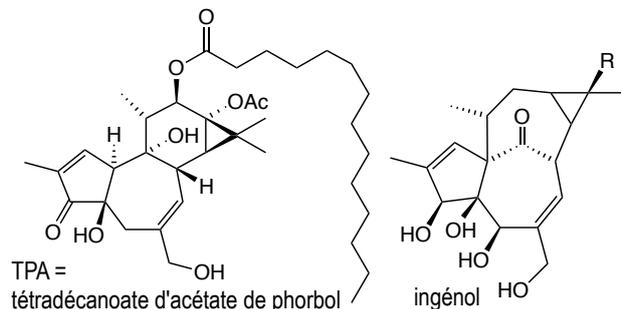
3- « Cocancérogènes »

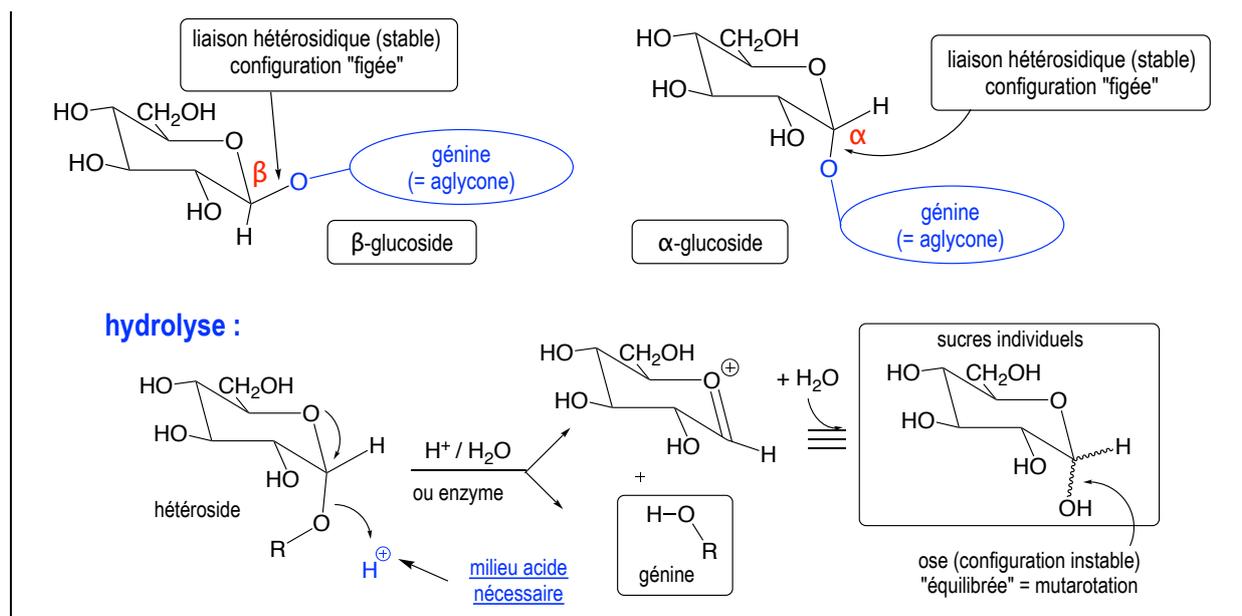
Ni primaires, ni secondaires mais ils **favorisent leur action :**

-Huile de croton
-Esters de phorbol (TPA), ingénol :

-Hormones sexuelles :

- testostérone
- oestrogènes





C- Propriétés physicochimiques

Généralement cristallisables. Parfois colorés (flavonoïdes en jaunes, ...). Souvent amers. Solubles dans les solvants polaires et leurs mélanges avec l'eau. Pas solubles dans les solvants organiques \rightarrow extraction par eau et/ou les alcools. On peut utiliser aussi, la méthode des « solvants successifs ».

D- Détermination de leur structure

Par méthodes dégradatives : permettant de simplifier les structures fort complexes.

D-a) par hydrolyse acide

D-b) par hydrolyse enzymatique \rightarrow permet de connaître la stéréochimie α ou β des jonctions osidiques (β -glucosidase = émulsine, ...).

D-c) autres techniques : les C-hétérosides nécessitent des conditions oxydantes (voir anthracénosides).

Ces techniques libèrent les sucres qu'on peut analyser en CCM ou CLHP et la génine qu'il faut identifier. Il faut ensuite trouver les points de liaison entre les sucres et entre ceux-ci et la génine.

Sans dégradation : cette technique n'est permise que depuis qu'on dispose d'outils d'analyse performants (RMN haut champ 2D). Permet d'élucider des structures très complexes (saponines triterpéniques porteuses de 14 résidus sucrés).

E- Importance des hétérosides en thérapeutique

Beaucoup d'entre eux sont physiologiquement très actifs. Et certains sont même très toxiques (cardiotoxicité, hétérosides cyanogénétiques).

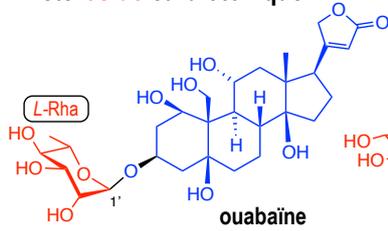
Leur activité est fonction de la nature de la génine, le plus souvent :

- Cardiotoniques
- Laxatives/purgatives (anthracéniques)
- Diurétiques (saponosides, flavonoïdes)
- Antipyrétiques, antirhumatismales (salicosides, ...)
- Antiinflammatoires (saponosides, ...).

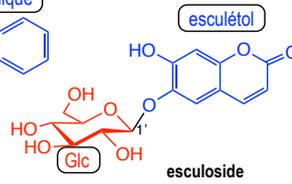
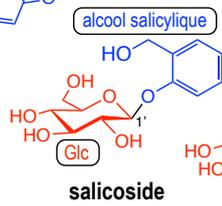
Nous les aborderons dans des chapitres classés en fonction de la génine et de la biogénèse.

Exemples d'hétérosides

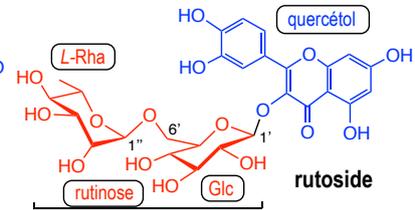
hétéroside cardiotonique



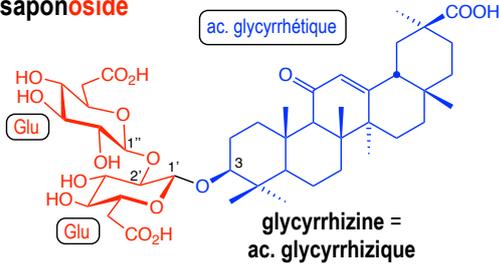
hétérosides phénoliques



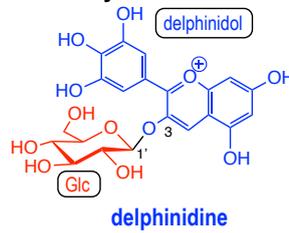
hétéroside de flavonoïde



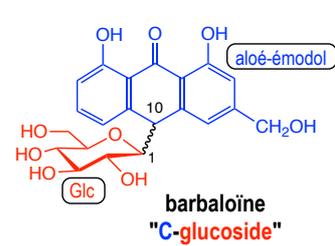
saponoside



anthocyanoside



anthracénoside



Drogues à Hétérosides Cardiotoniques

1- Généralités

Définition : Les H.C. forment un groupe de substances homogène du point de vue structural autant que pharmacologique. Ce sont des médicaments majeurs de l'insuffisance cardiaque, d'origine végétale.

Historique : Les propriétés de la digitale sont reconnues dès la fin du 18^{ème} siècle, et les strophanthus deviennent officinaux au début du 20^{ème}. D'autres plantes « cardioactives » sont découvertes : muguet, scille, ouabaïo, ...

La digitaline est la première SAM isolée de la digitale, par un pharmacien Claude Nativelle, et elle a été utilisée jusqu'en 2005. Le scillarène A est isolé de la scille par Stoll et Renz en 1929.

2- Localisation - Répartition dans le règne végétal

Exceptionnels chez les animaux (bufadiénolides des crapauds, certains lépidoptères dont les chenilles vivent sur des Asclépiadacées qui en produisent !).

Les H.C. sont répartis de façon sporadique dans quelques genres d'une douzaine de familles, dont les principales : **Hyacinthacées** (ex **Liliacées** ; scille), **Asparagacées** (ex **Liliacées** ; muguet), **Renonculacées** (hellébore noire = rose de Noël), **Apocynacées** (strophanthus, ouabaïo, laurier-rose) et **Plantaginacées** (ex **Scrofulariacées** ; digitales).

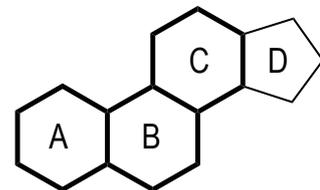
Toutes les parties de plantes peuvent en contenir, mais les teneurs sont toujours faibles (<1%).

3- Structure des hétérosides cardiotoniques (H.C.)

Très homogènes : génine « stéroïdique » reliée à 1 partie osidique (ose ou oligoside).

3-A- Les génines

Elles ont toutes un squelette tétracyclique (A,B,C,D)
« cyclopentanoperhydrophénanthrénique ».



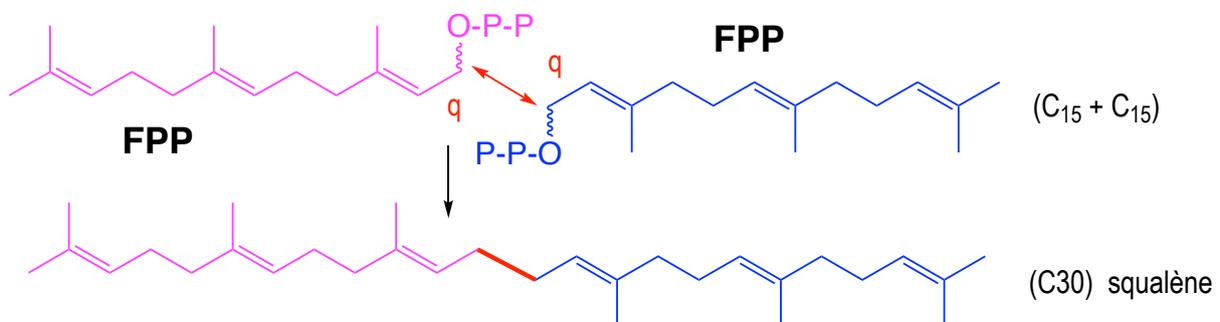
3-A-1- Biogenèse du squelette

Leur existence est conditionnée par 3 séquences réactionnelles fondamentales :

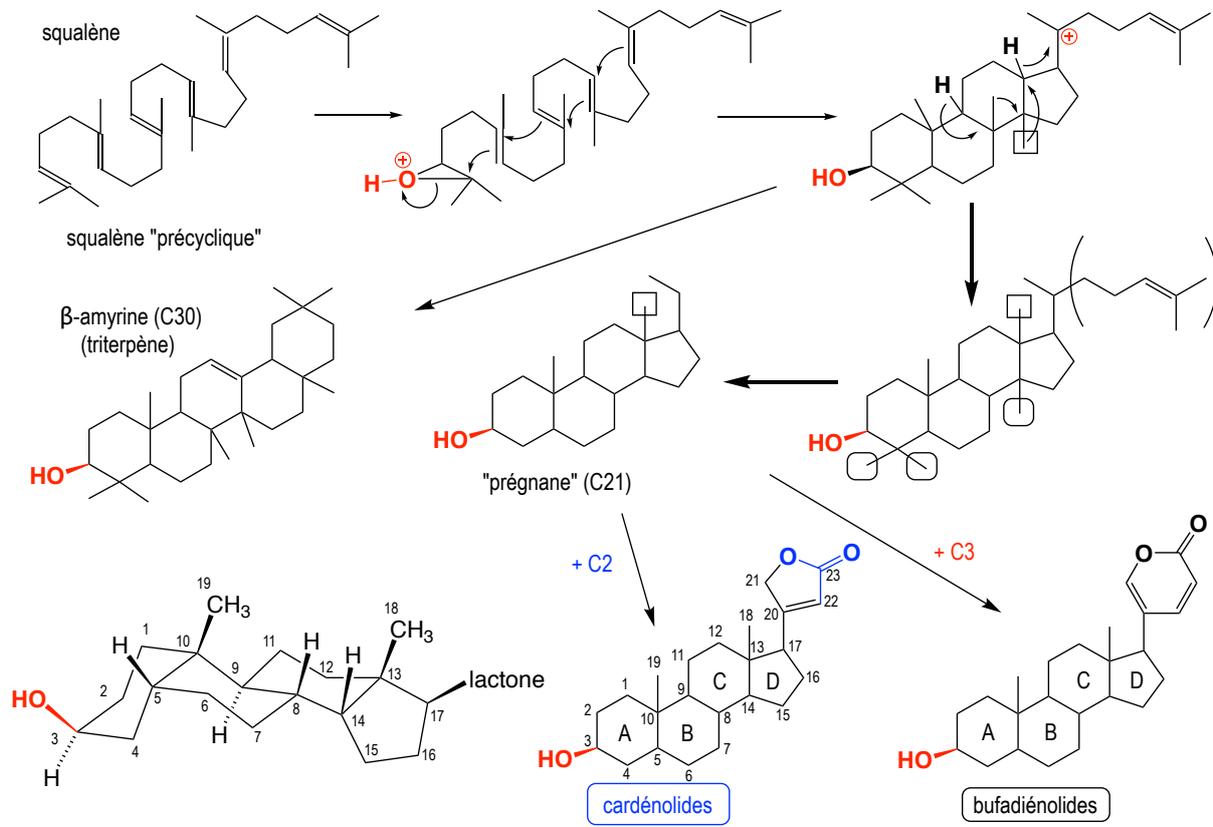
1) Formation de l'isoprène "actif" : voir détails page 235

2) Couplage "tête-queue" : formation du FPP, voir détails page 237

3) Couplage "queue-queue" de 2 FPP : formation du précurseur en C30 (le squalène)



4) Cyclisation en cyclopentanoperhydrophénanthrène et réarrangements :



3-A-2- Caractéristiques structurales

Toutes ont :

- Des jonctions A/B = **cis** ; B/C = **trans** ; C/D = **cis** (spécifique aux cardiotoniques)
- Présence de 2 hydroxyles : 3 βOH et 14 βOH
- Un carbone 17 porteur d'une lactone α-β-insaturée, en β
 - soit à 5 chaînons : cardénolides (C₂₃)
 - soit à 6 chaînons : bufadiénolides (C₂₄) comme scille, hellébore noire, venin de crapauds.

3-A-3 Variations structurales

Assez restreintes. Présence d'hydroxyle(s) supplémentaire(s) :

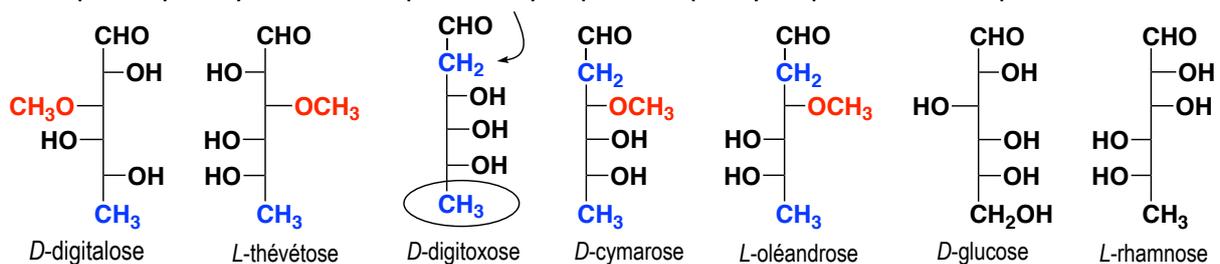
- en 12 (digitales)
- en 16 (digitales, adonis)
- en 5 (muguet, strophanthus)
- en 1 et 11 (strophanthus)

Parfois le méthyle 19 est oxydé en alcool ou en aldéhyde.

Très rarement, l'un des OH est estérifié (gitaloxigénine)

3-B- Les oses :

Fixés par l'hydroxyle en 3 du squelette cyclopentanoperhydrophénanthrénique.



3-B-1- Communs (Glc → hétéroside « primaire »).

3-B-2- Spécifiques (désoxysucres, ...)

3-B-3- Hydrolyse partielle → bi ou trioses (scillatriose, ...) caractéristiques.

4- Relations Structure-Activité

La configuration 17 β -OH est fondamentale (l' α est inactif).

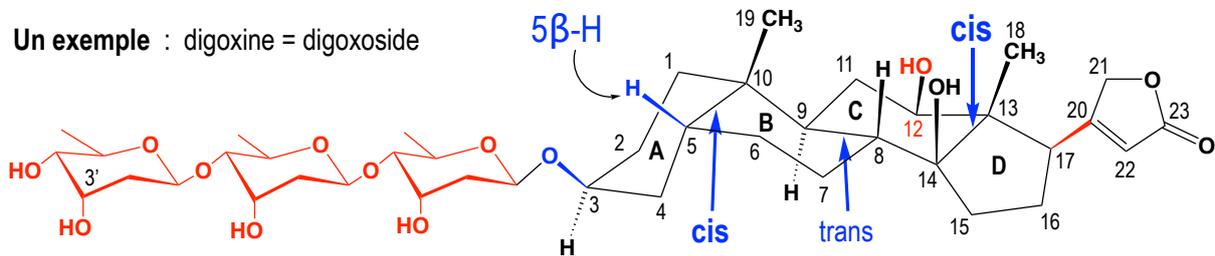
La configuration des cycles :

- A/B *cis* : maximale (les isomères *trans* sont 10 fois moins actifs, mais il peut y avoir une Δ en 5 !).
- C/D impérativement *cis* (spécifique des cardé et bufadiénolides)

Les substituants :

- En 3 α : diminue l'activité
- En 14, l'OH doit être β
- Les sucres ne sont pas déterminants mais modulent la solubilité et donc la résorption.

Un exemple : digoxine = digoxoside



5- Propriétés physico-chimiques - Extraction

Plus ou moins solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool. Cycle lactonique = point de fragilité (ouverture et/ou épimérisation si traitement thermique ou alcalin).

Extraction par alcools de titres divers. Selon recherche d'hétérosides I ou II^{aires}, on part de la plante fraîche ou au contraire après action des enzymes (glucosidases). Purifications par chromatographies et cristallisations (difficile : brevets).

6- Propriétés pharmaco-physiologiques

règle des "3 R" de Pottain : **R**enforce, **R**égularise, **R**alentit le cœur malade.

6-A- Sur la contractilité

"**Inotrope +**" (inos en grec = fibre) : renforce l'inotropie. Action sur le **myocarde**.

Contraction est augmentée en force et en vitesse.

6-B- Sur la conductibilité

"**Dromotrope -**" (dromos en grec = course). Action sur le **tissu nodal**.

Tous les HC diminuent la vitesse de conduction de l'influx au niveau du faisceau de His (auriculo-ventriculaire). S'observe à l'ECG (allongement de la période réfractaire → bénéfique contre les troubles du rythme supraventriculaires).

6-C- Sur l'automaticité

• "**Chronotrope -**" (chronos en grec = temps, **rythme**) : abaissent la fréquence sinusale (20 à 40%). Synergie avec AcCholine : action vagotonique directe (parasymphomimétique) + effet antiadrénergique indirect (amélioration débit cardiaque).

• "**Bathmotrope -**" (**excitabilité** anormale du myocarde est diminuée). **Attention**, cet effet peut **s'inverser facilement** (hypokaliémie, calcithérapie IV, ...) → favorise les **foyers**

ectopiques « automatiques » → **troubles du rythme** en cas de surdosage (extrasystoles ventriculaires).

6-D- Actions secondaires

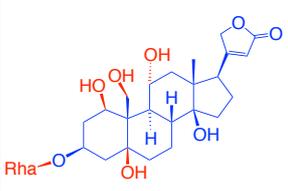
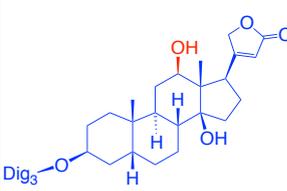
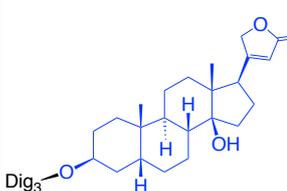
- Diurétiques (augmentation du débit rénal, donc de la filtration glomérulaire).

6-E- Conséquences

Chez l'insuffisant cardiaque : un HC ↑ le débit cardiaque → améliore le retour veineux et ↓ les résistances à l'éjection (↓ la vasoconstriction) → le débit rénal ↑ → la diurèse ↑ → la volémie ↓ (→ disparition de l'œdème) et ↓ de consommation en oxygène : la fréquence cardiaque est ralentie.

6-F- Pharmacocinétique

Importance des propriétés physicochimiques (rapport hydro-lipophilie) :

			
HC	Ouabaïne	Digoxine	Digitoxine
Liposolubilité	nulle	+	+++
Voie adm.	Parentérale	<i>per os</i>	<i>per os</i>
Absorption digestive	très faible	60-80%	90-100%
Fixation protéique	nulle	25%	90%
Élimination	rénale (très rapide)	rénale (rapide)	50% rénale (lente)
Délai d'action (I.V.)	5 mn	20 mn	2h00
Persistance	1-2 j	1 sem.	2 à 3 semaines

6-G-Métabolisme

- liposolubles : hépatique (réduction C-20), hydrolyse des sucres, ...
- Élimination rénale (digoxine).

6-H- Effets indésirables

de 2 ordres quand ils apparaissent :

6-H-1- digestifs :

anorexie, nausées, vomissements (centres du vomissement) : premiers signes d'une intoxication iatrogène.

6-H-2- neurologiques :

troubles visuels (coloration en jaune de la vision), céphalées, confusions, délires.

NOTE : **marge thérapeutique** très étroite (= 2) → **POSOLOGIE** !!!

Intoxications pas rares :

- **surdosages** (iatrogènes)
- **hypokaliémie** (diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B)
- **hypercalcémie** (Ca⁺⁺ par I.V. → troubles rythme = mortels).

Se manifestent par troubles du rythme : extrasystoles, tachycardie ventriculaire, fibrillation → mort par arrêt cardiaque (collapsus cardiovasculaire = « tétanisé »).

PRONOSTIC : dépend de la **concentration plasmatique** (dosages de la **digitalisation**).

En résumé, les HC sont utilisés, après IEC + diurétiques, :

- dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à bas débit (associés aux diurétiques), surtout s'il y a fibrillation auriculaire
- les troubles du rythme supra-ventriculaires (flutter auriculaire, fibrillation auriculaire)

Mais, il y a de nombreuses **contre-indications** :

- hyperexcitabilité ventriculaire (extrasystoles)
- B.A.V. (non appareillé)
- Calcithérapie en IV,

Synonymes de précautions d'emploi :

- Sels de Ca^{++} IV (troubles graves (mortels) du rythme)
- Hypokaliémiants (diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B) qui inversent l'effet bathmotrope <0 à >0 .

7- Caractérisation

7-A- Réactions colorées

7-A-1- des sucres

• R. de Keller-Killiani : spécifique du didésoxy-glc, sur sol. acétique des H.C. + H_2SO_4 conc. → phase acétique bleu-vert + anneau interface brun.

7-A-2- des génines

Toujours HYDROLYSER + extraire par solvant orga. (CHCl_3).

Spécifiques du squelette stéroïdique

• R. de Liebermann : Anh. acétique + H_2SO_4 conc. → phase CHCl_3 bleu-vert (peu spécifique)

Spécifiques du noyau lactonique (cardénolides): ttes basées sur dérivés arom. nitrés / OH^- :

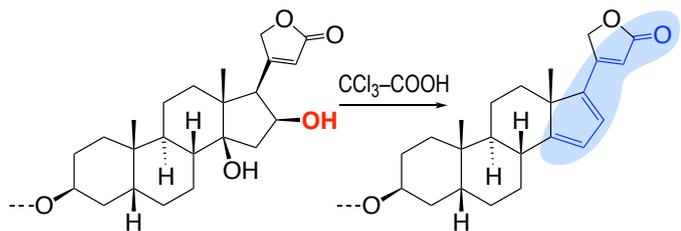
- R. de Baljet : Ac. picrique + NaOH → col. **orange** (stable, peu sensible)
- R. de Kedde : Ac. 3,5-dinitrobenzoïque + NaOH → col. **rouge** (sensible)
- R. de Raymond-Marthoud : *méta*-dinitrobenzène + NaOH → col. **violet** (fugace, très sensible).

7-B- Réactions de fluorescence (cardénolides du Gr. B)

- R. de Pesetz : 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- Colorimétrique : spectrophotométrique à 540 nm (réactif de Kedde → **rouge**).

8-A-2- Densitométrique

8-A-3- CLHP (les hét. directement sur les extraits)

8-B- Méthode biologique

Méthode qui évalue la cardiotoxicité (DL50 sur le grenouille et DMM chez le cobaye), plutôt que l'activité.

9- Emplois

9-A- Formes d'utilisation

9-B- Indications thérapeutiques

9-C- Principe de la prescription

Pour éviter le temps de latence, et stabiliser les taux plasmatiques, on débute par une « dose d'attaque », de l'ordre de 0,5 mg (per os ou en IV) = "digitalisation initiale".

Suit le traitement d'entretien : dose « journalière » d'environ 0,25 mg/j (pour la digoxine).

Ajustement pour chaque malade, en fonction des données cliniques (digoxinémie, kaliémie, ...), et de l'ECG (voir précautions d'emploi).

9-D- Précautions d'emploi/Contre-indications

Voir § 6-H, ci-dessus.

Médicaments toxiques ([Liste I](#)).

Interactions médicamenteuses :

Médicaments bradycardisants (antiarythmiques classe Ia, bêtabloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, des anticholinestérasiques, la pilocarpine, etc.).

Calcium voie IV : risque de troubles du rythme graves, voire mortels.

Millepertuis : **diminution de la digoxinémie**, en raison de l'effet **inducteur enzymatique** du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant, puis après l'arrêt du millepertuis.

Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Midodrine (sympathomimétique alpha) : troubles de l'automatisme (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculoventriculaire et/ou intraventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, renforcer la surveillance clinique et ECG.

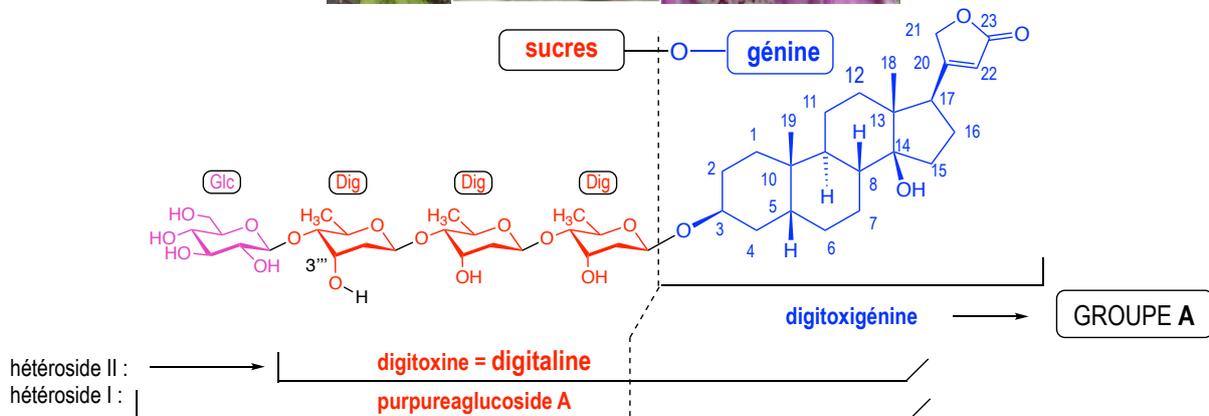
Hydroquinidine, quinidine : trouble de l'automatisme (arythmie), dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. De plus, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG. En cas de réponse inattendue, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie.

Hypokaliémiantes : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco-, minéralo-) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison (voie générale), diurétiques hypokaliémiantes (seuls ou associés), tétracosactide, **laxatifs stimulants** : favorisent les effets toxiques des digitaliques (**inversion de l'effet bathmotrope**). Surveillance clinique, contrôle de la **kaliémie** et, s'il y a lieu, **ECG**.

Itraconazole : augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme, due à une diminution de l'élimination. Adaptation de la posologie pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.

Drogues à Hétérosides Cardiotoniques - Monographies

- *Digitale pourpre* : *Digitalis purpurea* L., *Plantaginacées* (ex *Scrophulariacées*)



La monographie de *Digitalis purpurea* pour préparations homéopathiques, de la Pharmacopée française, est supprimée depuis le 1^{er} janvier 2019

Ph. Eur., 10^{ème} Ed. **07/2013:0117, corrigé 10.0**. Pour mémoire, le principal HC auquel elle conduisait, la digitaline, est abandonné depuis 2005. Un seul HC reste aujourd'hui utilisé en thérapeutique : la **digoxine** (= digoxoside), du groupe C (12-OH), caractéristique de la D. laineuse.

- *Digitale laineuse* : *Digitalis lanata* Ehrh., *Plantaginacées* (ex *Scrophulariacées*)

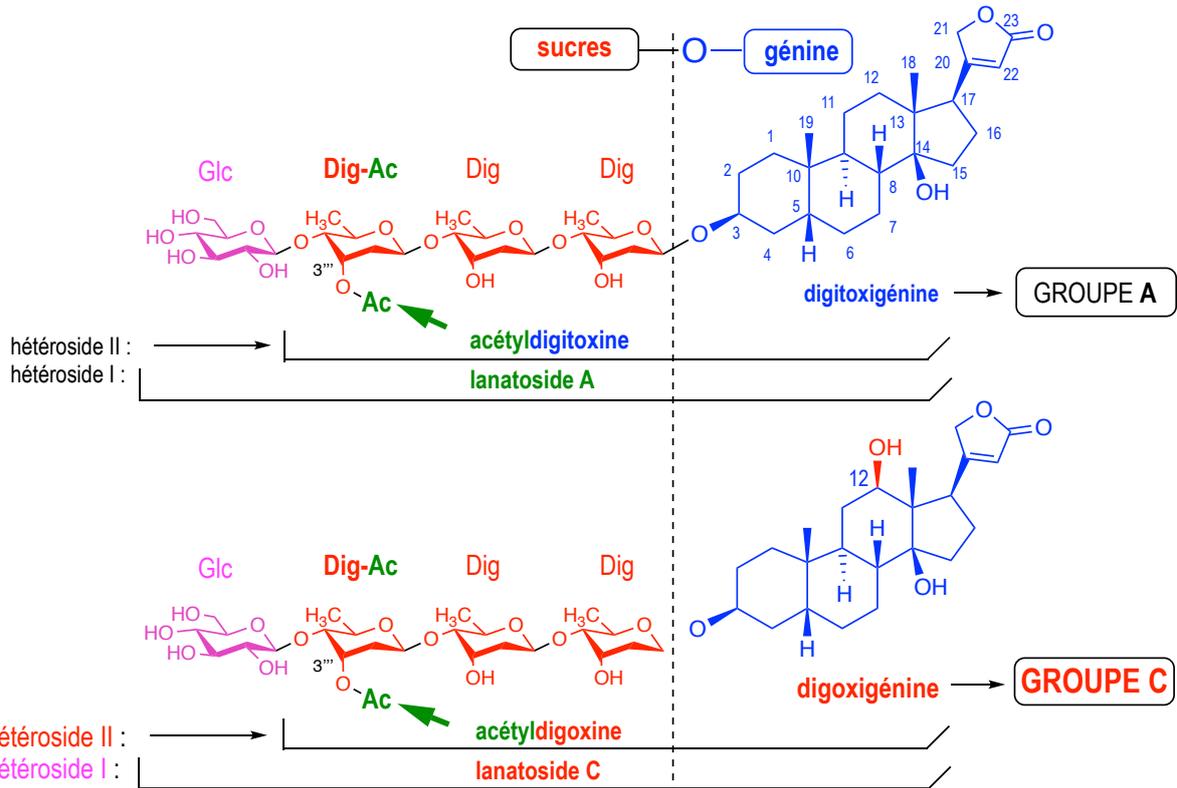
Plante calcicole (préfère les terrains calcaires). Hampe florale très florifère et velue (\rightarrow laineuse).

Drogue = **feuilles** (glabres). Plante de culture uniquement \rightarrow 4 à 4,5 T de feuilles sèches/ha.

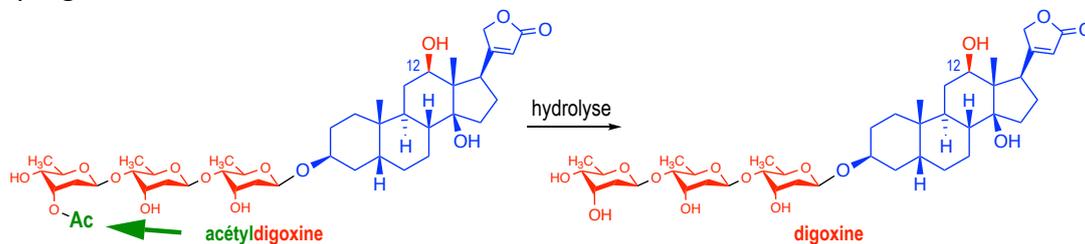
Les SAM sont des cardénolides (C₂₃). Les 2 groupes principaux d'HC produits chez la laineuse, sont les groupes A (même génine que la digitaline) et C, qui possède un hydroxyle en β sur le C₁₂ et qui n'est pas présent dans la D. pourpre. De manière constante, l'**OH** en **3** du troisième digitoxose de la chaîne sucrée des cardénolides produits par cette digitale laineuse est **acétylé** !



Digitalis lanata



Pour obtenir la digoxine, il y a donc nécessité d'hydrolyser cet acétate, à partir de l'acétyldigoxine :



EMPLOIS :

Médicament contenant la SAM : **Digoxine® - Liste I.**

*DIGOXINE NATIVELLE

FORMES et PRÉSENTATIONS

DIGOXINE NATIVELLE 0,25 mg cp séc

DIGOXINE NATIVELLE 0,5mg/2ml sol inj IV adulte

DIGOXINE NATIVELLE 5µg/0,1ml sol buv

*HEMIGOXINE NATIVELLE

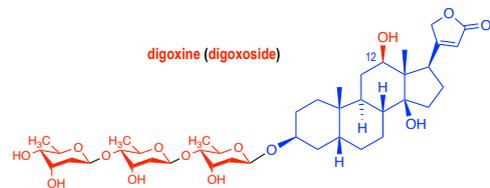
HEMIGOXINE NATIVELLE Comprimé sécable à 0,125 mg (blanc) : Boîte de 30.

INDICATIONS de la digoxine

Insuffisance cardiaque à bas débit (associée aux diurétiques), en particulier lorsqu'il existe une **fibrillation auriculaire**.

Troubles du rythme supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la **fibrillation auriculaire** ou du **flutter auriculaire**.

Digitalique adapté à l'enfant : administrable par toutes les voies, meilleure marge de sécurité et demie-vie nettement plus brève (1,5j) que la digitaline.



POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

Voie orale (comprimé) :

- dose d'attaque : 2 à 4 comprimés par jour en plusieurs prises (**0,5 à 1 mg/j**) ;
- dose d'entretien moyenne : 1 comprimé par jour en une ou deux prises (**0,25 mg/j**).

Sujet âgé : posologie peut être réduite à **0,125 mg** (1 cp d'Hémigoxine Nativelle)/jour.

Insuffisant rénal : posologie peut être réduite à **0,125 mg** (1 cp d'Hémigoxine Nativelle)/2 jours.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal : **dosage de la digoxine plasmatique** (digoxinémie = 0,5-1,2 ng/ml).

Voie veineuse :

- dose d'attaque : 1 à 2 ampoules par jour ;
- dose d'entretien : 1/2 à 1 ampoule soit chaque jour, soit 3 jours par semaine.

Injecter très lentement.

Enfant :

- Voie orale : solution buvable à usage pédiatrique.

Le **dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire** pour adapter la posologie et éviter un surdosage.

Contre-indications

Voir généralités § 6-H.

Précautions d'emploi :

LISTE I. Voir généralités § 6-H.

SURDOSAGE

Symptômes : **Troubles digestifs** (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision ; surtout, **troubles cardiaques**, avec perturbation de l'ECG potentiellement graves, voire mortels : tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité peuvent être observés :

Depuis février 2011, DIGIBIND n'est plus au Vidal.

Communiqué de l'ANSM (17/09/2014) : Arrêt définitif de commercialisation DIGIBIND : mise à disposition de DIGIFAB, fragments d'anticorps spécifiques à la digoxine (Fab) d'origine ovine :

Suite aux arrêts de commercialisation de DIGIBIND 38 mg poudre pour solution injectable, importé depuis février 2008 (Cf. ANSM 11 mars 2011), et de DIGIDOT 80 mg, le laboratoire SERB, en accord avec l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), met à disposition, un **autre médicament contenant la même substance active : DIGIFAB® 40 mg poudre pour solution pour perfusion, fragments Fab d'anticorps antidigoxine (ovins), en boîte de 1 flacon.** Fabriqué au Royaume-Uni, ce médicament est aussi autorisé et commercialisé aux Etats-Unis.

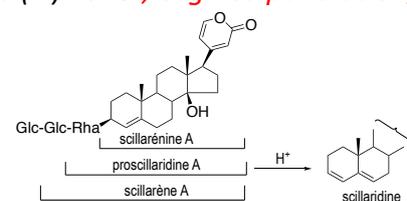
DIGIFAB, 40 mg / flacon, poudre pour solution pour perfusion, médicament importé, est **mis à disposition** à titre exceptionnel et transitoire (toujours le cas en janvier 25) **dans le cadre de l'arrêt de commercialisation de DIGIDOT 80 mg.** Se reporter aux informations de l'ANSM, dans la rubrique « Rupture de stock de médicaments ». (**SERB**)

En pratique :

DIGIFAB contient 40 mg de substance active (fragments Fab antidigoxine) par flacon de poudre.

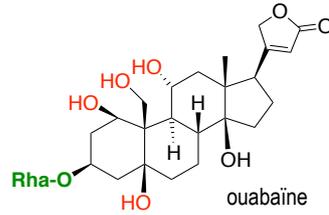
- **La scille** : *Drimia maritima* (L.) Stearn, (syn : *Urginea maritima* (L.) Baker, *Urginea pancration*, *Urginea scilla*, *Scilla maritima*), Asparagacées (ex Liliacées)

bufadiénolides : voir ci-contre.



- *Les strophanthus : S. gratus (Wall. et Hook.) Franchet (S. kombe), Apocynacées*
Graines à aigrette soyeuse

Ouabaïne : n'est plus utilisée en thérapeutique, depuis des décennies, mais c'est un « outil » en pharmacologie.



- **Les plantes toxiques à Hétérosides Cardiotoniques**

- *Convallaria majalis L., Asparagacées (ex Liliacées), Muguet*
hétér. cardénolides.

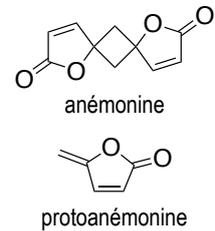
- *Helleborus niger L., Renonculacées (Hellébore)*

Rose de Noël, herbe aux fous.

Hétér. bufadiénolides + protoanémone (méthylène-lactone), responsable des **dermites de contact** (allergiques) des renoncules (boutons d'or) mais qui disparaît dans la plante sèche (dimérisation en anémone).



Helleborus niger



- *Nerium oleander L., Apocynacées (Laurier-rose)*
feuilles = 1,5 % hétér. cardénolides (16-acétyl gitoxigénine).



Nerium oleander

Toutes ces plantes sont **toxiques** par des hétérosides (et non pas des alcaloïdes), ayant des **propriétés « cardiotoxiques »**.

Drogues à Saponosides

1- Généralités - Définition

Hétérosides à génine stéroïdique ou triterpénique

Propriétés caractéristiques :

- Pouvoir aphrogène (solutions moussantes)
- ↑ perméabilité membranaire des cellules
- détruisent les hématies (hémolytiques)
- ichtyotoxiques (toxiques pour les animaux à sang froid, notamment les poissons)

2- Structure des saponosides (ou saponines)

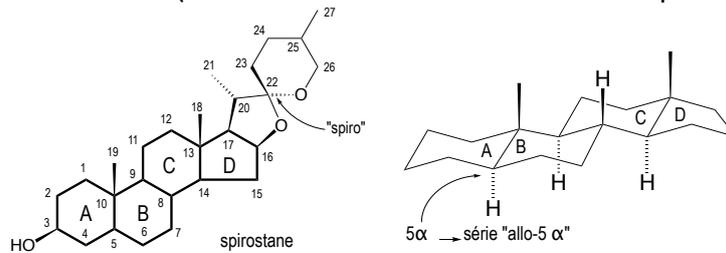
90 squelettes de génines décrits. O-hétérosides, principalement.

2-A- Structure des génines

2-A-1- Saponosides stéroïdiques

2-A-1-a- hexacycliques à 27 carbones : « spirostaniques »

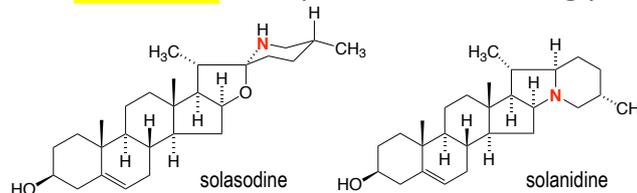
Génines à squelette spirostanique. Principalement chez les **monocotylédones** : Liliacées, Amaryllidacées, Dioscoracées (+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).



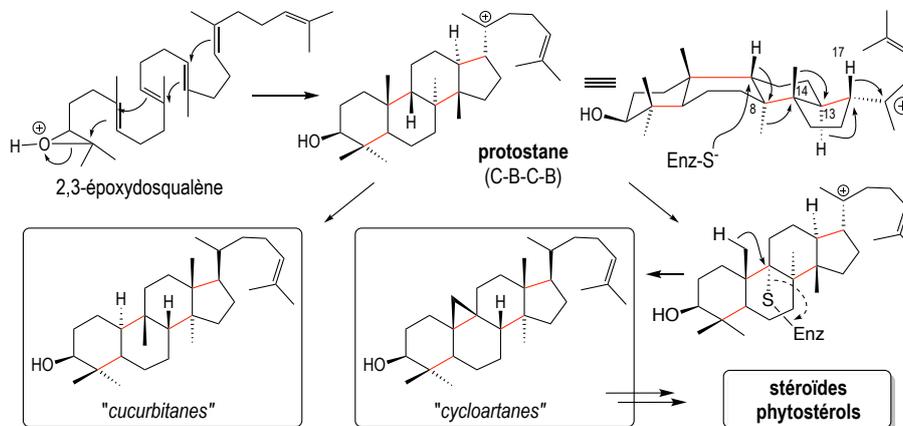
(toutes jonctions *trans*, comme **hormones stéroïdiennes**)

(5 et 14 bêta = hétérosides cardiotoniques)

Un cas particulier, chez les **Solanacées**, incorporation d'azote → glyco-alcaloïdes :



2-A-1-b- Biogenèse des Saponosides stéroïdiques :



Biogenèse des saponosides stéroïdiques

2-A-2- Saponosides triterpéniques (à 30 carbones)

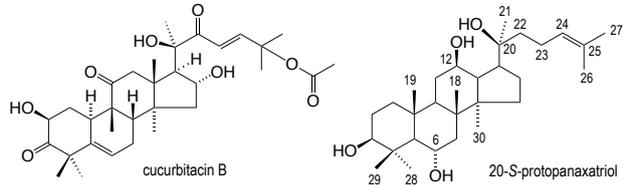
Chez les **dicotylédones** : **Caryophyllacées, Polygalacées, Hippocastanacées, Rosacées, Primulacées** (+ rares cas chez les Fabacées et Scrophulariacées).

2-A-2-a- Saponosides triterpéniques tétracycliques

Cucurbitacines, ginsénosides (panaxosides).

Cucurbitacin B, $C_{32}H_{46}O_8$,

(2 β ,9 β ,10 α ,16 α ,23 E)-25-(acetyloxy)-
 2,16,20-trihydroxy-9-méthyl-19-norlanosta-5,23-diene-3,11,22-trione = 1,2-dihydro- α -elaterin.

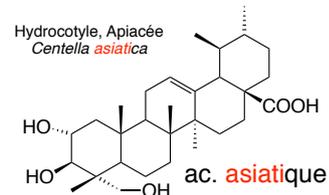
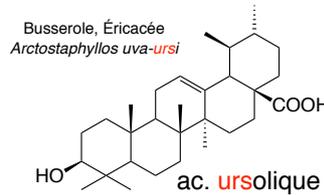
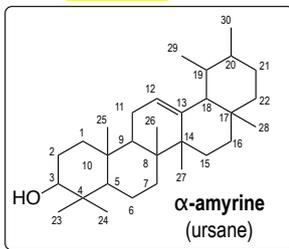


Très cytotoxiques → essais comme antitumoraux mais trop toxiques.

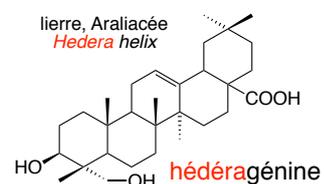
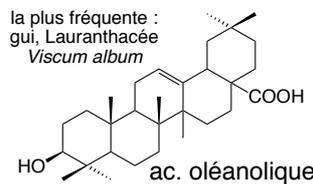
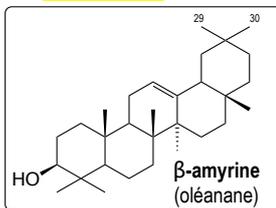
2-A-2-b- Saponosides triterpéniques pentacycliques

De loin, les plus nombreux, basés sur 2 squelettes principaux :

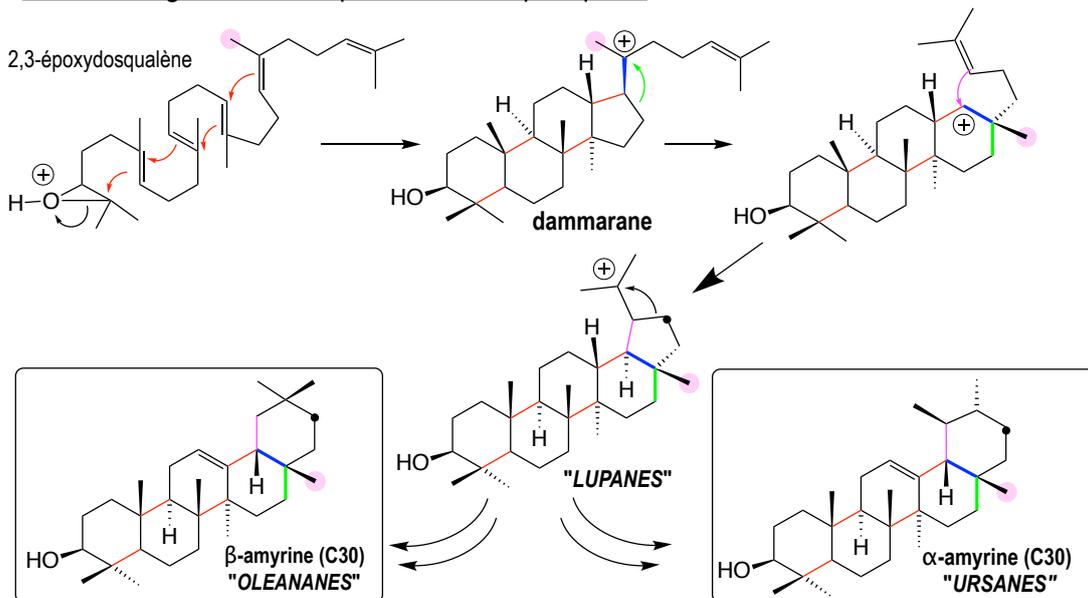
α -amyrine (ursanes) :



β -amyrine (oléanane) :



2-A-2-c- Biogenèse des saponosides triterpéniques :



Biogenèse des saponosides triterpéniques

2-B- Structure des sucres

Reliés en 3, le plus souvent, mais aussi, estérifiant le carboxyle 28 (porté par le C-17). La chaîne sucrée peut être longue (12 à 14 !), ramifiée ou linéaire. Des sucres banals : D-Glc, D-Gal, L-Ara, L-Rha, Xyl, Ara ou ac. D-Glu.

2-C- Variations

Les génines portent des substituants : OH, COOH, OR, oxirane, lactone, ...

Hétérosides (**O- hétérosides en 3** : monodesmosides), + esters (en C-28 : bidesmosides).

Les alcools des sucres peuvent être estérifiés par des acides à courte chaîne (tiglates, angélates) ou des cinnamates.

3- Propriétés physico-chimiques des saponosides

hétérosides : pratiquement pas cristallisables.

- solubles dans l'eau (→ solutions colloïdales) et l'alcool dilué.
- insolubles dans solvants organiques apolaires.

Sapogénines :

- insolubles dans l'eau
- solubles dans solvants organiques.

4- Extraction, purification

Par des solutions hydro-alcooliques (après éventuelle délipidation). Concentration : ...
tendance à mousser !

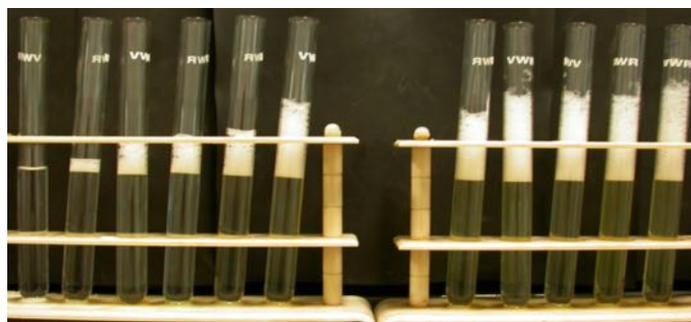
- CLHP, DCCC, RLCC, **CPC**, ...

- Caractérisation

- Mise en évidence facile dans les végétaux : pouvoirs moussant et hémolytique
- Liebermann : $\text{Ac}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4 =$
triterpéniques : rose → pourpre
stéroïdiques : bleu-vert
- Carr et Price (SbCl_3)

- Dosage (Pharmacopée) : La monographie « Indice de Mousse », de la Pharmacopée française, a été supprimée à le 1^{er} juillet 2019.

- Indice de mousse : degré de dilution d'un décocté aqueux de la drogue, qui donne encore une mousse persistante de 1 cm, après un délai de 15'.



gamme de dilutions décroissantes du décocté (de marron d'Inde) pour la mesure de l'INDICE DE MOUSSE

Pouvoir hémolytique : dilution capable de provoquer, dans des conditions précises, l'hémolyse (par rapport à saponine étalon).

CLHP (détection UV à 210 nm).

5- Propriétés physiologiques et pharmacologiques

- **Anti-microbiens**, **anti-fongiques**, **parasitocides** : formes « inactives », liées à de nombreux sucres (**bidesmosides**), suite à une agression, une enzyme les hydrolyse → formes « actives ». Par ex., **hédéra-saponine** du lierre (bidesmoside, inactive) → **alpha-hédérine** (**monodesmoside**, très **antibiotique**),
- Irritants cellulaires (**sternutatoires**, **expectorants**).
- **Hémolytiques** (extirpent le cholestérol ?) : surtout les monodesmosides à osides courts,
- Toxiques pour animaux sang froid (**ichtyotoxiques**, les saponines monodesmosides de *Phytolacca dodecandra* à 1 mg/l molluscicides (bulins) → **schistosomiasis**),
- **Anti-inflammatoires** (réglisse, marron d'Inde),
- **Anti-hémorroïdaires**, **cicatrisants** (voir monographies)
- **Anti-appétants** (luzerne, ...),
- **Sucrants** : réglisse, abrusoside E (méthyl ester) du Jéquirity, *Abrus precatorius*, Fabacées ; « liane-réglisse ». Sa graine est très **toxique** par la présence de glycoprotéines (**abrine**). Colorée, elle sert à faire des chapelets = "haricot paternoster".



6- Emplois des saponosides

6-A- en pharmacie

- **Extraction des saponosides, comme P.A.** : escine, glycyrrhizine, ... (pour leurs propriétés pharmacologiques) :
 - **Anti-inflammatoires** réglisse (ac. glycyrrhétique = enoxolon), marron d'Inde (escine)
 - **Anti-spasmodiques** : réglisse, lierre
 - **Cicatrisant** : hydrocotyle
 - **Expectorant** : polygala
 - **Dépuratifs, diurétiques** : saponaire, salsepareille.
- **Matières premières** pour la synthèse des SAM stéroïdiques (hormones, anti-conceptionnels, anti-inflammatoires, ... : l'intérêt majeur des saponosides stéroïdiques.

6-B- Extrapharmaceutiques

en cosméto : propr. **détergentes**, **émulsionnantes**.

Drogues à saponosides - Monographies

1- Drogues à saponosides triterpéniques à 5 cycles

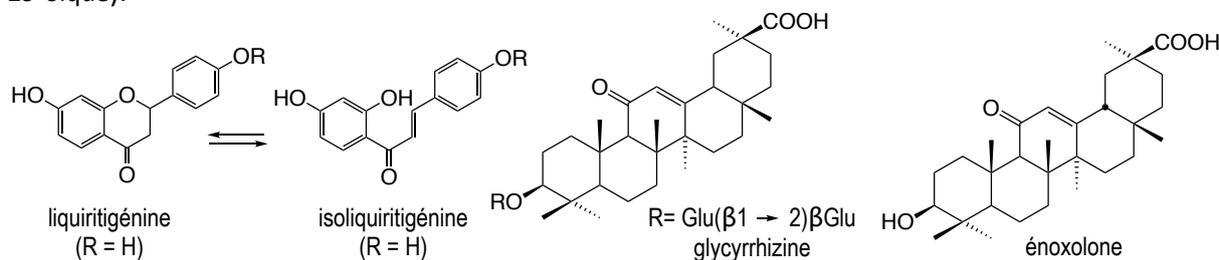
La Réglisse, Glycyrrhiza glabra L., Fabacées

Liquorice des anglo-saxons

Réglisse (racine de) : Ph. Eur., 10^{ème} Ed. **01/2012:0277-corr. 10.0**. Déf. : *Liquiritiae radix*. Racine et stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non, de *Glycyrrhiza glabra* L. et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Teneur : > 4,0 % d'acide glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823) (drogue desséchée).

Drogue = Racines + stolons : batonnets (jaune vif, sucrés)

P.A. : flavonoïdes (jaunes) ; stérols (bêta-sitostérol et stigmastérol) ; glycyrrhizine = ac. glycyrrhizique (60 x plus sucré que saccharose) = 6 à 13%. Sa fonction acide permet de préparer des sels hydrosolubles (antésite®, Coco®). Son hydrolyse → 2 Glu + ac. glycyrrhétique (= énoxolone® : Ph. Eur., 10^{ème} Ed. **01/2017:1511**. Déf. : acide (20β)-3β-hydroxy-11-oxooléan-12-én-29-oïque).



Essais : ajouter de l'H₂SO₄ à la poudre → orange-jaune. Aucun fragment ne doit se colorer immédiatement en carmin (traduirait une falsification par curcuma). Indice de mousse + réaction à la cyanidine → rouge cerise.

Propriétés : anti-ulcéreuse, antispasmodique (flavonoïdes) ; expectorante et béchique (acide 18β-glycyrrhizique = glycyrrhizine) ; anti-inflammatoire (ac. glycyrrhétique) : inhibe la dégradation hépatique de l'hydrocortisone.

Risques : la consommation abusive de réglisse (coco, boissons, chewing gum) entraîne œdèmes et hypertension : glycyrrhizine a une activité de type « minéralocorticoïde » indirecte = hyperaldostéronisme → rétention d'eau, Na⁺, Cl⁻ et excrétion accrue de K⁺ (inhibition de la 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase → cortisol (n'est plus converti en cortisone au niveau rénal) → se fixe aux récepteurs minéralocorticoïdes).

Usages : en nature (infusion = aromatisant ; extrait brut « suc de réglisse » : anti-acide, en gastrologie)

Médicament contenant la SAM : réglisse - non Listé

NICOPASS 1,5 mg past sans sucre réglisse menthe

NICOPASS 2,5 mg past réglisse menthe sans sucre

PATES DE REGLISSE AU SAMBUCUS pâte à sucer

Ac. glycyrrhétique (= énoxolone®) : Ph. Eur., 10^{ème} Ed. **1040900**, anti-inflammatoire local.

Extrait fluide éthanolique titré de Réglisse (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., **01/2011:1536**) = *Liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum*. Déf. : Extrait fluide éthanolique titré produit à partir de *Racine de réglisse* (0277). Teneur : 3,0 % à 5,0 % d'acide glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823).

Extrait sec de Réglisse pour aromatisation (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., **01/2012:2378**) = *Liquiritiae extractum siccum ad saporandum*. DÉFINITION : Extrait sec produit à partir de *Racine de réglisse* (0277). Teneur : 5,0 % à 7,0 % d'acide 18β-glycyrrhizique (C₄₂H₆₂O₁₆ ; M_r 823) (extrait desséché).

Médicament contenant la SAM : ac. glycyrrhétique = énoxolone® - non Listé

HEXALYSE cp à sucer; énoxolone; biclotymol; lysozyme chlorhydrate; Bouchara-Recordati

HUMEX lidocaïne gomm oral gorge irritée; erysimum extrait sec aqueux; lidocaïne chlorhydrate; énoxolone; Urgo Healthcare

IRRISDERMYL crème; énoxolone; dodéclonium bromure; **Coopération Pharmaceutique Française**
PHLEBOCREME crème rect; esculoside sesquihydrate; énoxolone; benzocaïne; dodéclonium bromure; **P&G Health France**
PHLEBOSUP suppos; esculoside sesquihydrate; énoxolone; benzocaïne; dodéclonium bromure; **P&G Health France**
PO 12 2 % crème; énoxolone; **Boehringer Ingelheim France**
SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE crème rect; esculoside sesquihydrate; énoxolone; benzocaïne; dodéclonium bromure; **Coopération Pharm. Française**
SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE suppos; esculoside sesquihydrate; énoxolone; benzocaïne; dodéclonium bromure; **Coopération Pharm. Française**
VOCADYS pâte à sucer; erysimum extrait sec aqueux; lidocaïne chlorhydrate; énoxolone; **Coopération Pharmaceutique Française**

→ Traitement local d'appoint des **états congestifs de l'oropharynx** et traitement symptomatique des **manifestations douloureuses et prurigineuses anales**, en particulier dans la **crise hémorroïdaire**.

Le Marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum* L., Sapindacées (ex Hippocastanacées)

Les cotylédons des graines (marron d'Inde) de ce grand arbre à feuilles composées caractéristiques (5-7 folioles et long pétiole), sont riches en saponosides ($\geq 10\%$). La présence de flavonoïdes, mis en évidence par la réaction de la "cyanidine", est un critère d'identification de la drogue.



Aesculus hippocastanum, Graine

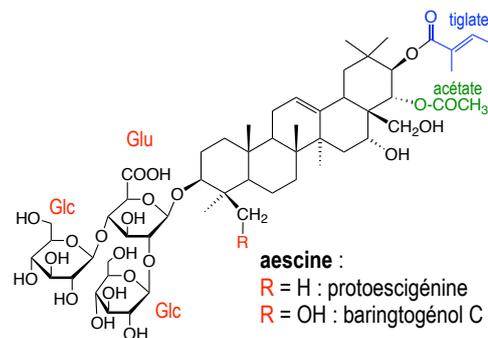
Le **totum saponosidique** ou **aescine** (= "escine") est un mélange de plusieurs hétérosides et/ou esters de 2 génines

(**protoescigénine** et **barringtogénol-C**). Les téguments renferment des oligomères flavanoliques dérivés de l'épicatéchine = dimères : **B2** (majoritaire), **B5**, **A2**, **A4**, **A6** et **A7**, trimères : **C1**, **esculitanins A-D** (type **A7**) et tétramères : **aesculitanins E-G**.

Médicament contenant la SAM : marronnier d'Inde - non **Listé**

ARKOGELULES Marronnier d'Inde gél ELUSANES Marronnier d'Inde gél

Aescine. Ph. Eur., 10^{ème} Ed 1001700. Mélange de saponosides apparentés, obtenu à partir des graines d'*Aesculus hippocastanum* L. Poudre amorphe, fine, pratiquement blanche ou légèrement jaunâtre ou rougeâtre.



Médicament contenant la SAM : aescine® - non **Listé**

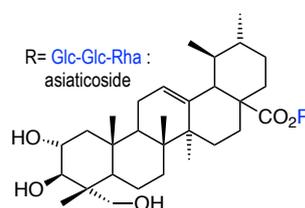
ARKOGELULES Marronnier d'Inde gél
CLIMAXOL sol buv en flacon
ELUSANES Marronnier d'Inde gél
FLOGENCYL gel gingiv
HISTOFLUINE P sol buv en gouttes
PHYTOMELIS sol buv
REPARIL gel

Traditionnellement utilisé dans : les **manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse** telles que jambes lourdes, dans la **symptomatologie hémorroïdaire** ; le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la **fragilité capillaire cutanée**, tels que **ecchymoses**, **pétéchies**, etc.

Hydrocotyle, *Centella asiatica* (L.) Urban, Apiacées (ex Umbellifères) (plante)

Centellae asiaticae herba (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 01/2016:1498, corrigé 10.0). Déf. : Parties aériennes fragmentées, séchées, de *Centella asiatica* (L.) Urb.

Teneur : au minimum 6,0% de dérivés triterpéniques totaux, exprimés en **asiaticoside** ($C_{48}H_{78}O_{19}$; M_r 959) (drogue desséchée).



Centella asiatica (feuilles)

Asiaticoside : **Augmente la trophicité du tissu conjonctif**. Extrait titré → Phlébologie + dermatologie (brûlures, cicatrisation des plaies)

Médicament contenant la SAM : asiaticoside® - Non **Listé**

MADECASSOL 1% Cr : T/10g et T/25g

Traitement local d'appoint des ulcérations cutanées.

***Polygale de Virginie, Polygala senega L., Polygalacées**

Polygalae radix (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 07/2019:0202). Déf. : Racine et souche de *Polygala senega* L. ou racine de *Polygala tenuifolia* Willd., entières ou fragmentées, débarrassées des radicules et séchées.
Anti-tussive, anti-inflammatoire notamment bronchique, diurétique.

***Lierre, Hedera helix, Araliacées :**

Lierre (Feuille de) Hederæ folium (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 04/2014:2148 corrigé 10.0). Déf. : Feuilles séchées, entières ou fragmentées d'*Hedera helix* L., récoltées au printemps et en été.
Teneur : au min. 3,0% d'hédéracosite C (C₅₉H₉₆O₂₆ ; M_r 1221) (drogue desséchée).

bois : à hédéragnine = antispasmodique et antitussive ;
feuilles : amincissants (Hédéril®) ; fruits (très toxiques, frais).
Purgatif puissant, utilisé autrefois dans les campagnes. De nos jours l'usage interne de cette plante est toujours pratiqué. L'extrait hydroalcoolique sec de feuille est utilisé dans la composition de sirops contre la toux dans des affections bénignes.



Hedera helix (feuilles+fruits)

***Saponaire, Saponaria officinalis L., Caryophyllacées**

(racine + tige feuillée)
Dépurative, diurétique, cholérétique, vermifuge.
Emplois : contre rhumatismes, goutte, dermatoses, expectorant, dans les affections buccales (angines, aphtes). En décoction pour lutter contre l'acné.



Saponaria officinalis

Médicament contenant la SAM : asiaticoside® - Non Listé
MADECASSOL 1% Cr : T SAPONARIA COMPOSE BOIRON cp
SAPONARIA COMPOSE BOIRON gle
SAPONARIA COMPOSE BOIRON sol buv

*** Ficaire, Ficaria ranunculoides Roth., Renonculacées**

Herbe aux « hémorroïdes ». Tubercules charnus. Antihémorroïdaire.

2- Drogues à saponosides triterpéniques à 4 cycles

Le Ginseng, Panax ginseng C.A. Meyer, (sp.), Araliacées

Ginseng, Ginseng radix Ph.

Eur., 10^{ème} Ed.,

07/2019:1523 ; Déf. : Racine

séchée entière ou coupée,

désignée sous le nom de

ginseng blanc ou soumise à

la vapeur d'eau et séchée,

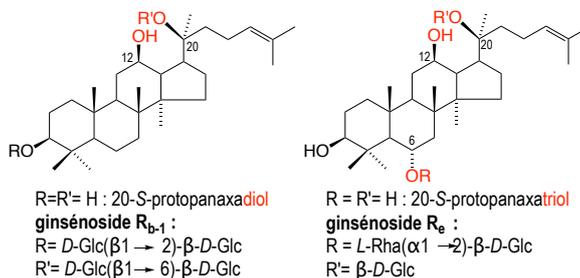
désignée sous le nom de

ginseng rouge de *Panax*

ginseng C. A. Mey. Teneur : au minimum 0,40 % de la somme des

ginsénosides Rg1 (C₄₂H₇₂O₁₄, 2H₂O ; M_r 837) et

Rb1 (C₅₄H₉₂O₂₃, 3H₂O ; M_r 1163) (drogue desséchée).



Ginseng (racines)

Droge = racines séchées (anthropomorphes !). Plante « adaptogène » (voir éléuthérocoque).

COMPLEXE LEHNING SELENIUM N° 99 Cpr - Non Listé

Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.

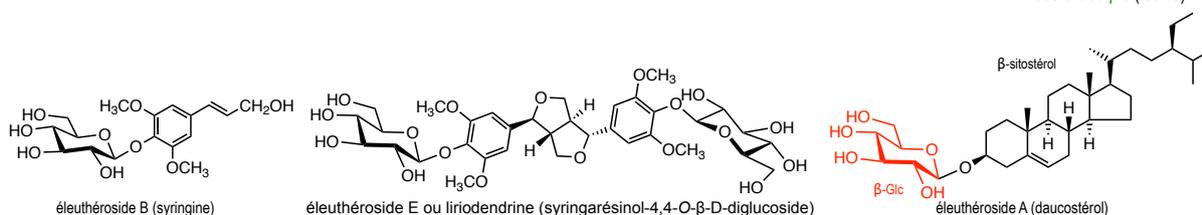
Éleuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus* Maxim., Araliacées.

Éleuthérocoque, *Eleutherococci radix*, Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 01/2008:1419 (corr. 9.2)

Définition : Organes souterrains séchés, entiers ou coupés, d'*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim. Teneur : au minimum 0,08 % pour la somme de l'éléuthéroside B (M_r 372,4) et de l'éléuthéroside E (M_r 742,7).



Éleuthérocoque (feuille)



Plante « **adaptogène*** » : terme utilisé pour la première fois par Vasilievich Lazarev⁸ (russe) pour définir l'effet de plantes induisant un état de "résistance non spécifique augmentée" de l'organisme. Ceci serait directement relié (mais c'est plutôt difficile à prouver *in vivo*), aux nombreuses molécules présentes dans les racines de l'éléuthérocoque ayant un tel pouvoir, parmi lesquelles, les 2 majoritaires retenues par la monographie de la Ph. Eur. 01/2008:1419) pour la caractériser : éléuthéroside B (= syringine ou syringoside) et E (= liriiodendrine) à côté du β-sitostérol et de son β-gluco-side l'éléuthéroside A (= daucostérol). Ces stéroïdes sont capables d'interférer avec le métabolisme du cortisol, du cholestérol, des amines biogènes...

* Syn. of "adaptogens": restoratives, harmonizers, adjustives, corrective adjuncts, alteratives, vitalizers, preventives or preventative, oriental adjustive remedies, protective and even 'inducers of states of non-specifically increased resistance' (SNIR).

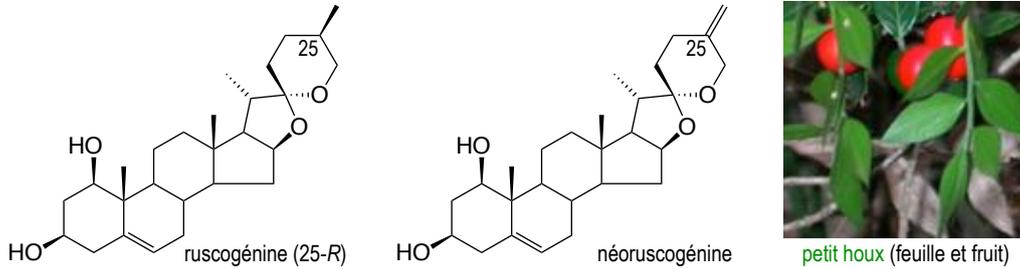
14 produits diététiques utilisent la poudre ou un extrait fluide glyciné.

⁸ Davydov, M. and Krikorian, A.D., *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. Journal of Ethnopharmacology, 2000. 72(3): p. 345-393.

3- Drogues à saponosides stéroïdiques

- *Le petit houx, Ruscus aculeatus L., Asparagacées (ex Liliacées ; rhizome)*

Petit houx, encore appelé « fragon » : ruscogénines (**antihémorroïdaires**)



CYCLO 3 FORT géI : Ruscus extrait sec (titré en hétérosides stéroïques : 150 mg ; Hespéridine méthylchalcone : 150 mg ; Ac. ascorbique : 100 mg. - Non Listé

Chez l'adulte : Traitement des **symptômes en rapport avec une insuffisance veinolympatique** (jambes lourdes, douleurs, impatiences de primodécubitus). Traitement des signes fonctionnels liés à la **crise hémorroïdaire**.

CYCLO 3 crème : extr. sec de rhizome de *Ruscus aculeatus* L. : 1,6 g ; extr. fluide parties aériennes de *Mellilotus officinalis* (L.) Lam) : 2 g - Non Listé

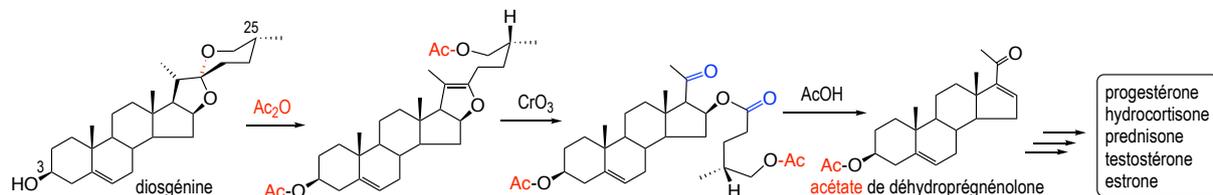
Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les **symptômes d'inconfort et de lourdeur des jambes, liés à des troubles circulatoires veineux mineurs**.

4- Drogues à matières premières pour l'hémisynthèse des stéroïdes

4-A- La diosgénine comme matière première

Diosgénine : (3 β ,25R)-spirost-5-én-3-ol.

Utilisation : matière première. Peut être convertie en **prégnénolone** et **progestérone** : Marker et al., *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2167 (1947).



Les Dioscorées, *Dioscorea* sp., Dioscoracées.

(tubercules : 16 à 18 T/ha → 500 Kg diosgénine)

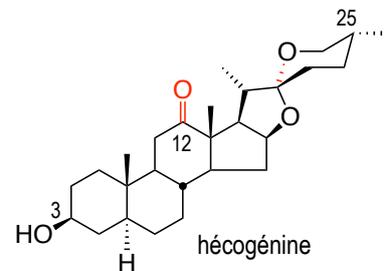
Dioscoracées mexicaines : (les douces sont des « **ignames** »)

D. composita *D. floribunda* *D. spiculiflora* *D. mexicana*

4-B- Hecogénine comme matière première

hecogénine : (3 β ,5 α ,25R)-3-hydroxyspirostan-12-one.

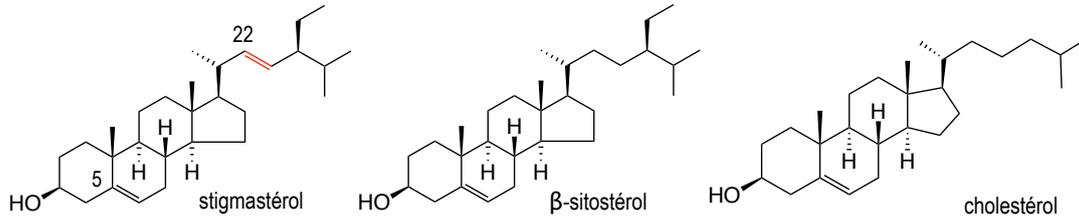
Utilisation : sert de mat. 1^{ère} ; peut être convertie en hormones stéroïdiques **substituées en 11** (du fait de la présence du **céto-12**).



Les Agaves, *Agave sisalana* Perr., Amaryllidacées (Sisal)

4-C- Stigmastérol + sitosterols comme matières premières

Stigmastérol = 5,22-cholestadiène



Le Soja, *Glycine soja* Siebold et Zucc. = *Soja hispida*, Fabacées, Papilionacées
(insaponifiable de l'huile)

Le Pin maritime, *Pinus pinaster* Aiton, Abiétacées
(gemme, Tall-oil)

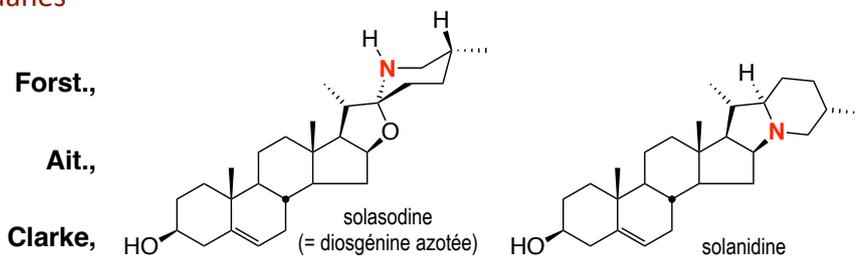
4-D- Alcaloïdes stéroïdiques comme matières premières

spirosalanes (27 C), solanidanes
(indolizidine)

Solanum aviculare Forst.,
Solanacées (feuilles) ;

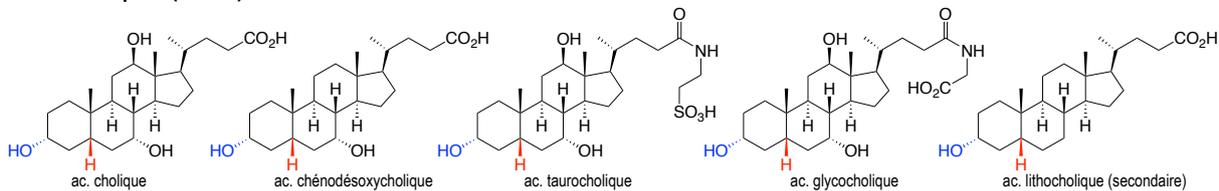
Solanum laciniatum Ait.,
Solanacées (fruit) ;

Solanum khasianum Clarke,
Solanacées (fruit).



4-E- Acides biliaires comme matières premières

ac. cholique (24 C) : animaux de boucherie



4-F- graisses : cholestérol (27 C) comme matières premières

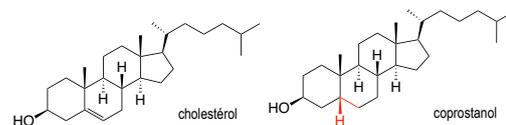
animaux de boucherie

5- Plantes à saponosides toxiques

Les baies du Lierre, Hedera helix, Araliacées

Fruits du Tamier, Tamus communis, Dioscoracées

Fruits du Phytolaque, Phytolacca decandra, Phytolaccacées



Tamier, *Tamus communis*



Phytolaque, *Phytolacca decandra*

Fruits du Sceau de Salomon, Polygonatum sp, Asparagacées (ex Liliacées)

Fruits du Camérisier (Chèvrefeuille), Lonicera etrusca Santi, Caprifoliacées



Sceau de Salomon, *Polygonatum multiflorum*



Camérisier d'Étrurie, *Lonicera etrusca*

Rappel : les Solanacées à alcaloïdes stéroïdiques

(voir p. 257)

Morelle douce-amère : Solanum dulcamara L., Solanacées
(« vigne de Judée », morelle grimpante)

Morelle noire : Solanum nigrum L., Solanacées
liste II (→ huile de Jusquiame composée, liste I)



Morelle douce-amère : *Solanum dulcamara*



Morelle noire : *Solanum nigrum*

Pommier d'amour : Solanum pseudocapsicum L., Solanacées



Pommier d'amour : *Solanum pseudocapsicum*

Les Drogues à glucides

Caractères généraux des Glucides (Rappels, voir cours de Chimie Organique et cours VASAM L2).

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

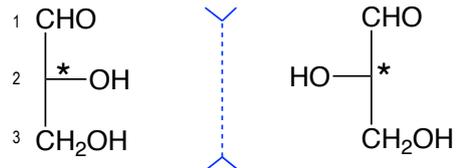
Ensemble de substances constituées d'oses (sucres simples) mais qui peuvent se combiner → osides (holosides = que des oses) ou hétérosides (= oses + aglycone).

I- Les OSES

Rappels (de quelques propriétés importantes)

I-A-Nature

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



D-glycéraldéhyde
 $[\alpha]_D = +14$
 dextrogyre

L-glycéraldéhyde
 $[\alpha]_D = -14$
 lévogyre

I-B- Propriétés physicochimiques

I-B-1- dues aux carbones asymétriques

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

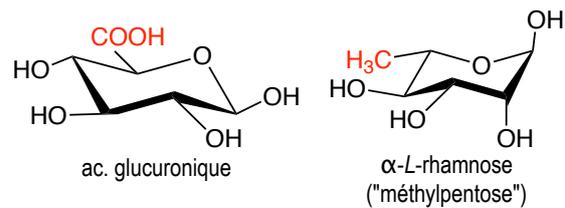
ex : D-ribose : $[\alpha]_D = +23$

D-érythrose : $[\alpha]_D = +14$

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

I-B-2- dues aux hydroxyles

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



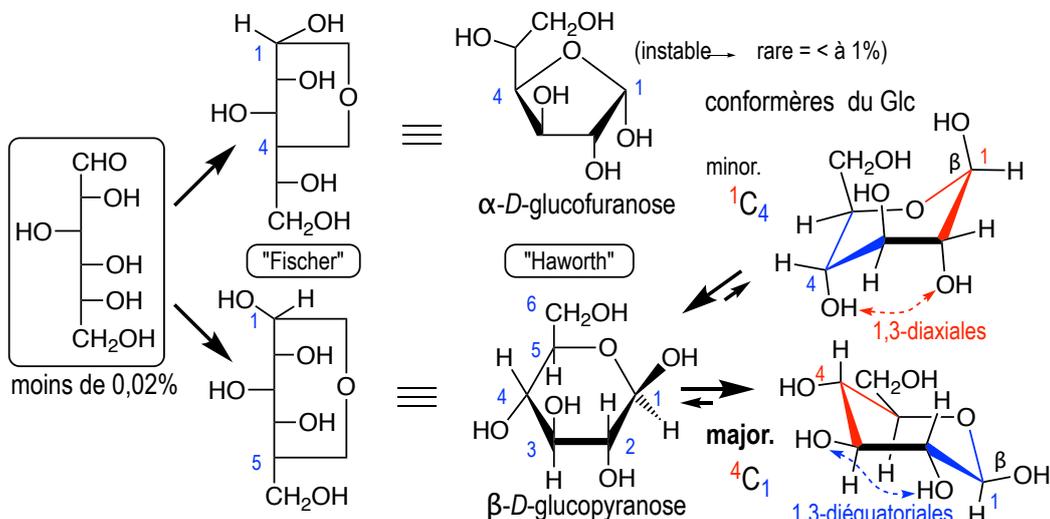
I-B-3- dues aux carbonyles

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

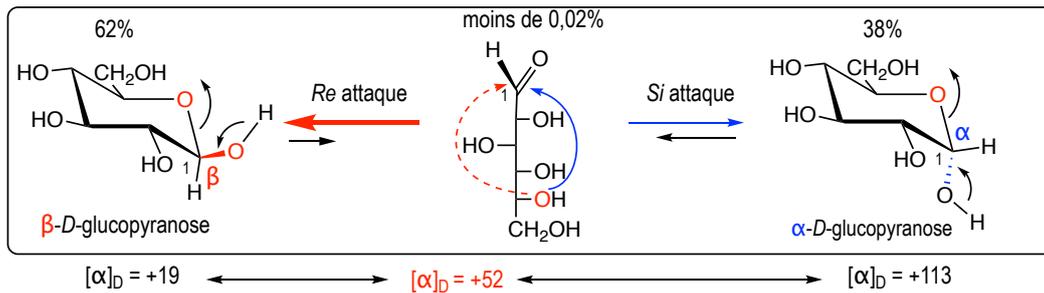
Forment des hémiacétals intramoléculaires (formes « cyclisées ») → le carbonyle devient asymétrique : « anomérie ».

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

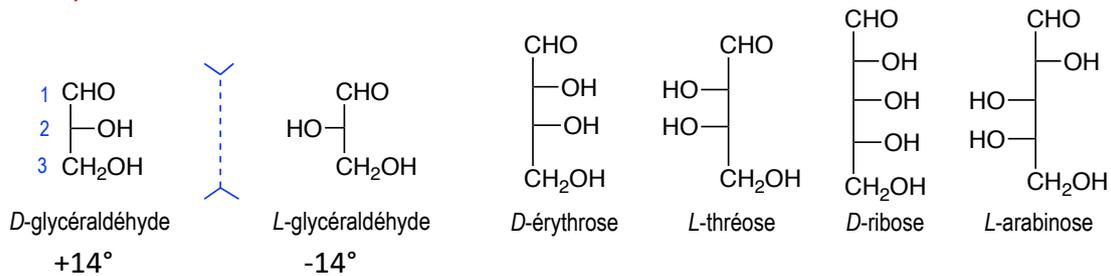
Les solutions aqueuses de sucres sont en équilibre entre les 2 formes **anomères** : α et β .



MUTAROTATION



I-C- Principaux Oses

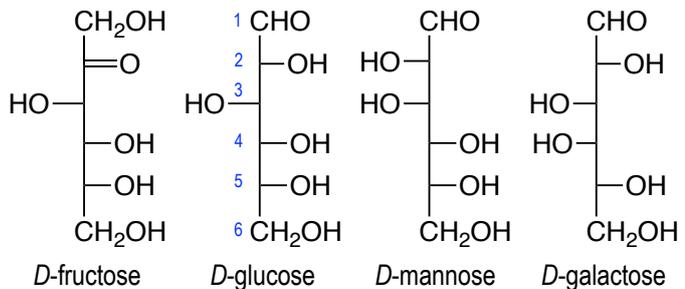


I-C-1- Pentoses

D-xylose (Xyl),
L-arabinose (Ara).

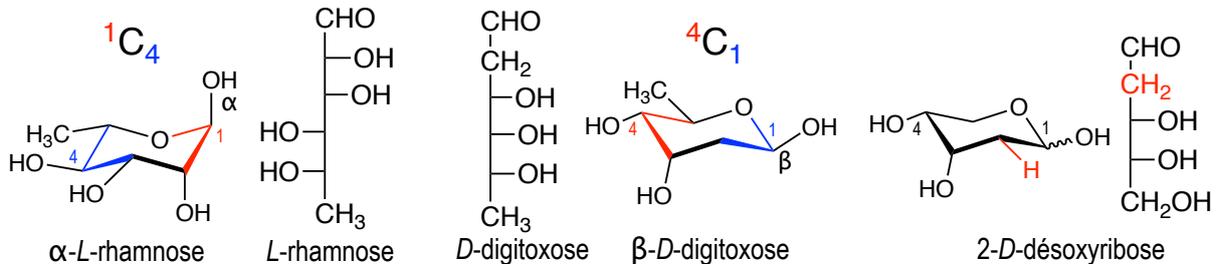
I-C-2- Hexoses

D-glucose (Glc) = dextrose,
D-fructose (Fru) = lévulose.

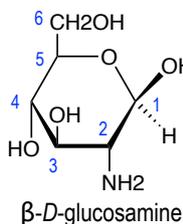


I-C-3- Désoxysucres

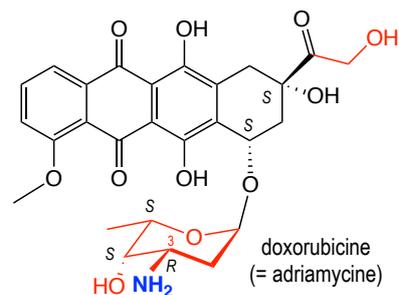
"méthylpentoses" : L-rhamnose (Rha), D-digitoxose (Dig). Désoxyribose (ADN)



I-C-4- Aminosucres



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



On en retrouve dans certains actifs antibiotiques et/ou anticancéreux (doxorubicine = une anthracycline) isolés de *Streptomyces peucetius* var *caesius*.

I-D- Dérivés des oses**I-D-1- Acides uroniques (oxydation)**

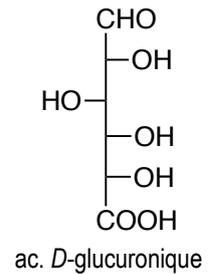
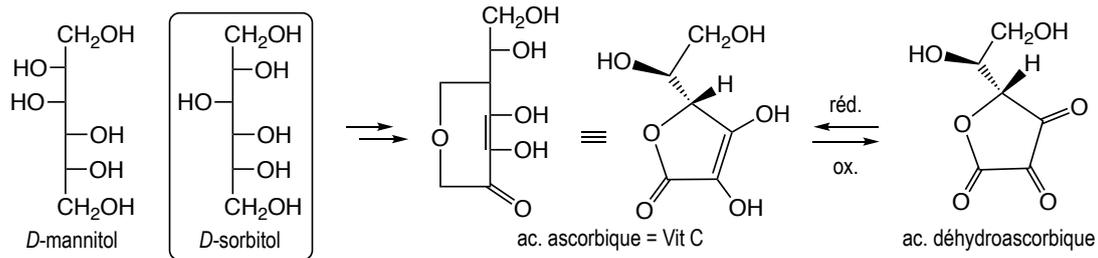
Ac. *D*-glucuronique (Glu) (voir aussi pectines, p. 322). Ac. *D*-mannuronique et *L*-guluronique → alginates des Fucus (voir p. 316).

I-D-2- Polyols = "itols" (réduction)

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

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

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

**I-D-3- Dérivé des itols**

Vitamine C = acide ascorbique. (voir p. 310)

I-E- Extraction, Caractérisation, Dosage

voir cours VASAM UE3 DFGSP2.

I-F- Usages pharmaceutiques**I-F-1-Hexoses**

le *D*-Glucose = dextrose (Ph.Fr)

principales sources : tous les fruits. Hydrolyse enzymatique double (alpha-amylase + amyloglucosidase) de l'amidon (voir p. 316).

Mécanisme d'action : Le glucose est utilisé dans la prise en charge de **déshydratations**, comme **véhicule pour apport thérapeutique**.

Utilisations : sucre directement assimilable (**source énergétique** : l'apport calorique est de 100 Kcal/litre). **Solutés injectables** isotoniques (5 à 10%), ou **hypertoniques** (à 15, 20, 30 et 50% ; **rhéhydratation**).

En associations, le glucose est utilisé dans la prise en charge de :

- **asthénies, lipothymies** (au nicéthamide).
- **alimentations parentérales,**
- **dialyses péritonéales,**
- **hémodialyses,**
- **hypocalcémies,**
- **hyphosphatémies,**
- **rééquilibrations hydroélectrolytiques.**

Liste des 135 médicaments contenant le Glc comme SAM/excipient (très nombreux Liste I)

ACCUSOL 35 POTASSIUM 2 mmol/l sol p hémofiltr; magnésium chlorure hexahydrate; glucose; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; NIKKISO BELGIUM
 ACCUSOL 35 POTASSIUM 4 mmol/l sol p hémofiltr; magnésium chlorure hexahydrate; glucose; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; NIKKISO BELGIUM
 AMINOMIX 500 E sol p perf; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; azote; calcium chlorure dihydrate; potassium hydroxyde; sodium glycérophosphate hydrate; acide acétique; zinc chlorure; acides aminés; sodium chlorure; acide chlorhydrique; Fresenius Kabi France
 AMINOMIX 500 sol p perf; glucose monohydrate; azote; acide acétique; acides aminés; Fresenius Kabi France
 AMINOMIX 800 E sol p perf; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; azote; calcium chlorure dihydrate; potassium hydroxyde; sodium glycérophosphate hydrate; acide acétique; zinc chlorure; acides aminés; sodium chlorure; acide chlorhydrique; Fresenius Kabi France
 BICAVERA 1,5 % GLUCOSE, 1,75 mmol/l calcium sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
 BICAVERA 2,3 % GLUCOSE 1,75 mmol/l calcium sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
 BICAVERA 4,25% GLUCOSE, 1,75 mmol/l calcium sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
 BIONOLYTE G 10 sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Fresenius Kabi France
 BIONOLYTE G 5 sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Fresenius Kabi France
 CLINIMIX N12 G20 E sol p perf en poche bicompartiment; phosphate dipotassique; magnésium chlorure cristallisé; glucose monohydrate; calcium chlorure; azote; acides aminés; sodium acétate; sodium chlorure; Baxter
 CLINIMIX N12 G20 sol p perf en poche bicompartiment; glucose monohydrate; azote; acides aminés; Baxter
 CLINIMIX N14 G30 sol p perf en poche bicompartiment; glucose monohydrate; azote; acides aminés; Baxter
 CLINIMIX N9 G15E sol p perf en poche bicompartiment; phosphate dipotassique; magnésium chlorure cristallisé; glucose monohydrate; calcium chlorure; azote; acides aminés; sodium acétate; sodium chlorure; Baxter
 DEXTRION G 10 LAVOISIER sol inj en flacon IV; glucose; calcium gluconate; potassium chlorure; sodium chlorure; Chaix et Du Marais
 DEXTRION G 5 LAVOISIER sol inj en flacon IV; glucose; calcium gluconate; potassium chlorure; sodium chlorure; Chaix et Du Marais
 DIALYSE PERITONÉALE CONTINUE AMBULATOIRE 17 sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; fructose; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France

Pharmacognosie Spéciale - Les Drogues à Osides

DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE 18 sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE 19 sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE 2 sol p dial périt; sodium; magnésium chlorure hexahydrate; glucose; calcium; glucose monohydrate; sodium lactate solution; chlorure; calcium chlorure dihydrate; magnésium; lactate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE 3 sol p dial périt; sodium; magnésium chlorure hexahydrate; glucose; calcium; glucose monohydrate; sodium lactate solution; chlorure; calcium chlorure dihydrate; magnésium; lactate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE 4 sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; sodium lactate; calcium chlorure dihydrate; glucose anhydre; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DIANEAL PD4 GLUCOSE 1,36 % sol p dial périt en poche; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
DIANEAL PD4 GLUCOSE 2,27 % sol p dial périt en poche; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
DIANEAL PD4 GLUCOSE 3,86 % sol p dial périt en poche; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
DPCA 2 K FRESENIUS sol p dial périt en poche; glucose; calcium chlorure; sodium lactate; magnésium chlorure hydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DPCA 2 sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; calcium chlorure; sodium lactate solution; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DPCA 3 sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; calcium chlorure; sodium lactate solution; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
DPCA 4 sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; calcium chlorure; sodium lactate solution; sodium chlorure; Fresenius Medical Care France
FLUCIS 250 MBq/ml sol inj; fludésoxyglucose 18F; CIS bio international
FLUDESOXYGLUCOSE (18F) IBA 185 MBq/ml sol inj; fludésoxyglucose 18F; IBA Pharma SA
GLUCIDION G 10 sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; B Braun Médical
GLUCIDION G 5 sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; B Braun Médical
GLUCOSE 10 % B. BRAUN sol p perf en poche; glucose monohydrate; B Braun Médical
GLUCOSE 2,5 % ET CHLORURE DE SODIUM 0,45 % B. BRAUN sol p perf; glucose monohydrate; sodium chlorure; B Braun Médical
GLUCOSE 20 % B. BRAUN sol p perf; glucose monohydrate; B Braun Médical
GLUCOSE 30 % B. BRAUN sol p perf; glucose monohydrate; B Braun Médical
GLUCOSE 50 % B. BRAUN sol inj en flacon; glucose monohydrate; B Braun Médical
GLUCOSE B BRAUN 15 % sol p perf; glucose monohydrate; B Braun Médical
GLUCOSE B BRAUN 2,5 % sol p perf; glucose monohydrate; B Braun Médical
GLUCOSE B BRAUN 5 % sol p perf; glucose monohydrate; B Braun Médical
GLUCOSE BAXTER 10 % sol p perf; glucose monohydrate; Baxter
GLUCOSE BAXTER 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Baxter
GLUCOSE BIOLUZ 10 % sol inj en poche; glucose monohydrate; Bioluz
GLUCOSE BIOLUZ 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Bioluz
GLUCOSE BIOSEDRA 15 % sol p perf; glucose monohydrate; Fresenius Kabi France
GLUCOSE COOPER 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Coopération Pharmaceutique Française
GLUCOSE FRESENIUS 10 % sol p perf; glucose monohydrate; Fresenius Kabi France
GLUCOSE FRESENIUS 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Fresenius Kabi France
GLUCOSE FRESENIUS KABI FRANCE 10 % sol p perf; glucose monohydrate; Fresenius Kabi France
GLUCOSE FRESENIUS KABI FRANCE 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Fresenius Kabi France
GLUCOSE LAVOISIER 10 % sol p perf; glucose monohydrate; CDM Lavoisier
GLUCOSE LAVOISIER 30 % sol inj en ampoule; glucose monohydrate; Chaix et Du Marais
GLUCOSE LAVOISIER 30 % sol p perf en flacon; glucose monohydrate; Chaix et Du Marais
GLUCOSE LAVOISIER 5 % sol inj IV; glucose monohydrate; Chaix et Du Marais
GLUCOSE LAVOISIER 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Chaix et Du Marais
GLUCOSE MACOPHARMA 10 % sol p perf; glucose monohydrate; Maco-Pharma
GLUCOSE MACOPHARMA 15 % sol p perf; glucose monohydrate; Maco-Pharma
GLUCOSE MACOPHARMA 2,5 % sol p perf; glucose monohydrate; Maco-Pharma
GLUCOSE MACOPHARMA 20 % sol p perf; glucose monohydrate; Maco-Pharma
GLUCOSE MACOPHARMA 30 % sol p perf; glucose monohydrate; Maco-Pharma
GLUCOSE MACOPHARMA 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Maco-Pharma
GLUCOSE PROAMP 10 % sol p perf; glucose monohydrate; Aguettant
GLUCOSE PROAMP 30 % sol p perf; glucose monohydrate; Aguettant
GLUCOSE PROAMP 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Aguettant
GLUCOSE RENAUDIN 30 % sol inj; glucose monohydrate; Renaudin
GLUCOSE RENAUDIN 50 % (10 g/20 ml) sol inj en ampoule; glucose monohydrate; Renaudin
GLUCOSE VIAFLO 2,5 % sol p perf; glucose monohydrate; Baxter
GLUCOSE VIAFLO 5 % sol p perf; glucose monohydrate; Baxter
GLUCOTEF 150 MBq/ml sol inj; fludésoxyglucose 18F; Cyclopharma
GLUSCAN 600 MBq/mL sol inj; fludésoxyglucose 18F; Advanced Accelerator Applications
ISOPEDIA sol p perf; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; calcium chlorure dihydrate; potassium chlorure; sodium acétate trihydrate; sodium chlorure; Fresenius Kabi France
KABIVEN émuls p perf; glucose monohydrate; azote; magnésium sulfate heptahydrate; calcium chlorure dihydrate; soja huile purifiée; potassium chlorure; acides aminés; sodium acétate trihydrate; sodium glycérophosphate; Fresenius Kabi France
MEDONTRIFLEX LIPIDE G 120/N 4/E émuls p perf; zinc acétate dihydrate; calcium chlorure; soja huile; acides aminés; sodium acétate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; azote; phosphate monosodique dihydrate; sodium chlorure; B. Braun Melsungen
MEDONTRIFLEX OMEGA E émuls p perf; zinc acétate dihydrate; soja huile raffinée; triglycérides d'acides oméga 3; acides aminés; sodium acétate trihydrate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; phosphate monosodique monohydrate; azote; calcium chlorure dihydrate; sodium hydroxyde; sodium chlorure; B. Braun Melsungen AG
MEDONTRIFLEX OMEGA G 120/N 5,4/E émuls p perf; zinc acétate dihydrate; soja huile raffinée; triglycérides d'acides oméga 3; acides aminés; sodium acétate trihydrate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; azote; phosphate monosodique dihydrate; calcium chlorure dihydrate; sodium hydroxyde; sodium chlorure; B. Braun Melsungen AG
METATRACE FDS sol inj; fludésoxyglucose 18F; Siemens Healthcare GmbH
MULTIBIC Potassium 2 mmol/l sol p hémodial/hémofiltr; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care Deutschland
MULTIBIC Potassium 4 mmol/l sol p hémodial/hémofiltr; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Fresenius Medical Care Deutschland
MULTIBIC sans potassium sol p hémodial/hémofiltr; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care Deutschland
NEUTRAVERA GLUCOSE 1,5 % CALCIUM 1,25 mmol/l sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Fresenius Medical Care Deutschland
NEUTRAVERA GLUCOSE 2,5 % CALCIUM 1,25 mmol/l sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate solution; sodium chlorure; Fresenius Medical Care Deutschland
NEUTRAVERA GLUCOSE 4,25 % CALCIUM 1,25 mmol/l sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; sodium lactate solution; sodium chlorure; Fresenius Medical Care Deutschland
NP100 PREMATURES AP-HP sol p perf; phosphate dipotassique; phosphate monopotassique; glucose monohydrate; calcium gluconate; azote; magnésium lactate dihydrate; acides aminés; sodium chlorure; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
NP2 AP-HP sol p perf enfant; sodium gluconate; magnésium chlorure hexahydrate; phosphate dipotassique; glucose monohydrate; calcium gluconate; azote; magnésium lactate dihydrate; sodium chlorure; sodium hydroxyde; acides aminés; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
NUMETAH G E 13 % émuls p perf prématuré; potassium acétate; olive huile raffinée; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; acides aminés; Baxter
NUMETAH G E 16 % émuls p perf; potassium acétate; olive huile raffinée; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; acides aminés; sodium chlorure; Baxter
NUMETAH G19% émuls p perf; potassium acétate; olive huile raffinée; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; acides aminés; sodium chlorure; Baxter
OLIMEL N12 émuls p perf; olive huile raffinée; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; acides aminés; Baxter
OLIMEL N12E émuls p perf; magnésium chlorure hexahydrate; olive huile raffinée; glucose monohydrate; soja huile raffinée; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; potassium chlorure; acides aminés; sodium acétate trihydrate; Baxter
OLIMEL N7 émuls p perf; olive huile raffinée; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; acides aminés; Baxter
OLIMEL N7E émuls p perf; magnésium chlorure hexahydrate; olive huile raffinée; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; potassium chlorure; acides aminés; sodium acétate trihydrate; Baxter
OLIMEL N9 émuls p perf; olive huile raffinée; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; acides aminés; Baxter
OLIMEL N9E émuls p perf; magnésium chlorure hexahydrate; olive huile raffinée; glucose monohydrate; soja huile raffinée; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; potassium chlorure; acides aminés; sodium acétate trihydrate; Baxter
PEDIAVEN AP-HP sol p perf nouveau-né 2; zinc acétate dihydrate; chrome chlorure hexahydrate; sélénium dioxyde; acides aminés; fluoreure de sodium; phosphate monopotassique; glucose monohydrate; manganèse chlorure tétrahydrate; azote; magnésium lactate dihydrate; potassium hydroxyde; calcium gluconate monohydrate; cuivre sulfate pentahydrate; potassium iodure; sodium chlorure; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
PEDIAVEN AP-HP G15 sol p perf; zinc acétate dihydrate; phosphate dipotassique; chrome chlorure hexahydrate; sélénium dioxyde; potassium chlorure; acides aminés; cobalt chlorure hexahydrate; fluoreure de sodium; ammonium molybdate tétrahydrate; glucose monohydrate; manganèse chlorure tétrahydrate; sulfate ferreux heptahydrate; azote; magnésium lactate dihydrate; calcium gluconate monohydrate; cuivre sulfate pentahydrate; potassium iodure; sodium chlorure; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
PEDIAVEN AP-HP G20 sol p perf; zinc acétate dihydrate; phosphate dipotassique; chrome chlorure hexahydrate; sélénium dioxyde; potassium chlorure; acides aminés; cobalt chlorure hexahydrate; fluoreure de sodium; ammonium molybdate tétrahydrate; glucose monohydrate; manganèse chlorure tétrahydrate; sulfate ferreux heptahydrate; azote; magnésium lactate dihydrate; calcium gluconate monohydrate; cuivre sulfate pentahydrate; potassium iodure; sodium chlorure; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
PEDIAVEN AP-HP G25 sol p perf; zinc acétate dihydrate; phosphate dipotassique; chrome chlorure hexahydrate; sélénium dioxyde; potassium chlorure; acides aminés; cobalt chlorure hexahydrate; fluoreure de sodium; ammonium molybdate tétrahydrate; glucose monohydrate; manganèse chlorure tétrahydrate; sulfate ferreux heptahydrate; azote; magnésium lactate dihydrate; calcium gluconate monohydrate; cuivre sulfate pentahydrate; potassium iodure; sodium chlorure; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
PEDIAVEN AP-HP sol p perf nouveau-né 3; zinc acétate dihydrate; chrome chlorure hexahydrate; sélénium dioxyde; acides aminés; fluoreure de sodium; glucose monohydrate; manganèse chlorure tétrahydrate; azote; magnésium lactate dihydrate; calcium gluconate monohydrate; cuivre sulfate pentahydrate; potassium iodure; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
PEDIAVEN AP-HP sol p perf sans oligo-éléments nouveau-né; phosphate dipotassique; phosphate monopotassique; glucose monohydrate; calcium gluconate; azote; magnésium lactate dihydrate; acides aminés; sodium chlorure; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
PERIKABIVEN émuls p perf; sodium glycérophosphate anhydre; glucose monohydrate; azote; magnésium sulfate heptahydrate; calcium chlorure dihydrate; soja huile purifiée; potassium chlorure; acides aminés; sodium acétate trihydrate; Fresenius Kabi France
PERINUTRIFLEX LIPIDE G 64/N 4,6/E émuls p perf; zinc acétate dihydrate; calcium chlorure; soja huile; acides aminés; sodium acétate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; azote; phosphate monosodique dihydrate; sodium hydroxyde; sodium chlorure; B. Braun Melsungen
PERINUTRIFLEX OMEGA E émuls p perf; zinc acétate dihydrate; soja huile raffinée; triglycérides d'acides oméga 3; acides aminés; sodium acétate trihydrate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; azote; phosphate monosodique dihydrate; calcium chlorure dihydrate; sodium hydroxyde; sodium chlorure; B. Braun Melsungen AG
PERIOLIMEL N4E émuls p perf; magnésium chlorure hexahydrate; olive huile raffinée; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; potassium chlorure; acides aminés; sodium acétate trihydrate; Baxter
PHOCTAN 0,33 mmol/ml sol diluer p perf; glucose-1-phosphate disodique tétrahydrate; Aguettant
PHOCTAN 0,66 mmol/ml sol diluer p perf; glucose-1-phosphate disodique tétrahydrate; Aguettant
PHYSIONEAL 35 GLUCOSE 1,36 % CLEARFLEX sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 35 GLUCOSE 1,36 % sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 35 GLUCOSE 2,27 % CLEARFLEX sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 35 GLUCOSE 2,27 % sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 35 GLUCOSE 3,86 % CLEARFLEX sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 35 GLUCOSE 3,86 % sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 1,36 % CLEARFLEX sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 1,36 % sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 2,27 % CLEARFLEX sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 2,27 % sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 3,86 % CLEARFLEX sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
PHYSIONEAL 40 GLUCOSE 3,86 % sol p dial périt; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; sodium lactate solution; calcium chlorure dihydrate; sodium chlorure; Baxter
POLYIONIQUE 827 FRESENIUS sol p perf; glucose monohydrate; calcium gluconate; potassium chlorure; sodium chlorure; Fresenius Kabi France
POLYIONIQUE FORMULE 1A GS BAXTER sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Baxter
POLYIONIQUE FORMULE 2A G10 BAXTER sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Baxter
POLYIONIQUE G10 MACO-PHARMA sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Maco-Pharma
POLYIONIQUE GS MACO-PHARMA sol p perf; glucose monohydrate; potassium chlorure; sodium chlorure; Maco-Pharma
PRISMASOL POTASSIUM 2 mmol/l sol p hémofiltr; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; acide lactique; potassium chlorure; sodium chlorure; Gambro Lundia
PRISMASOL POTASSIUM 4 mmol/l sol p hémofiltr; magnésium chlorure hexahydrate; glucose monohydrate; bicarbonate de sodium; calcium chlorure dihydrate; acide lactique; potassium chlorure; sodium chlorure; Gambro Lundia
REANUTRIFLEX LIPIDE G 144/N 8 émuls p perf; triglycérides à chaîne moyenne; glucose monohydrate; soja huile; azote; acides aminés; B. Braun Melsungen
REANUTRIFLEX LIPIDE G 144/N 8/E émuls p perf; zinc acétate dihydrate; calcium chlorure; soja huile; acides aminés; sodium acétate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; azote; phosphate monosodique dihydrate; sodium hydroxyde; sodium chlorure; B. Braun Melsungen

REANUTRIFLEX OMEGA E émuls p perf; zinc acétate dihydrate; soja huile raffinée; triglycérides d'acides oméga 3; acides aminés; sodium acétate trihydrate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; azote; phosphate monosodique dihydrate; calcium chlorure dihydrate; sodium hydroxyde; sodium chlorure; B. Braun Melsungen AG
 REANUTRIFLEX OMEGA émuls p perf; triglycérides à chaîne moyenne; glucose monohydrate; soja huile raffinée; azote; triglycérides d'acides oméga 3; acides aminés; B. Braun Melsungen AG
 REANUTRIFLEX OMEGA G 144/N 8/C émuls p perf; zinc acétate dihydrate; soja huile raffinée; triglycérides d'acides oméga 3; acides aminés; sodium acétate trihydrate; potassium acétate; triglycérides à chaîne moyenne; magnésium acétate tétrahydrate; glucose monohydrate; azote; phosphate monosodique dihydrate; calcium chlorure dihydrate; sodium hydroxyde; sodium chlorure; B. Braun Melsungen AG
 SMOFKABIVEN E émuls p perf; olive huile raffinée; poisson huile riche en acides gras oméga 3; soja huile raffinée; magnésium sulfate heptahydrate; potassium chlorure; acides aminés; sodium acétate trihydrate; triglycérides à chaîne moyenne; glucose monohydrate; azote; calcium chlorure dihydrate; sodium glycérophosphate hydrate; zinc sulfate heptahydrate; Fresenius Kabi France
 SMOFKABIVEN émuls p perf; triglycérides à chaîne moyenne; olive huile raffinée; glucose monohydrate; poisson huile riche en acides gras oméga 3; soja huile raffinée; azote; acides aminés; Fresenius Kabi France
 SMOFKABIVEN PROTÉINE émuls p perf; triglycérides à chaîne moyenne; olive huile raffinée; glucose monohydrate; poisson huile riche en acides gras oméga 3; soja huile raffinée; azote; acides aminés; Fresenius Kabi France

Industriellement, sert à la **synthèse du sorbitol** → **vit. C** (voir Cours VASAM L2 et p. 310).
 Chauffé ($\leq 200^\circ\text{C}$) : caramel = **colorant**.

le **D-Galactose** (Ph.Fr)

principales sources : algues, gommés et mucilages.

utilisations : ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

GALACTOMIN 19 pdre p sol buv® est réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 15 ans. Le galactose après injection dans une veine périphérique conduit à un **rehaussement temporaire du signal ultrasonographique renvoyé par les cavités cardiaques et les vaisseaux sanguins** → produit de contraste pour :

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

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

Diagnostic lors d'échographies cardiaques et vasculaires.

le **D-Fructose** = lévulose

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

Mécanisme d'action : **Réhydratation** lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmotes. **Prévention des déshydratations** intra et extracellulaires. **Véhicule pour apport thérapeutique** en période pré-opératoire, per-opératoire et post-opératoire immédiate. **Prophylaxie et traitement de la cétose** : les dénutritions (peu de glucides consommés pendant une période de quelques jours) entraînent un faible taux d'**insuline** et un taux élevé de **glucagon** induisent l'**état de cétose** (état métabolique caractérisé par la synthèse de **corps cétoniques** par le foie et leur utilisation comme source d'énergie, à la place du glucose, par les principaux organes, notamment le système nerveux central).

Utilisations : **Insuffisance rénale chronique au stade terminal** (décompensé) quelle qu'en soit l'origine et pouvant être traitée par dialyse péritonéale.

Liste des médicaments contenant le lévulose comme SAM (Liste I)

DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE 17 S p dialyse périton 4Poch STAYSAFE/2000ml

I-F-2-Itols

le **D-mannitol** (E421)

Principales sources : la « manne » du Frêne.

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

Liste des médicaments contenant le D-mannitol comme SAM

BRETSCHNEIDER sol cardioplég [ATUc] (**Liste I**); magnésium chlorure hexahydrate; histidine chlorhydrate; acide céto-glutarique; calcium chlorure dihydrate; tryptophane; potassium chlorure; sodium chlorure; mannitol; histidine; Eusa Pharma France SAS
 CELSIOR sol p conserv organe (**Liste I**); Nouveau; magnésium chlorure hexahydrate; acide glutamique; glutathion; calcium chlorure dihydrate; potassium chlorure; sodium hydroxyde; mannitol; histidine; acide lactobionique; Institut Georges Lopez IGL
 CUSTODIOL sol cardioplég [ATUc] (**Liste I**); magnésium chlorure hexahydrate; histidine chlorhydrate; acide céto-glutarique; calcium chlorure dihydrate; tryptophane; potassium chlorure; sodium chlorure; mannitol; histidine; Eusa Pharma

MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN sol inj p perf en flacon verre hypertonique; mannitol; B Braun Médical - **Non Listé**
 MANNITOL B. BRAUN 10 POUR CENT sol p perf; mannitol; B Braun Médical - **Non Listé**
 MANNITOL LAVOISIER 20 % sol p perf; mannitol; Chaix et Du Marais - **Non Listé**
 MANNITOL MACO PHARMA 10 % sol p perf; mannitol; Maco-Pharma - **Non Listé**
 MANNITOL MACO PHARMA 20 % sol p perf; mannitol; Maco-Pharma - **Non Listé**

Utilisations : édulcorant ; **diurétique osmotique** (en perfusion). Réduction de certains **oedèmes cérébraux**. **Hypertension oculaire**. **Cardioplégie et protection myocardique** au cours des interventions de chirurgie cardiaque (clampage > à 90 min), **transport des organes** transplantés.

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

principales sources : Sorbier des oiseaux (initialement).

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

Préparé industriellement par hydrogénation du Glc.

Mécanisme d'action

Le **sorbitol** a un effet cholagogue dû à la **stimulation de la sécrétion de la cholecystokinine-pancréozymine**, hormone agissant sur la contraction de la vésicule biliaire et sur la sécrétion des enzymes pancréatiques. Il agit également comme **laxatif osmostique** en entraînant une **hyperhydratation du contenu intestinal**.

Utilisations : **régulateur fonctions digestives** et du transit intestinal (**cholagogue**) et **diurétique**. Traitement de la constipation occasionnelle de l'adulte. Traitement d'appoint des **troubles dyspeptiques** (digestion difficile, ballonnements) de l'adulte.

Matière première pour synthèse industrielle d'acide ascorbique (vit. C).

Liste des médicaments contenant le D-sorbitol comme SAM et comme excipient (E420) - Non Listé

AMBROXOL BIOGARAN CONSEIL 0,6 % sol buv sans sucre édulcorée au sorbitol; ambroxol chlorhydrate; Biogaran
 AMBROXOL EG 0,3 % sol buv sans sucre édulcorée au cyclamate de sodium et sorbitol; ambroxol chlorhydrate; EG Labo
 BRONCHOKOD sans sucre 750 mg/10 ml sol buv en sachet-dose caramel vanille adulte; carbocistéine; Sanofi-Aventis France
 CARBOCISTEINE MYLAN 2 % sol buv sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol enfant; carbocistéine; Mylan
 CARBOCISTEINE MYLAN 5 % sol buv sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol adulte; carbocistéine; Mylan
 CETYLPYRIDINIUM/LYSOZYME BIOGARAN CONSEIL 1,5 mg/20 mg cp à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine sans sucre; lysozyme chlorhydrate; cétylpyridinium chlorure; Biogaran
 CLARIX 750 mg/10 ml sol buv expectorant carbocistéine sans sucre adulte; carbocistéine; Coopération Pharmaceutique Française
 DOLIPRANE 2,4 % susp buv sans sucre; paracétamol; Sanofi-Aventis France
 DOLIPRANELIQUIZ 200 mg susp buv en sachet sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol; paracétamol; Sanofi-Aventis France
 DOLIPRANELIQUIZ 300 mg susp buv en sachet sans sucre édulcorée au maltitol liquide et au sorbitol; paracétamol; Sanofi-Aventis France
 FLUJIMUCIL ACETYLCYSTEINE 200 mg glé p sol buv en sachet sans sucre expectorant; acétylcystéine; Zambon France
 FLUJIMUCIL ACETYLCYSTEINE 200 mg glé p sol buv sach expectorant sans sucre adulte; acétylcystéine; Zambon France
 HEPARGITOL pdre p sol buv; arginine chlorhydrate; sodium sulfate anhydre; phosphate disodique; sorbitol; acide citrique; Elerté
 HUMEX 750 mg/10 ml sol buv expectorant carbocistéine sans sucre adulte; carbocistéine; Urgo Healthcare
 LYSOPAÏNE AMBROXOL 20 mg past mauv de gorge sans sucre citron édulcorée au sorbitol et au sucralose; ambroxol chlorhydrate; Boehringer Ingelheim France
 LYSOPAÏNE CETYLPYRIDINIUM LYSOZYME cp à sucer mauv de gorge fraise sans sucre édulcoré au sorbitol et à la saccharine; lysozyme chlorhydrate; cétylpyridinium chlorure; Boehringer Ingelheim France
 LYSOPAÏNE CETYLPYRIDINIUM LYSOZYME cp à sucer mauv de gorge miel citron sans sucre édulcoré au sorbitol et à la saccharine; lysozyme chlorhydrate; cétylpyridinium chlorure; Boehringer Ingelheim France
 LYSOPAÏNE CETYLPYRIDINIUM LYSOZYME cp à sucer mauv de gorge sans sucre édulcoré au sorbitol et à la saccharine; lysozyme chlorhydrate; cétylpyridinium chlorure; Sanofi-Aventis France
 MAALOX HYDROXYDE D'ALUMINIUM/HYDROXYDE DE MAGNÉSIIUM 400 mg/400 mg cp à croquer mauv d'estomac fruits rouges sans sucre; aluminium hydroxyde; magnésium hydroxyde; Sanofi-Aventis France
 MAALOX HYDROXYDE D'ALUMINIUM/HYDROXYDE DE MAGNÉSIIUM sans sucre 400 mg/400 mg cp à croquer mauv d'estomac édul sac sod; aluminium hydroxyde; magnésium hydroxyde; Sanofi-Aventis France
 MICROLAX BEBE SORBITOL CITRATE ET LAURILSULFOACÉTATE DE SODIUM sol rect en récipient unidose; sodium laurylsulfoacétate à 70%; sorbitol à 70%; sodium citrate; Johnson & Johnson Santé Beauté France
 MICROLAX SORBITOL CITRATE ET LAURILSULFOACÉTATE DE SODIUM sol rect en récipient unidose; sodium laurylsulfoacétate à 70%; sorbitol à 70%; sodium citrate; Johnson & Johnson Santé Beauté France
 NICORETTE 2 mg gomm mâcher médic sans sucre; nicotine cationisée carboxylate; Johnson & Johnson Santé Beauté France
 NICORETTE 4 mg gomm mâcher médic sans sucre; nicotine cationisée carboxylate; Johnson & Johnson Santé Beauté France
 NIQUITIN 2 mg gomm mâcher médic menthe glaciale sans sucre; nicotine résinate; Omega Pharma France
 NIQUITIN 4 mg gomm mâcher médic menthe glaciale sans sucre; nicotine résinate; Omega Pharma France
 PROSPAN sirop édulcoré au sorbitol sans sucre; lierre grim pant feuille extrait sec hydroalcoolique; Laboratoires Médiflor
 RENNIE DEFLATINE cp à croquer sans sucre édulcoré au sorbitol; calcium carbonate; siméticone; magnésium carbonate lourd; Bayer Healthcare SAS
 REVITALOSE sol buv sans sucre édulcorée au sorbitol; L-lysine monochlorhydrate; magnésium aspartate dihydrate; L-valine; L-leucine; sodium ascorbate; L-phénylalanine; Pierre Fabre Médicament
 SORBITOL DELALANDE 5 g pdre p sol buv en sachet-dose; sorbitol; Sanofi-Aventis France
 SORBITOL RICHARD 5 g pdre p sol buv en sachet; sorbitol cristallisé; Richard
 STODALINE sirop sans sucre édulcoré au sorbitol et au maltitol liquide; drosera [H]; antimonium tartaricum [H]; coccus cacti [H]; ipéca [H]; sticta pulmonaria [H]; bryonia [H]; spongia tosta [H]; rumex crispus [H]; Boiron
 SURBRONC sol buv expectorant ambroxol sans sucre; ambroxol chlorhydrate; Sanofi-Aventis France
 VITASCORBOL 500 mg cp à croquer tamponné sans sucre; acide ascorbique; sodium ascorbate; Coopération Pharmaceutique Française

Par voie orale, le **sorbitol** est utilisé dans la prise en charge de :

- constipations,
- dyspepsies.

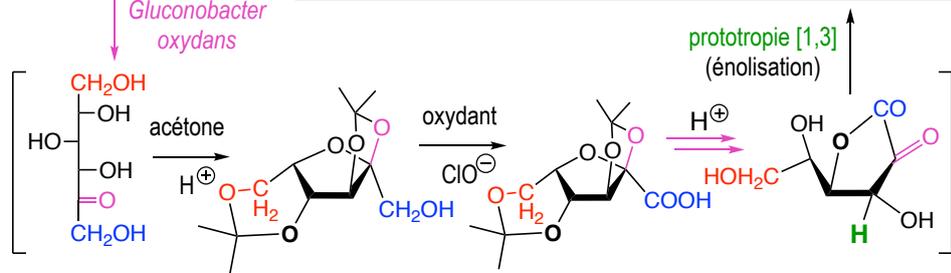
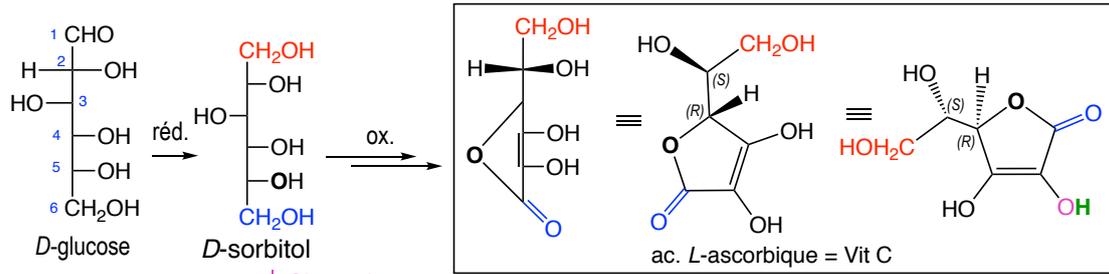
Par voie locale, en association au citrate de sodium et au laurylsulfoacétate, le **sorbitol** est utilisé dans la prise en charge de :

- constipation,
- **préparation du rectum aux examens endoscopiques.**

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

I-F-3- Dérivé des itolsLa Vitamine C (= acide ascorbique)

Vitamine C = **acide ascorbique** (voir aussi, p. 147) : 50 spécialités pharmaceutiques renferment de la **Vit. C** comme SAM, avec pour indications principales : **anémie** (carence martiale), **grippe**, **rhinite allergique**, **rhinopharyngite**, **asthénie** passagère, **fatigue**, ...



préparation de la vit. C à partir du glucose (réduction → sorbitol puis oxydation en 2 étapes en lactone-ène-diol)

Liste des médicaments contenant l'ac. ascorbique comme SAM - Non Listé

ACTIFED ETATS GRIPPAUX pdre p sol buv; acide ascorbique; paracétamol; chlorphénamine maléate
 ACTIFEDSIGN gél; acide ascorbique; paracétamol; chlorphénamine maléate
 ASCORBATE DE CALCIUM RICHARD 100 mg pdre p sol buv enfant; acide ascorbique sel de Ca
 ASCORBATE DE CALCIUM RICHARD gél adulte; acide ascorbique; acide ascorbique sel de Ca
 ASPIRINE UPSA VITAMINE C cp efferv tamponnée effervescente; acide ascorbique; acide acétylsalicylique
 BEROCCA cp efferv sans sucre; pyridoxine chlorhydrate; calcium; calcium pantothénate; acide folique; nicotinamide; magnésium; zinc citrate trihydrate; acide ascorbique; cyanocobalamine; thiamine chlorhydrate ester phosphorique; biotine; riboflavine phosphate sel de Na
 BEROCCA cp pellic; riboflavine; pyridoxine chlorhydrate; calcium; calcium pantothénate; acide folique; nicotinamide; magnésium; acide ascorbique; cyanocobalamine; biotine; thiamine nitrate; zinc citrate
 BICIRKAN cp pellic; fragon extrait sec; acide ascorbique; hespéridine méthylchalcone
 CERNEVIT pdre p sol inj/p perf; riboflavine phosphate sel de Na dihydrate; pyridoxine chlorhydrate; cocarboxylase tétrahydrate; acide folique; nicotinamide; alpha-tocophérol; acide ascorbique; cyanocobalamine; biotine; colécalciférol; rétinol palmitate; acide pantothénique
 CYCLO 3 FORT gél; fragon extrait sec; acide ascorbique; hespéridine méthylchalcone
 DOLIPRANEVITAMINE C 500 mg/150 mg cp efferv; acide ascorbique; paracétamol
 EFFERALGAN VITAMINE C 500 mg/200 mg cp efferv; acide ascorbique; paracétamol
 ELEVIT Vitamine B9 cp pellic; riboflavine; alpha-tocophérol acétate; pyridoxine chlorhydrate; calcium; calcium pantothénate; acide folique; manganèse sulfate; nicotinamide; magnésium; zinc sulfate; cuivre sulfate; cyanocobalamine; biotine; thiamine nitrate; fumarate ferreux; phosphore; acide ascorbique sel de Ca dihydrate; colécalciférol; rétinol palmitate
 FASTENYL sol buv; acide ascorbique; arginine aspartate
 FERO-GRAD VITAMINE C 500 cp enr; acide ascorbique; sulfate ferreux
 FERVEX gél p sol buv en sachet adulte; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 FERVEX gél p sol buv en sachet framboise adulte; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 FERVEX gél p sol buv en sachet sans sucre adulte; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 FERVEX gél p sol buv en sachet sans sucre enfant; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 FLUSTIMEX pdre p sol buv en sachet; acide ascorbique; paracétamol; chlorphénamine maléate
 GCFORM cp efferv; acide ascorbique; caféine; glucuronamide
 GURONSAN cp efferv; acide ascorbique; caféine; glucuronamide
 HUMEXLIB ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 HUMEXLIB ETAT GRIPPAL PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv sans sucre édulcoré à l'aspartame; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 HYDOSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPEMENT sol buv en gouttes; alpha-tocophérol acétate; pyridoxine chlorhydrate; ergocalciférol; thiamine chlorhydrate; acide ascorbique; nicotinamide; riboflavine phosphate sel de Na; rétinol synthétique concentré huileux; dexpanthérol
 LAROSCORBINE 1 g cp efferv; acide ascorbique
 LAROSCORBINE 1 g/5 ml sol inj IV en ampoule; acide ascorbique
 LAROSCORBINE sans sucre 1 g cp efferv; acide ascorbique
 LAROSCORBINE sans sucre 500 mg cp à croquer; acide ascorbique; sodium ascorbate
 MOVIPREP pdre p sol buv; acide ascorbique; sodium sulfate anhydre; sodium ascorbate; potassium chlorure; macrogol 3350; sodium chlorure
 PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE MYLAN CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE MYLAN CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet édulcoré à l'aspartame sans sucre; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 PARACETAMOL/VITAMINE C/PHENIRAMINE SANDOZ CONSEIL 500 mg/200 mg/25 mg pdre p sol buv en sachet; phéniramine maléate; acide ascorbique; paracétamol
 REVITALOSE gél p sol buv en sachet-dose; leucine; magnésium aspartate; acide ascorbique; phénylalanine; valine; lysine chlorhydrate
 SARGENOR A LA VITAMINE C cp à croquer sans sucre; acide ascorbique; arginine aspartate
 SARGENOR A LA VITAMINE C cp efferv; acide ascorbique; arginine aspartate
 SARGENOR A LA VITAMINE C sol buv en ampoule; acide ascorbique; arginine aspartate
 STREPSILS Vitamine C past orange; alcool dichlorobenzyle; amyliétrésol; acide ascorbique; sodium ascorbate
 TIMOFEROL 50 mg cp enr; acide ascorbique; sulfate ferreux
 TIMOFEROL gél; acide ascorbique; sulfate ferreux
 LUVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. sol buv; alpha-tocophérol acétate; ergocalciférol; acide ascorbique; rétinol synthétique concentré huileux
 VELITEN cp pellic; alpha-tocophérol acétate; acide ascorbique; rutoside
 VITAMINE C ARROW 1 g cp efferv; acide ascorbique
 VITAMINE C ARROW 500 mg cp à croquer; acide ascorbique; sodium ascorbate
 VITAMINE C PHR LAB 1000 mg cp efferv; acide ascorbique
 VITAMINE C UPSA 1000 mg cp efferv; acide ascorbique
 VITAMINE C UPSA 500 mg cp à croquer; acide ascorbique; sodium ascorbate
 VITAMINE C UPSA 500 mg cp à croquer fruit exotique; acide ascorbique; sodium ascorbate
 VITASCORBOL 1 g cp efferv; acide ascorbique
 VITASCORBOL 500 mg cp à croquer tamponné sans sucre; acide ascorbique; sodium ascorbate

I-F-4- Dérivé aminés

La D-glucosamine

Liste des médicaments contenant la SAM : D-glucosamine comme SAM - Non Listé

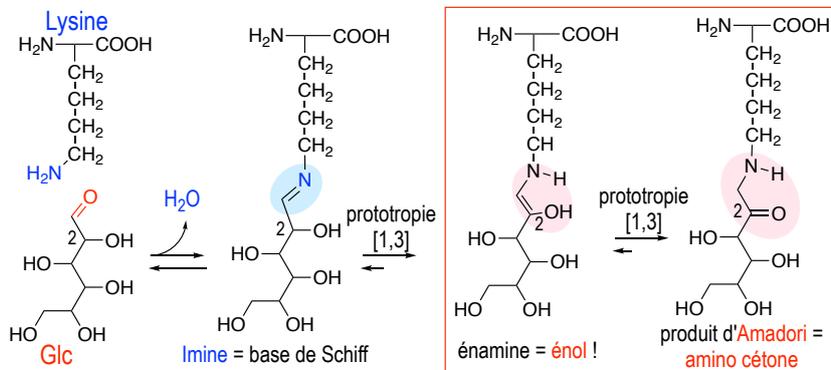
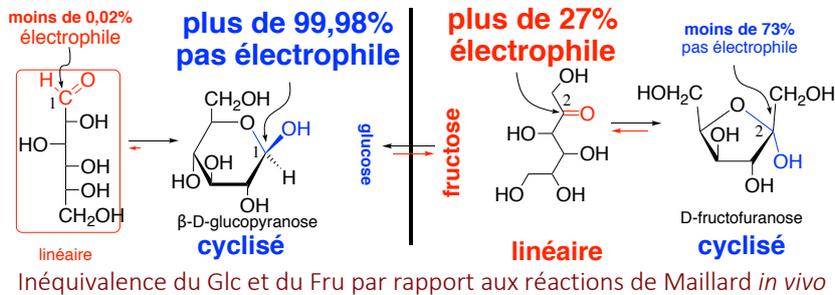
DOLENIO 1178 mg cp pellic; glucosamine sulfate de chlorure de sodium; 1178mg; OSAFLEXAN 1178 mg pdre p sol buv en sachet-dose; glucosamine sulfate de chlorure de sodium; 1178mg; Rottapharm
 Biocodex
 FLEXEA 625 mg cp; glucosamine chlorhydrate; 625mg; Expanscience
 STRUCTOFLEX 625 mg gél; glucosamine chlorhydrate; 625mg; Pierre Fabre Médicament

Indiqué dans le soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou (gonarthroses).

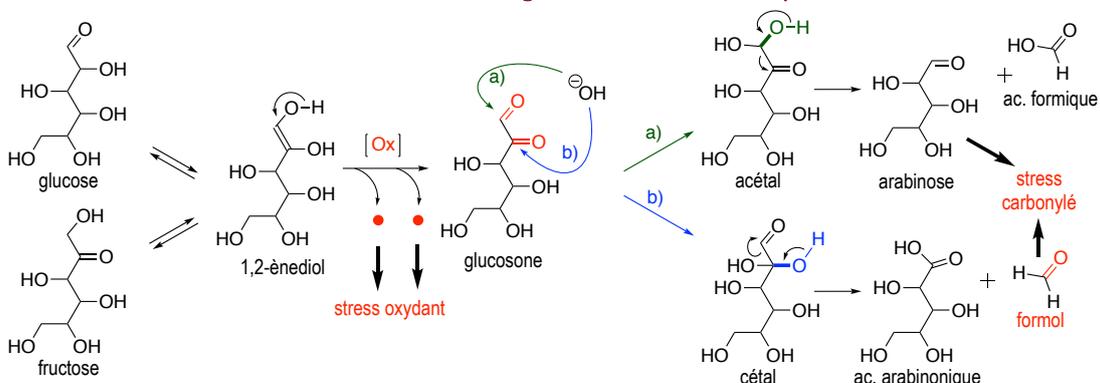
Remarques : propriétés chimiques des sucres et conséquences dans les affections métaboliques :

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

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

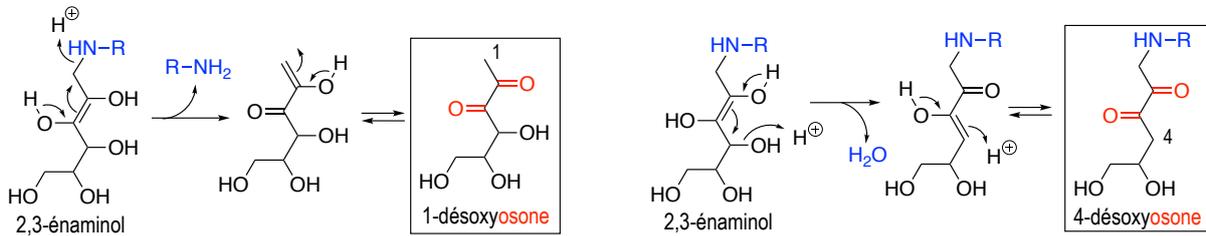


Réaction de Maillard in vivo et réarrangement conduisant aux produits d'Amadori



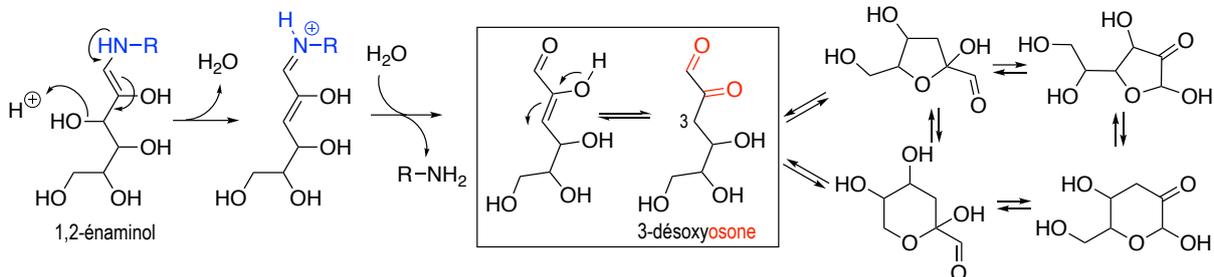
Exemple de réarrangements avec oxydation du 1,2-enediol (issu du Glc aussi bien que du Fru) : génération des deux types de stress (oxydant et carbonylé).

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



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

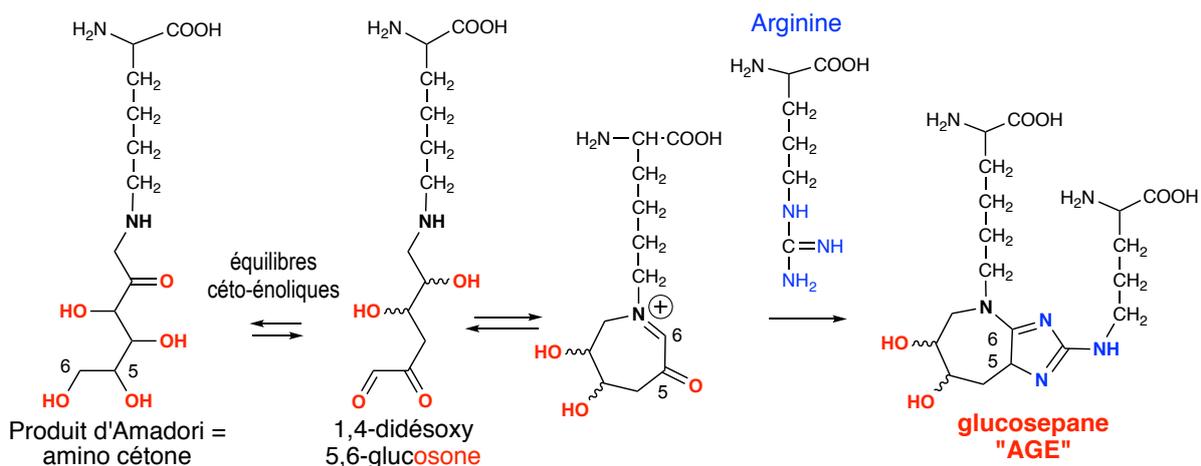
Ces osones sont des composés en équilibre avec leurs nombreuses formes « cyclisées », comme indiquées ici pour la 3-désoxyglucosone, issue du 1,2-énaminol.



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

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

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



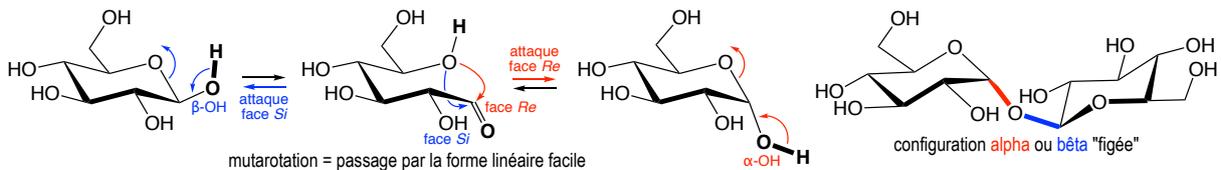
Formation de glucosepane par addition de l'Arg sur la glucosone issue de la Lys et du Glc

II- Les OSIDES = HOLOSIDES (homogènes ou hétérogènes)

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

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

hétérosides : leur hydrolyse libère un sucre + une molécule non sucrée (aglycone). Très importants du point de vue pharmaceutique (de nombreux hétérosides sont des SAM). La principale différence avec les oses (simples), est la plus grande stabilité de la liaison éther avec le carbone anomérique (cyclisation) du fait du blocage de la fonction OH de l'hémiacétal (des oses) sous forme d'éther → acétal dans les osides ou hétérosides (mutarotation impossible) :



II-1- Diholosides

II-1-A- Diholosides homogènes

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

II-1-B- Diholosides hétérogènes

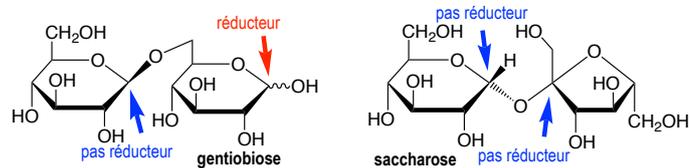
Le saccharose (α -D-Glc-(1→2)- β -D-Fru).

a) principales sources :

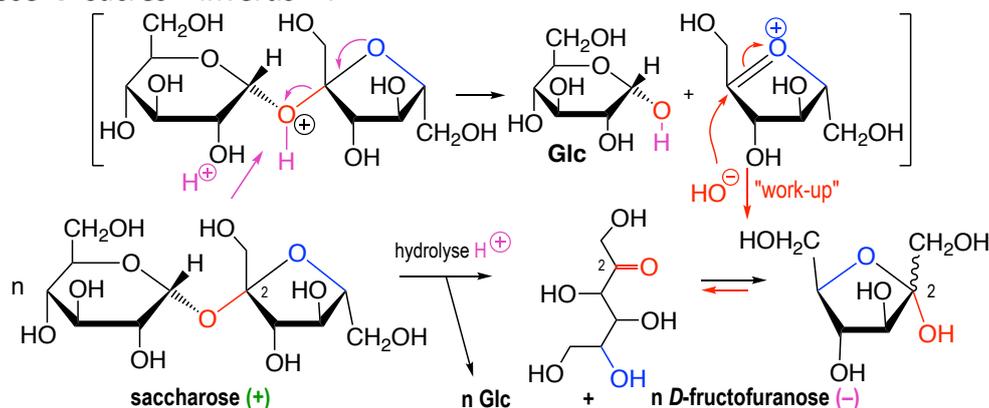
- **Canne à sucre** (*Saccharum officinarum* L., Poacées)
- **Betterave sucrière** (*Beta vulgaris* L., Chenopodiacées)

b) utilisations : alimentaire, pharmaceutique (édulc., excip. sirops, tablettes et capsules).

Perte ou conservation du caractère « réducteur ». Raisons ?



Saccharose → sucres « invertis » :

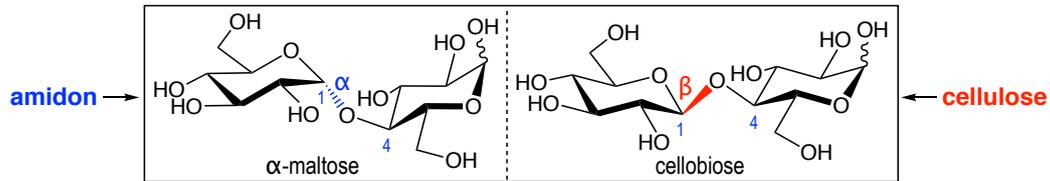


Obtention du fructose à partir du saccharose (sucres « invertis »)

Industrielle : alimentaire (sucre), biocarburants → « bioéthanol » (voir p. 333).

Note : le maltose et le cellobiose sont issus de la dégradation de 2 polysides abondants : amidon et cellulose (voir p. 315).

II-2- Oligoholosides (= oligosides)



spécifiques de certains végétaux → chimiotaxonomie.

II-3- Polyholosides (= polysides)

Devant toutes ces molécules polysidiques, il faut être capable de reconnaître les éléments structuraux qui les caractérisent. Ex : les fonctions **acides** (esters sulfuriques ou carboxyliques des acides uroniques) qui les différencient et leur confèrent des propriétés spécifiques = capacité à **émulsionner** l'eau (le cas de tous, du fait des nombreux hydroxyles, ... !), à former des **gels** y compris en milieu acide (les pectines, du fait de la présence des esters méthyliques), à posséder des propriétés « **anticoagulantes** » (les résidus fortement « sulfatés » et les fonctions carboxyliques, comme les **Héparines de Bas Poids Moléculaire**), ...

Ce sont ces différences, qui font l'intérêt des divers polysides disponibles et qui en conditionnent les emplois.

Un usage particulièrement important en pharmacie de ces polysides, est celui des **alginate**s, **gélose** et autres **carraghénanes** (source d'hydrates de carbones énergétiques, excipients, milieux de cultures, ...) et des gommes et mucilages (**béchi**ques, **adou**cissants des **muqueuses respiratoires**, ...).

Importance du point de vue :

- alimentaire : matières amylacées, fibres ;
- industriel : épaississants, textiles, bioéthanol (voir p. 333) ;
- pharmaceutique : gommes et mucilages.

II-3-A- Polyosides homogènes

Ils sont acides (renferment des ac. uroniques) ou neutres.

II-3-A-1- Polyosides homogènes Neutres

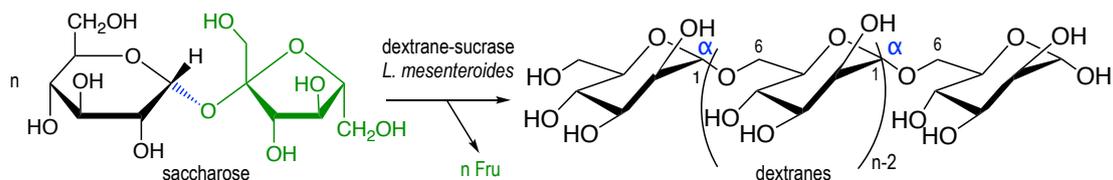
II-3-A-1-a- glucosanes

II-3-A-1-a-1- dextranes

Polymères ± condensés du **glucose** α -(1→6), d'origine microbiologique :

- *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus* ou *Streptococcus*.

sur support de saccharose → condensation du Glc → polyglucane (pm > 1M).



Hydrolyse (H_2SO_4 dilué, ultrasons, dextranases fongiques) pour former des polymères de p.m. voisin de celui des protéines plasmatiques :

- "**Dextran 70**" en solution isotonique à 6% (substitut du plasma → prép. Inject.) :

Dextran 70 pour préparations injectables (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 01/2017:1001) . Déf. : Mélange de polysides, principalement du type α -1,6-glucane. *Masse moléculaire relative moyenne* : environ 70 000.

PRODUCTION : Le **dextran 70** pour préparations injectables est obtenu par hydrolyse et fractionnement de dextrans produits par fermentation du saccharose, au moyen de la souche *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78.59 ou de ses sous-souches, par exemple *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817. Il est préparé dans des conditions permettant de réduire le risque de contamination microbienne.

Le **dextran 70** est utilisé comme **excipient de préparations injectables**

- "**Dextran 60**" : pptés **hémodynamiques** : évitent **stase des hématies** dans la microcirculation, diminuent **l'adhésivité** et **l'agrégabilité des plaquettes**.

Dextran 60 pour préparations injectables (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., 01/2017:1000) . Déf. : Mélange de polysides, principalement du type α -1,6-glucane.

Masse moléculaire relative moyenne : environ 60 000.

PRODUCTION : Le **dextran 60** pour préparations injectables est obtenu par hydrolyse et fractionnement de dextrans produits par fermentation du saccharose, au moyen de la souche *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78.59 ou de ses sous-souches, par exemple *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817. Il est préparé dans des conditions permettant de réduire le risque de contamination microbienne.

Le **dextran 60** est utilisé comme **excipient de préparations injectables**

- "**Dextran 1**" :

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

PRODUCTION : Le **dextran 1** pour préparations injectables est obtenu par hydrolyse et fractionnement de dextrans produits par fermentation du saccharose, au moyen de la souche *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78.59 ou de ses sous-souches, par exemple *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817. Il est préparé dans des conditions permettant de réduire le risque de contamination microbienne.

Le **dextran 1** est utilisé comme **excipient de préparations injectables**

II-3-A-1-a-2- **amidons** → « farines »

- **blé** (*Triticum vulgare* L., Poacées),
- **maïs** (*Zea mays* L., Poacées),
- **riz** (*Oryza sativa* L., Poacées),
- **pomme de terre** (*Solanum tuberosum* L., Solanacées) : tubercules → « fécula ».

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 (inuline)**

- **Aunée**, *Inula helenium* L., Asteracées (ex Composées),
- **Chicorée**, *Cichorium intybus* L., Asteracées (ex Composées) : →

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

acide alginique : Voir alginates, page 316.

II-3-B- Polyosides hétérogènes

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

II-3-B-1-a- **algine** = alginates, acide alginique

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2009:0591. Déf. : Mélange d'acides polyuroniques $[(C_6H_8O_6)_n]$ constitués par des résidus de l'acide **D-mannuronique** et de l'acide **L-guluronique**, obtenu principalement à partir d'algues appartenant à la famille des Phéophycées. Une petite

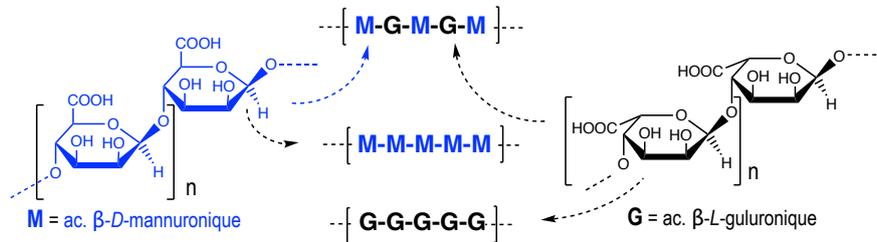


proportion des groupes carboxyle de l'acide alginique peut être salifiée. *Teneur* : 19,0 % à 25,0 % de groupes carboxyle (-CO₂H) (substance desséchée).

Principaux constituants des parois d'algues brunes (**Phéophycées**).

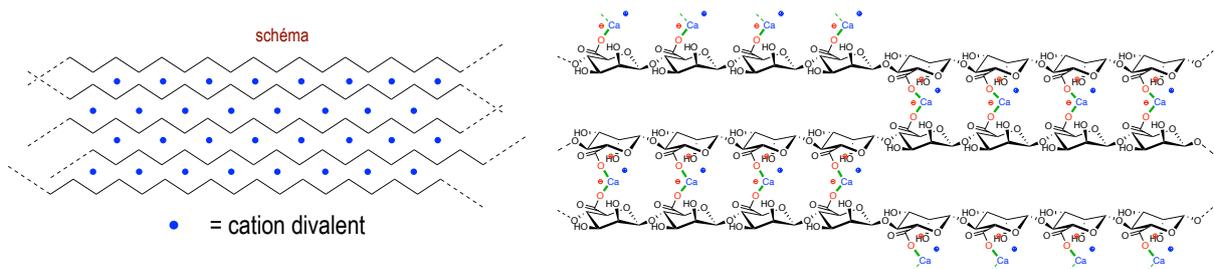
1) Structure :

algine (= **alginates**, **acides alginiques**) : mélange d'**ac. uroniques** (**mannuronique** et **guluronique**). 3 types de polymères (2 homogènes +1 hétérogène). PM moyen ± 200 000 :

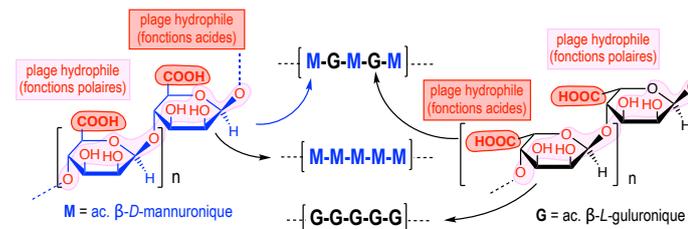
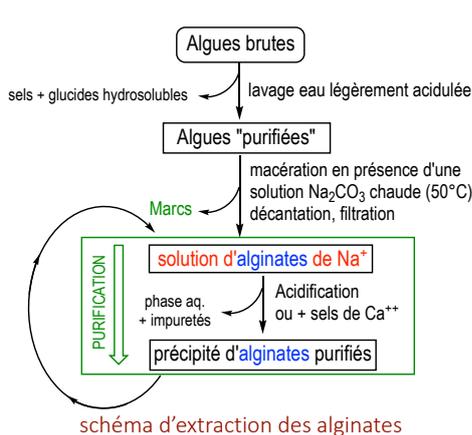


2) Propriétés :

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



Gélfication des alginates en présence de cations divalents : réseau tridimensionnel : egg-box



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

L'extraction fait appel systématiquement à l'eau, additionnée ou non, de sels (carbonates de Na ou de Ca). L'élimination des oses « libres » et des sels minéraux naturellement présents se fait par lavage de la drogue divisée (broyée), par l'eau acidulée :

*Caractérisation de la SAM **alginate de Na***

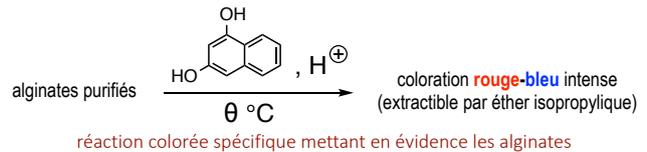
identification par la formation de gel en présence d'ions Ca⁺⁺

L'**alginate de sodium** (0,2 g) se dissout dans l'eau (20 mL), par agitation. Par addition d'une solution de CaCl₂ (1 mL/5 mL), il se forme une volumineuse masse gélatineuse.

identification par persistance du gel en présence d'H₂SO₄

L'addition d'H₂SO₄ dilué (1 mL) au gel préparé dans l'identification précédente (10 mL) → montre une persistance d'une masse gélatineuse.

identification par coloration au 1-3-dihydroxy-naphtalène :



Drogues à alginates : Algues brunes (Phéophycées)

- **Laminaires** : *Laminaria digitata*, *L. hyperborea* (Varech « palmé » des Bretons) : 0,2% Iode. → « laminaires chirurgicales » ; Ph. Fr., XIème Éd.
- **Varech (Goémon)** : *Fucus serratus*, *F. vesiculosus* (goémons) ; Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2008:1426, corrigé 6.0. Déf. : Thalle fragmenté séché de *Fucus vesiculosus* L. ou de *F. serratus* L. ou d'*Ascophyllum nodosum* Le Jolis. Teneur : au minimum 0,03 % et au maximum 0,2 % d'iode total (A_r 126,9) (drogue desséchée).
- **Macrocystes** : *Macrocystis pyrifera*



Laminaria digitata
(Varechs)



Fucus serratus
(goémons)



Macrocystis pyrifera

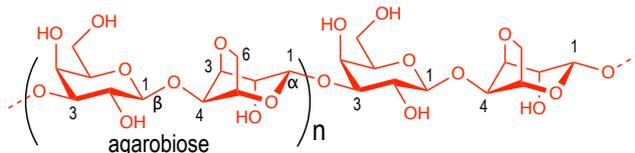
Alginate de Na : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2017:0625. Déf. : L'alginate de sodium est principalement constitué par le sel sodique de l'acide alginique, lequel est un mélange d'acides polyuroniques [(C₆H₈O₆)_n] constitués par des unités de l'acide *D*-mannuronique et de l'acide *L*-guluronique. L'alginate de sodium est obtenu principalement à partir d'algues appartenant à la famille des Phéophycées.

II-3-B-1-b- gélose = Agar

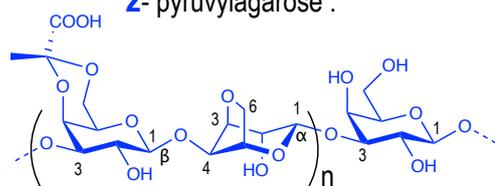
Gélose = Agar-Agar : E 406 ; Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2009:0310, corrigé 10.0. Déf. : « Polyosides de diverses espèces de *Rhodophyceae* (algues rouges), principalement du genre *Gelidium*. L'agar-agar (agar) est extrait par traitement des algues à l'eau bouillante ; l'extrait est filtré à chaud, puis concentré et desséché ».

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

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



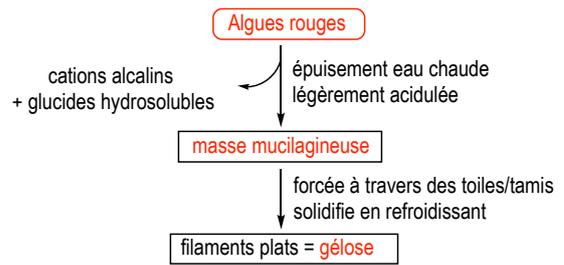
2- pyruvylagarose :



3- agaropectine : agarose + ac. galacturonique + galactosulfonique

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

3) Extraction à partir de **drogues à gélose** :



Algues rouges (Rhodophycées)

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



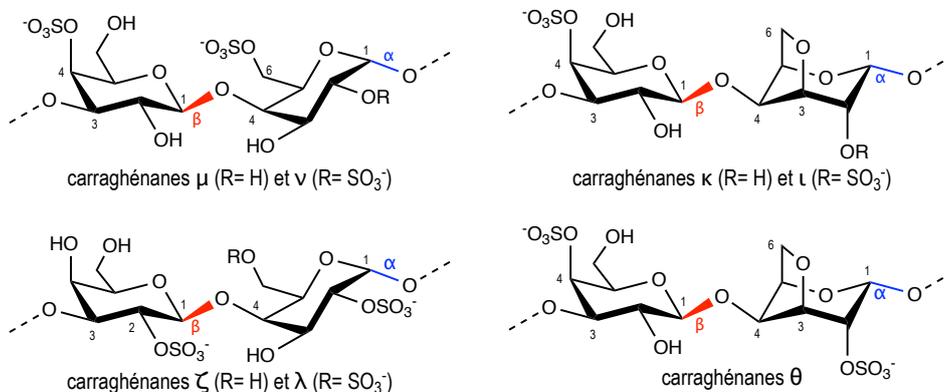
Gelidium amansii *Gracilaria* spp.

II-3-B-1-c- carraghénanes

Carraghénanes = Carraghénates = Carraghénines : E407 ; Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2015:2138** ; Déf. : Les **carraghénanes** sont des polysaccharides obtenus à partir de différentes Rhodophycées par extraction à l'eau bouillante ou à l'aide de solutions aqueuses alcalines. Ils sont séparés par précipitation dans l'alcool ou dans le chlorure de potassium, par expression du gel, par le procédé des cylindres ou par congélation. L'alcool utilisé lors de l'obtention et de la purification est généralement du 2-propanol. Ils sont principalement constitués de sels de potassium, sodium, calcium ou magnésium d'**esters sulfuriques de copolymères de D-galactose et de 3,6-anhydro-D-galactose**. Leurs proportions varient selon l'origine biologique du polymère.

Les copolymères les plus souvent rencontrés sont désignés par les termes **carraghénane κ, ι (iota) et λ**.

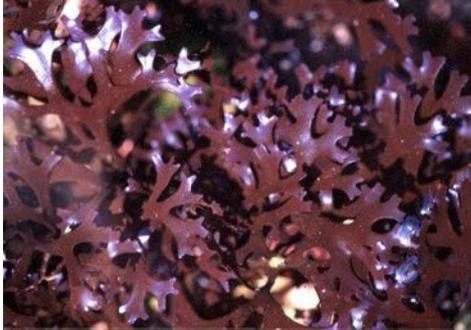
1) structure (PM ± 10⁵-10⁶), polymères du **galactose** avec de nombreux sulfates (15-45%)



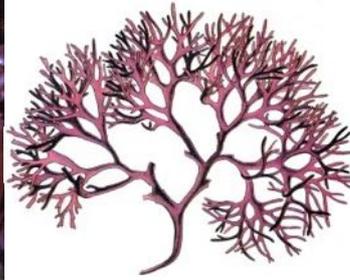
2) propriétés, 3) extraction → lanières blanchâtres enchevêtrées.

Drogues à carraghénanes : Algues rouges (Rhodophycées)

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



Chondrus crispus



Gigartina mamillosa

Emplois des polyosides extraits des Algues (phycolloïdes) :

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

a) Usages industriels

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

b) Usages pharmaceutiques (7% production mondiale)

1) phycolloïdes comme excipient :

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

Liste des médicaments contenant l'acide alginique comme excipient :

ACTICARBINE cp enr ; ALOPLASTINE pâte p appl loc ; APAROXAL 100 mg cp séc ; ARKOGELULES FUCUS gél ; ARTHRODONT 1 % pâte gingiv ; AVLOCARDYL 40 mg cp séc ; BIAFINE émuls p appl cut ; BIAFINEACT émuls p appl cut ; CANTABILINE 400 mg cp ; CARTEOL LP 1% collyre LP en unidose ; COMBANTRIN 125 mg cp ; FASIGYNE 500 mg cp enr ; FLUOXETINE CRISTERS 20 mg cp dispers séc ; HALDOL 1 mg cp ; HEPADIAL 50 mg cp enr ; ISOPTINE 240 mg cp pellic séc LP ; LAMIDERM 0,67 % émuls p appl cut ; LARIAM 250 mg cp séc ; LUMIRELAX 500 mg cp ; MESTACINE 100mg cp pellic séc ; NIQUITIN MENTHE FRAICHE 2mg cp à sucer ; NIQUITIN SANS SUCRE 2mg cp à sucer ; NIQUITINMINIS SANS SUCRE cp à sucer ; PREVISCAN 20 mg cp quadriséc ; PROPRANOLOL EG 40mg cp ; RILMENIDINE 1 mg cp ; TARKA LP cp pellic LP ; TERCIAN 100mg cp pellic séc ; TOPAAL susp buv ; TROLAMINE 0,67 % émuls p appl cut ; VERAPAMIL LP 240 mg cp pellic séc LP ; VERRULYSE-METHIONINE cp enr ; VITATHION glé efferv ; VOGALENE 15 mg gél.

Liste des médicaments contenant la gélose (agar) comme excipient :

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

Liste des médicaments contenant des carraghénates comme excipient :

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

2) phycolloïdes comme "SAM"

- **antipyrasique** : ac. alginiques à densité négative (< H₂O) : Gaviscon®, Toopal®, ...
- protection gastrique ("pansements") : agar + pectines (Phosphalugel®)
- **anti-ulcère gastrique** : carraghénanes neutralisent la pepsine
- **laxatifs mécaniques** : (augmentent le bol fécal → lest, cf. mucilages), agar et carraghénanes (ceux contenant de l'iode ne peuvent apporter plus de 120 microgrammes/j d'iode (voir p. 216).
- **antihémorroïdaires** : action topique adoucissante (Titanoréine®, ...)
- Cicatrisant hémostatique : alginate de Ca⁺⁺ (Algostérial, Stop Hemo, ...).
- **produits diététiques** : rôle de ballast = trompe-faim (Pseudophage®) : Alginate de sodium (Ph. Eur., 10^{ème} Éd.) + Gélose ; traitement de l'obésité.

Liste des médicaments contenant l'acide alginique comme SAM :

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM ARROW 500 mg/267 mg pour 10 ml susp buv en sachet; Arrow Génériques
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BGR 500 mg/267 mg pour 10 ml susp buv en sachet; Biogaran
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN 250 mg/133,5 mg p 5 ml susp buv en flacon; Biogaran
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN CONSEIL 500 mg/267 mg susp buv en sachet édulcorée à la saccharine sodique; Biogaran
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM MYLAN CONSEIL sans sucre 500 mg/267 mg susp buv en sachet menthe édulcoré à la sacchar; Mylan
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM MYLAN susp buv en sachet; Mylan
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ 250 mg/133,5 mg p 5 ml susp buv en flacon; Sandoz
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ 500 mg/267 mg susp buv en sachet; Sandoz

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ CONSEIL 500 mg/267 mg susp buv en sachet menthe sans sucre édulcorée à la sacch; Sandoz
 ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg/267 mg susp buv en sachet; Zentiva France
 GAVISCON cp à croquer menthe; Reckitt Benckiser Healthcare France
 GAVISCON susp buv en flacon; Reckitt Benckiser Healthcare France
 GAVISCON susp buv en flacon nourrisson; Reckitt Benckiser Healthcare France
 GAVISCON susp buv en sachet; Reckitt Benckiser Healthcare France
 GAVISCONELL cp à croquer sans sucre menthe édulcoré à l'aspartam et à l'acésulfame potas; Reckitt Benckiser Healthcare France
 GAVISCONELL susp buv sachet-dose menthe sans sucre; Reckitt Benckiser Healthcare France
 GAVISCONPRO susp buv en sachet menthe; Reckitt Benckiser Healthcare France
 MAALOX REFLUX ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM 500 mg/267 mg susp buv en sachet menthe sans sucre édulcoré saccharine; Sanofi-Aventis France

Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.

Liste des produits de parapharmacie contenant l'acide alginique (SAM) :

ALGISITE M Pans d'alginate de calcium 10x10cm B/10
 ALGISITE M Pans d'alginate de calcium 15x20cm B/10
 ALGOSTERIL Compr 5x5cm B/10
 ALGOSTERIL Compr stérile 10x10cm B/16
 ALGOSTERIL Compr stérile 10x20cm B/16
 ALGOSTERIL Mèche plate 5x40cm B/16

ALGOSTERIL Mèche ronde 5x30cm B/16
 COALGAN Ouate hémostatique 5Sach/0,40g
 STOP HEMO Compr stérile alginate de Ca 3x5cm B/5
 STOP HEMO Pans B/12
 STOP HEMO Pdr FI/8g

Plaies superficielles ou profondes modérément à fortement exsudatives, à tendance hémorragique telles que : escarres ; ulcères de jambe ; ulcères du pied diabétique ; plaies postopératoires et malignes ; brûlures.

IAM :

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

Liste des médicaments contenant des carraghénates comme SAM - Non listé :

TITANOREINE crème
 TITANOREINE lidocaïne 2% crème

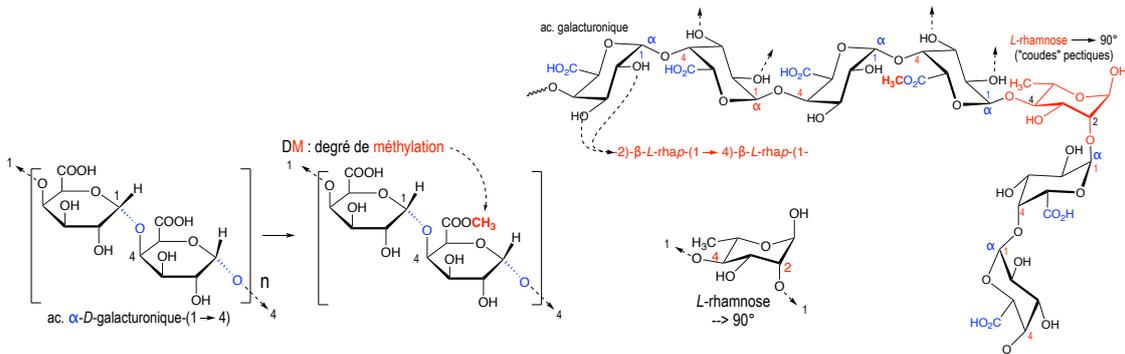
TITANOREINE suppos

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

II-3-B-2-a- pectines

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

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



Sources :

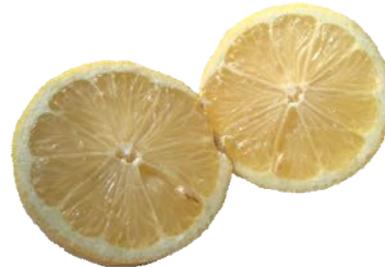
Pyrus malus, Rosacées **Citrus** sp., Rutacées



Pyrus malus L.



Citrus sp. L.



Extraction :

Emplois (E440a et E440b) :

Traitement symptomatique des régurgitations du nourrisson

II-3-B-2-b- gommes

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

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

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2019:0307, corr. 10.0. Déf. : Exsudation gommeuse, durcie à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronc et des branches d'*Acacia senegal* L. Willd. (syn. *Senegalia senegal* (L.) Britton), d'autres espèces d'*Acacia* d'origine africaine et d'*Acacia seyal* Delile.

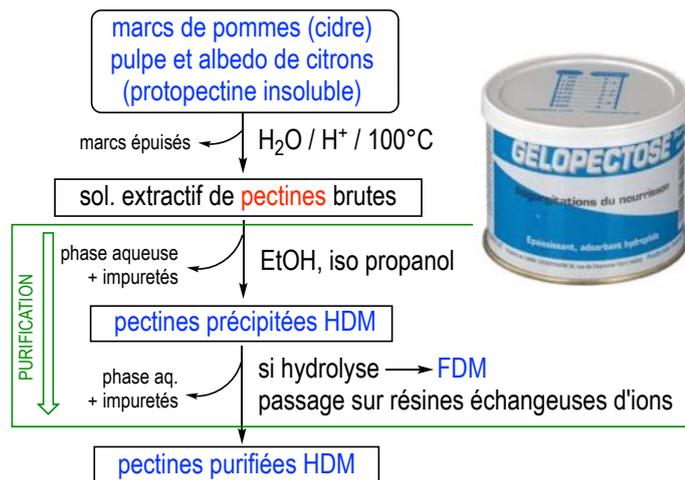
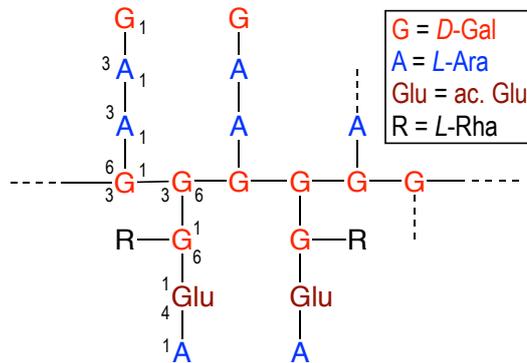


Schéma d'extraction et de purification des pectines hautement (HDM) et faiblement méthylées (FDM)

Acacia senegal = A. Verek, Fabacées

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



gomme arabique

Caractères (coloration rosée : tanins + oxydases), composition (absence d'amidon), essais (lévogyre). La **gomme arabique** est presque complètement, mais très lentement, soluble dans 2 fois sa masse d'eau (après environ 2 h) et ne laisse qu'un résidu minime de particules végétales. Le liquide obtenu est incolore ou jaunâtre, dense, visqueux, adhésif, translucide, faiblement acide au papier tournesol bleu. La gomme arabique est pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %.

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

Son nébulisat est à la Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2009:0308, corrigé 6.4**)

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

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

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2009:0532, corr. 9.2**. Déf. : Exsudation gommeuse, durcie à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronc et des branches d'*Astragalus gummifer* Labill. et de certaines autres espèces du genre *Astragalus* d'Asie occidentale.



gomme adragante (grossie)

Astragalus gummifer Labill., Fabacées = "**Tragacanth gum**"

Botanique, produite principalement en Iran, Turquie et Syrie.

Drogue, caractères, récolte,

Composition :

tragacanthine galactane (30%)

ac. bassorique polymère complexe d'ac. galacturonique polyméthylé + fucose + xylose (PM = 1 000 000) (60%)

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

II-3-B-2-b-3- gomme de Sterculia → gomme Karaya

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

Sterculia urens, Malvacées (ex Sterculiacées). Ph. F. XI^{ème} Éd.

ac. galacturonique + rhamnose + galactose + 15% acide acétique

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

NORMAFIBE 62 g/100 g glé enr en sachet-dose; sterculia gomme; talc, vanilline, bicarbonate de sodium, titane dioxyde, paraffine solide; Norgine SAS

NORMAFIBE 62 g/100 g glé enr en vrac; sterculia gomme; talc, vanilline, bicarbonate de sodium, titane dioxyde, paraffine solide; Norgine Pharma

POLY-KARAYA glé; sterculia gomme; crospondone; talc, gélatine, arôme, gomme arabique, gomme laque, titane dioxyde; Cheplapharm Arzneimittel GmbH

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

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

Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2009:1277. Déf. : polyoside anionique de masse moléculaire élevée produit par fermentation de glucides par une bactérie *Xanthomonas campestris*. Il se compose d'une chaîne principale constituée d'unités *D*-glucose liées par des ponts glycosidiques $\beta(1\rightarrow4)$; 1 unité **anhydroglucose** sur 2 porte une chaîne latérale trisidique constituée d'un résidu **acide glucuronique** compris entre 2 unités **mannose**. La plupart des unités terminales contiennent un groupement **pyruvate** et l'unité mannose adjacente à la chaîne principale peut être **acétylée en C-6**.

La **gomme xanthane** a une masse moléculaire relative voisine de 1×10^6 .

Elle a des propriétés épaississantes de bonne qualité, ne variant pas avec la température ni le pH \rightarrow comportement de type « pseudoplastique ».

II-3-B-2-c- mucilages

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

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

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

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

Drogue = graines : **Ph. Eur., 10^{ème} Éd. 01/2008:0858, corr. 6.0.** Déf. : Graines mûres, entières et sèches de *Plantago afra* L. (*Plantago psyllium* L.) ou de *Plantago indica* L. (*Plantago arenaria* Waldstein et Kitaibel).

Teneur : 10-15% **mucilages** (Xyl + Ara).

Liste des médicaments contenant le Psyllium comme SAM - Non Listé :

PSYLIA pdre efferv pour suspension buvable; psyllium; Techni-Pharma
PSYLLIUM LANGLEBERT graine; psyllium graine; Bailleul
SPAGULAX MUCILAGE PUR glé; ispaghul tégument de graine; Almirall SAS
SPAGULAX MUCILAGE PUR glé en sachet-dose; ispaghul tégument de graine; Almirall SAS
SPAGULAX pdre efferv p susp buv en sachet-dose; ispaghul tégument de graine; Almirall S.A.
SPAGULAX pdre efferv p susp buv en sachet-dose sans sucre; ispaghul tégument de graine; Almirall S.A.
TRANSILANE pdre p susp buv; ispaghul tégument de graine poudre; Innotech International
TRANSILANE pdre p susp buv en sachet; ispaghul tégument de graine poudre; Innotech International
TRANSILANE sans sucre pdre p susp buv en sachet édulcoré à l'aspartam; ispaghul tégument de graine poudre; Innotech International

Telles quelles \rightarrow **laxatif, antidiarrhéique.**

Plantago ovata Forssk. (= Ispaghul)

Drogue = graine : **Ph. Eur., 10^{ème} Éd. 01/2008:1333, corr. 10.0.** Déf. : Graine mûre et séchée de *Plantago ovata* Forssk. (*P. ispaghula* Roxb.).

20-30% **mucilages acides** \rightarrow **laxatif mécanique** : traitement symptomatique de la constipation.

= **tégument de graine** : **Ph. Eur., 10^{ème} Éd. 01/2008:1334, corrigé 10.0.** Déf. : Episperme et assises adjacentes collabées prélevés sur la graine de *Plantago ovata* Forssk. (*P. ispaghula* Roxb.).

Liste des médicaments contenant l'Ispaghul comme SAM - Non Listé :

AGIOLAX glé; ispaghul graine; ispaghul tég. graine; séné de Tinnevely fruit; Madaus
PARAPSYLLIUM pdre p susp buv en sachet; ispaghul tég. graine poudre; paraffine
liquide microencapsulée; Alfisigma France
PSYLIA pdre efferv pour suspension buvable; psyllium; Techni-Pharma
PSYLLIUM LANGLEBERT graine; psyllium graine; Bailleul
SPAGULAX MUCILAGE PUR glé; ispaghul tég. graine; Almirall SAS
SPAGULAX MUCILAGE PUR glé en sachet-dose; ispaghul tég. graine; Almirall SAS
SPAGULAX pdre efferv p susp buv en sachet-dose; ispaghul tég. graine; Almirall S.A.
SPAGULAX pdre efferv p susp buv en sachet-dose sans sucre; ispaghul tégument de graine; Almirall S.A.
TRANSILANE pdre p susp buv; ispaghul tég. graine poudre; Innotech International
TRANSILANE pdre p susp buv en sachet; ispaghul tég. graine poudre; Innotech International
TRANSILANE sans sucre pdre p susp buv en sachet édulcoré à l'aspartam; ispaghul tégument de graine poudre; Innotech International



Plantago psyllium (psyllium)



P. ovata Forssk. (ispaghul)

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

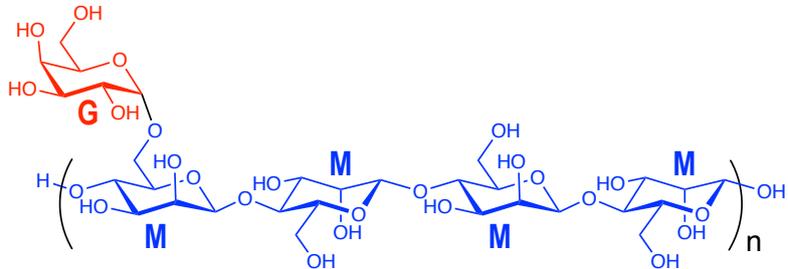
Galacto-mannanes + ou – ramifiés : rapport Gal/Man 1/4 ou 1/2. Improprement appelés « gommés ».

Ceratonia siliqua L., Fabacées (= Caroubier)

Droge = fruit (gousse) ; → « gomme » de caroube Ph. Eur., 10^{ème} Éd. 1104500. Déf. : Albumen broyé des graines de *Ceratonia siliqua* L.

Taub. Poudre blanche ou sensiblement blanche contenant de 70 % à 80 % d'une gomme hydrosoluble principalement composée de galactomannane. E411 (rapport Gal/Man = 1/4).

Son usage tend à disparaître.



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

Droge = fruit (gousse) pulvérisé → "Guar" : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2010:1218). Déf. : Le guar est obtenu par broyage de l'albumen des graines de *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. Il est constitué principalement par un galactomannane dit guarane = « gomme » Guar (E412), composée de galacto-mannane dans un rapport Gal/Man 1/2).



fruit

fruit sec

guar

Galactomannane du Guar : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2010:0908. Déf. : obtenu à partir du Guar, par hydrolyse partielle. Il se compose principalement de polysides constitués de *D*-galactose et de *D*-mannose dans un rapport molaire de 1:1,4 à 1:2. Les molécules sont constituées par une chaîne principale linéaire de cycles mannopyranose liés par des ponts glycosidiques β-(1→4), sur laquelle se greffent, par des ponts glycosidiques α-(1→6), des cycles galactopyranose simples. Utilisé comme viscosifiant ou liant.

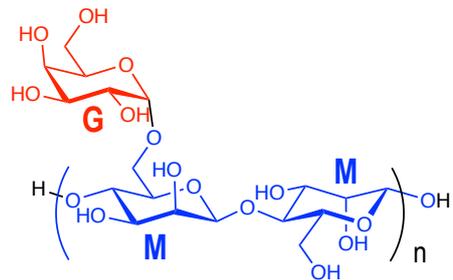
Liste des médicaments contenant le Guar comme SAM- Non

Listé :

MOXYDAR cp p susp buv; gomme guar enrobée; aluminium phosphate hydrate; oxyde d'aluminium hydraté; magnésium hydroxyde; Grimberg

MOXYDAR susp buv en sachet; aluminium phosphate; gomme guar enrobée; aluminium hydroxyde; magnésium hydroxyde; Grimberg

NEUTRICID susp buv en sachet; aluminium phosphate; gomme guar enrobée; oxyde d'aluminium hydraté; magnésium hydroxyde; Grimberg



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

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

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

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

Drogues :

- **racines**, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2010:1126, corr. 10.0**. Déf. : Racine séchée, mondée ou non, entière ou fragmentée, d'*Althaea officinalis* L.
- **feuilles**, Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2012:1856, corr. 10.0**. Déf. : Feuille séchée, entière ou coupée, d'*Althaea officinalis* L.

SAM : **Mucilages acides (ac. galacturoniques)**

Propriétés : **émollient, béchique**

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



- les "**Espèces Pectorales**" (formulaire national, Ph. Fr. XI^{ème} Éd.) :

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

Verbascum thapsus L., Scrofulariacées, *bouillon blanc*. Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2011:1853**

Papaver rhoeas L., Papavéracées, *coquelicot*. Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2011:1881** (corr. 31/08/19)

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

Malva sylvestris L., Malvacées, *grande mauve*.

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

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

Viola odorata L., Violacées, *violette*.

La monographie du Tussilage (fleur de) (1995), à la Pharmacopée française, est supprimée depuis 1^{er} janvier 2019 :



Verbascum thapsus L.



Althaea officinalis L.



Antennaria dioica



Malva sylvestris L.

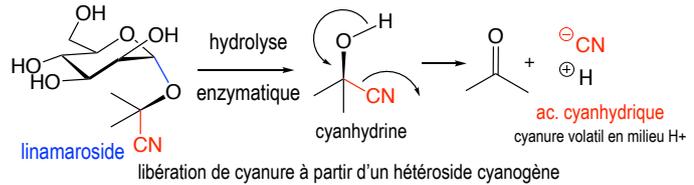


Papaver rhoeas L.

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

Drogue : • **graines** : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **04/2011 0095, corr. 10.0**. Déf. : Graines mûres et sèches de *Linum usitatissimum* L.

Riche en huile, mucilages, protéines et amidon, la graine permet de préparer une farine (→ pain) ou des tourteaux qui sont potentiellement toxiques par libération de **cyanure** après hydrolyse d'hétérosides cyanogènes, comme le **linamaroside** :



Cependant, un traitement spécial de la pâte (par « extrusion » : vide poussé) permet de préparer des pains de lin qui en sont débarrassés.

• **huile vierge** : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **07/2014:1908**. Déf. : Huile grasse obtenue par pression à froid à partir de graines mûres de *Linum usitatissimum* L. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

La graine contient 30-40% d'huile particulièrement insaturée : **ac. α -linoléinique** (ω 3, 3 Δ) est très majoritaire (35 à 65%). Donc, très siccative et particulièrement oxydable.

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

Drogue : inflorescences (+ bractées) : Ph. Eur., 10^{ème} Éd., **01/2008:0957, corrigé 6.0**. Déf. : Inflorescence entière séchée de *Tilia cordata* Miller, de *Tilia platyphyllos* Scop., de *Tilia x vulgaris* Heyne ou d'un mélange. Voir aussi : aubier (**polyphénols cholérétiques**).



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



Linum usitatissimum L.

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

Polyosides homogènes **Neutres**

- glucosanes : dextranes - amidon/fécule - cellulose
- fructosanes : inuline

Polyosides homogènes **Acides**

Polyosides hétérogènes extraits des **Algues**

- **algine** (= alginates, acides alginiques)
- **gélose** (= agar)
- **carraghénanes**.

Polyosides hétérogènes extraits des **Plantes Supérieures**

- **pectines**
- **gommes** (arabique - adragante)
- **mucilages acides** (plantains - psyllium - ispaghul), et
- **mucilages neutres** ("gommes" guar et de caroube)
- Espèces pectorales
- lin
- tilleul.

Le « pouvoir **sucrant** » de ***Stevia rebaudiana***, Astéracées, est dû à la génine des hétérosides diterpéniques (rébaudioside A). Cette plante est traitée au chapitre des drogues à diterpènes (p. 278).

Drogues à lipides (Huiles fixes)

1- Définition - Généralités

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

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

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

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

2- Etat Naturel – Localisation

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

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

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

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

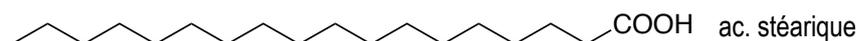
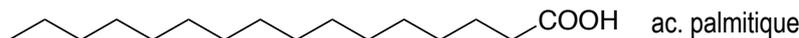
3- Structure des triglycérides (esters du glycérol et d'Ac. Gras)

3-a- nature des A.G. :

Les végétaux fabriquent des AG à chaîne carbonée **paire** (acétates). Les impairs sont très rares.

3-a-1 A.G. saturés: de C₆ à C₂₂

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

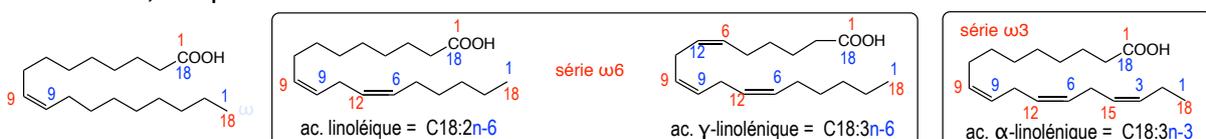


- C₁₈: stéarique = ac. octadécanoïque (graisses)
- C₂₀: arachidique = ac. éicosanoïque (huile d'Arachide)
- C₂₂: béhénique = ac. docosanoïque

3-a-2 A.G. insaturés : en C₁₈ majoritaires

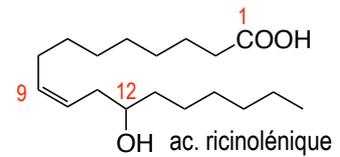
ceux des végétaux sont « Z », non-conjugués = diènes "-1,4" (distantes de 3 C).

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



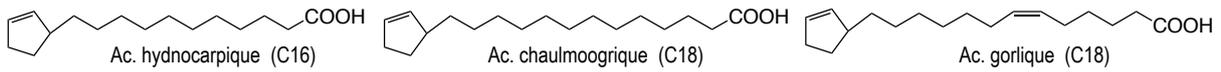
Structure et nomenclature double des acides gras polyinsaturés (*chimistes IUPAC* et *physiologistes*)

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



3-a-3 A.G. alicycliques :

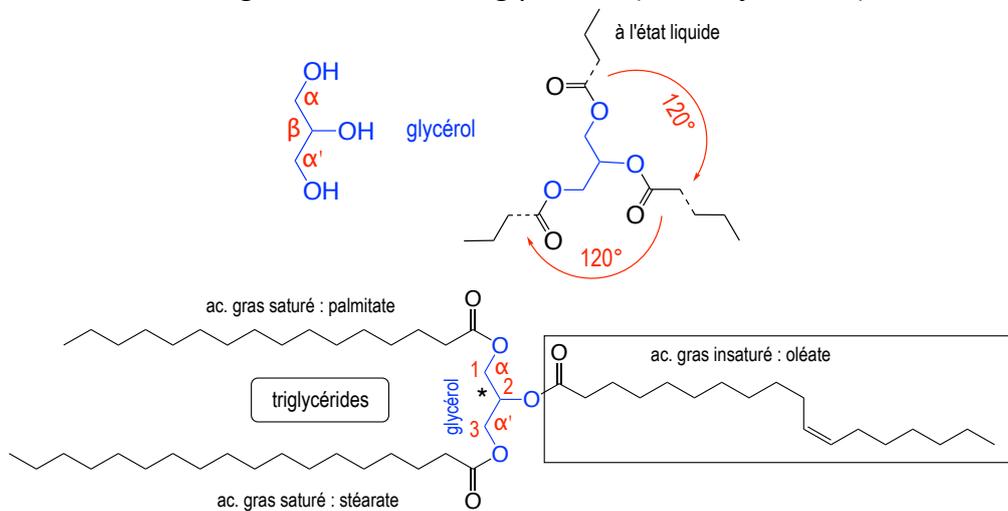
- Ac. cyclopropaniques (Huiles de Malvacées = ex Sterculiacées)
- Ac. cyclopenténiques : ac. hydnocarpique, chaulmoogrique (Huiles de Flacourtiacées)



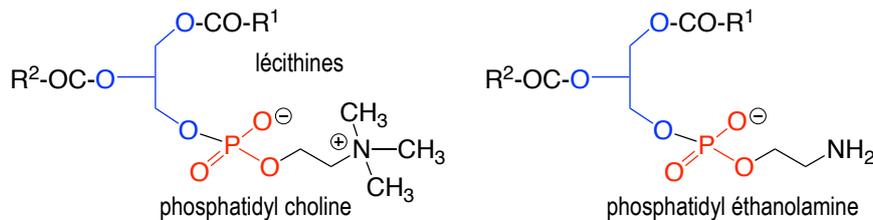
3-B- Structure des esters du glycérol

3-B-1- Les triglycérides

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



3-B-2- Les phospholipides



4- propriétés physicochimiques

4-a- Des triglycérides

Dans les graisses ou les beurres, solides à T° ordinaire (coco, palme, cacao), les 3 AG sont majoritairement saturés et de PM élevé. Dans les huiles, les AG sont surtout insaturés : plus fluides mais aussi, rancissent plus facilement (peroxydation facilitée par la double liaison). Les peroxydes s'oxydent davantage → aldéhydes → acides à courtes chaînes (malodorants = « beurre rance »). Utilisation d'antioxydants BHT, BHA ou présents à l'état naturel (Vit. E). Les triglycérides sont hydrophobes, solubles dans les solvants organiques peu polaires : éther de pétrole, hexane, benzène (y compris acétone, ≠ avec phospholipides). Les triglycérides = esters → saponifiables.

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

4-b- Des A.G.

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

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

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

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

5- Obtention des huiles végétales

5-a- Extraction

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

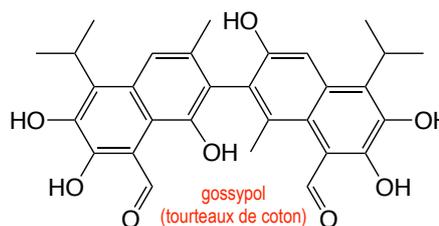
- par **pression** à froid (presses à vis), à chaud (après avoir porté les graines à 90-100°C → éclate les cellules → sortie huile plus facile).
- par les **solvants** (pentane, hexane, cyclohexane, trichloréthylène, éther de pétrole) → récupère plus de 95% de mat. grasses. Technique réservée à usage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

5-b- Opérations de raffinage

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

5-c- Les tourteaux

Servent à l'alimentation du bétail → doivent être préalablement **détoxifiés** si nécessaire (coton, aflatoxines des arachides et graminées vivrières, hétérosides cyanogènes du lin, ...).



6- Essais et contrôles

6-a- sur les Drogues à huiles végétales

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

6-b- sur les huiles "fixes"

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

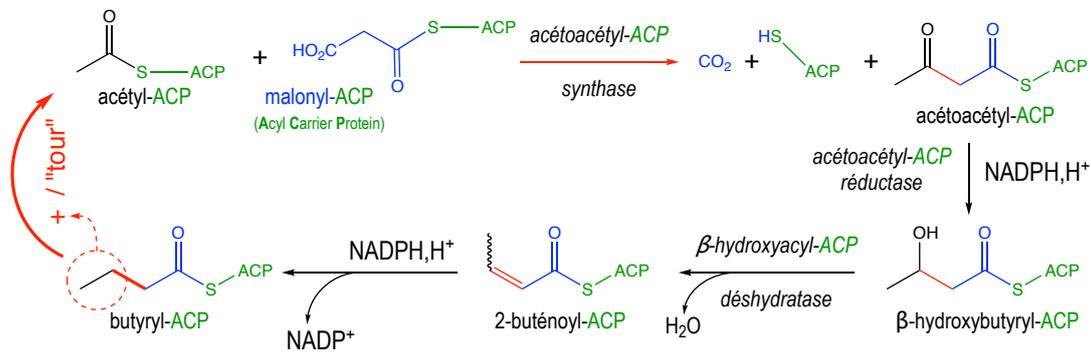
-indices d'iode, d'esters, d'hydroxyles, recherche de l'insaponifiable (stérols + caroténoïdes + tocophérols).

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

CPG des « FAME » (Fatty Acid Methyl Ester), beaucoup plus volatils : recherche de falsifications (huile frelatée) : toutes les monographies sauf huile de ricin.

7- Biogenèse chez les végétaux et importance pour les animaux

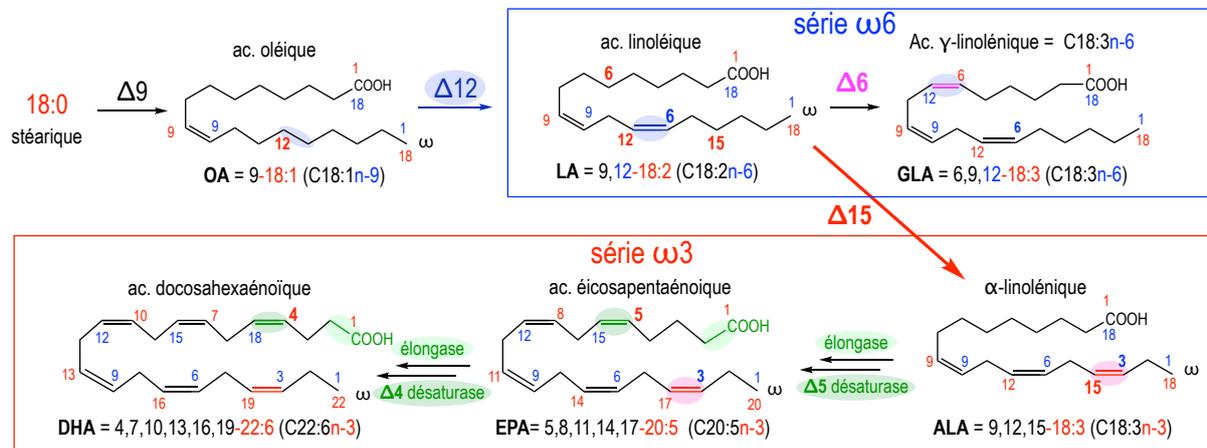
Les lipides sont formés à partir des glucides *via* l'ac. pyruvique (cycle de Krebs) → l'acétylCoA (par décarboxylation), comme amorce, et après activation sous forme de malonyl-ACP :



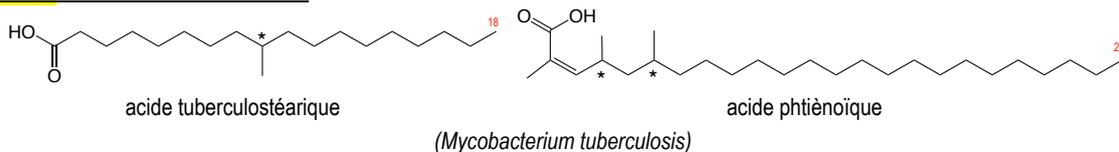
L'estérification du glycérol (jamais libre) a lieu par des lipases (les mêmes que celles qui hydrolyseront les lipides de réserve lors de la germination, par exemple) → glycérides.

Les acides gras insaturés sont élaborés à partir des AG saturés, par des désaturases.

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



Les AGI chez les bactéries :



Les AGI chez les animaux :

L'homme ne peut pas synthétiser l'acide linoléique LA (absence de Δ12-désaturase). C'est un des acides gras « essentiels », qui doit être apporté par l'alimentation. Chez les végétaux, il

appartient aux 2 séries, entre lesquelles aucun passage n'est connu chez l'animal (absence de $\Delta 15$ -désaturase). L'ALA (série n-3) est donc un autre AG essentiel.

"EPA" : acide 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-eicosapentaénoïque ; acide gras tout-*cis* C20:5 ω -3. On le trouve dans l'huile de poissons « gras » (foie de morue, hareng, huile de krill, maquereau, saumon, sardine), qui se nourrissent de plancton, mais il se concentre également, dans le lait maternel (édification des structures cérébrales du nouveau-né).

"DHA" : acide docosahexaénoïque (acide 4,7,10,13,16,19-docosahexaénoïque, acide C22:6 ω -3). Il représente jusqu'à 80-85% des AG des glycérides du cerveau qui en a un besoin vital pour fonctionner (phosphorylations oxydatives). Présent principalement dans l'huile de poisson, il est aussi apporté par les œufs et les produits laitiers si les poules ou les vaches ont été nourris par des produits riches en DHA ou ses précurseurs (graines de lin → œufs « Colombus »). Comme l'EPA, le DHA est normalement synthétisé par le foie à partir de l'acide α -linoléique de colza, blé, noix, lin, soja ou de leurs huiles. Cette synthèse à partir des précurseurs végétaux (AG essentiels) permet à l'organisme d'établir l'équilibre entre prostaglandines PGE 1 et 2 (ce qui est impossible à partir des homologues supérieurs déjà synthétisés par d'autres organismes (poissons p. ex.).

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

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

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

8- Emplois

-Pharmaceutiques : voir monographies.

-Alimentaires : telles quelles ou margarinerie.

-Industriels : vernis, savons, plastiques, lubrifiants, ...

biocarburants : en 1998, la production française d'"EMC" (Ester Méthylique de l'huile de Colza = "le Diester") = 400.000 T et de "bioéthanol" par fermentation alcoolique d'amidon et autres sources fermentescibles. La France, décide en 2005 d'augmenter sa production de biocarburants à partir de 2007, de 800 000 T (480 000 dans la filière Diester + 320 000 dans celle de l'éthanol). Au total, environ 500 000 ha de colza et 100 000 ha supplémentaires de blé et de betteraves sont cultivés dans ce seul but. Le renchérissement des aliments à base de farines (pâtes, pain, ...) qui en résulte, fait envisager d'arrêter le bioéthanol, en 2012... ! Pourtant, plus de 2M de m³ de bioéthanol et alcools ont été produits en France en 2019, dont 840 000 hl à partir de 2,15 Mt de céréales (= 3,4 % de la récolte totale). Nous produisons près d'1/4 de l'éthanol européen.

En 2018, le bioéthanol représentait 6,4 % de l'énergie consommée dans la filière essence (avec 43% des parts de marché pour le "SP 95"). Mais, ceci peut évoluer rapidement : le développement de l'électrique, les taxes sur les voitures diesel/essence, la pandémie du Covid-19 ... !

Drogues à huiles fixes - Monographies

1-Les Drogues à huiles d'intérêt thérapeutique

1-A- à la Ph. Eur., 10^{ème} Éd.

Les huiles ayant une monographie à la Ph. Eur., 10^{ème} Éd. sont celles :

1-A-1 Huile d'**amande raffinée** : **01/2010:1064**

Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines mûres de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *dulcis* ou de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *amara* (DC.) Buchheim, Rosacées, ou d'un mélange des 2 variétés, par pression à froid suivie d'un raffinage. **Un antioxydant approprié peut être ajouté.**

1-A-2 Huile d'**arachide** : **07/2011:0263**

Déf. : Huile grasse raffinée obtenue à partir de graines décortiquées d'*Arachis hypogaea* L, Fabacées.

1-A-3 Huile de **carthame** : **01/2010:1064**

Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Carthamus tinctorius* L. (type I) ou à partir de graines d'hybrides de *Carthamus tinctorius* L, Astéracées. (type II), par pression et/ou extraction suivie d'un raffinage. L'huile de carthame raffinée de type II est riche en acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque).

1-A-4 Huile de **coco** : **01/2010:1410**

Déf. : Huile grasse obtenue à partir de la partie solide et desséchée de l'albumen de *Cocos nucifera* L. Arécacées, puis raffinée.

1-A-5 Huile de **colza** : **01/2010:1369**

Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Brassica napus* L. et de *Brassica campestris* L., Brassicacées, par pression mécanique ou par extraction, suivie d'un raffinage. L'espèce cultivée en F et au Canada est dite « double 0 » (pas de glucosinolate ni ac. érucique) → « canola ». Voir aussi 3-D-III, p. 342.

1-A-6 Huile de **coton** hydrogénée : **01/2008:1305, corrigé 7.0**. Déf. : Produit obtenu par raffinage et hydrogénation de l'huile provenant des graines de plantes cultivées de diverses variétés de *Gossypium hirsutum* L. ou d'autres espèces de *Gossypium*, Fabacées. Le produit se compose principalement de triglycérides des acides palmitique et stéarique.

1-A-7 Huile de **germes de blé** : **01/2010:1480**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de germes de graines de *Triticum aestivum* L. (blé **tendre**), Poacées, par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique approprié.

1-A-8 Huile de **lin** : **01/2010:1908**. Déf. : Huile grasse obtenue par pression à froid à partir de graines mûres de *Linum usitatissimum* L., Linacées. Voir aussi p. 326.

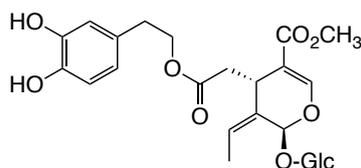
1-A-9 Huile de **maïs** : **01/2010:1342, corrigé 6.8**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir des graines de *Zea mays* L., Poacées, par pression ou par extraction, suivie d'un raffinage.

1-A-10 Huile d'**olive** : **07/2011:0518**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir des drupes mûres d'*Olea europaea* L., Oléacées, par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique approprié.

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



Olea europaea (rameau + fruits)



oleuropéoside (olivier)



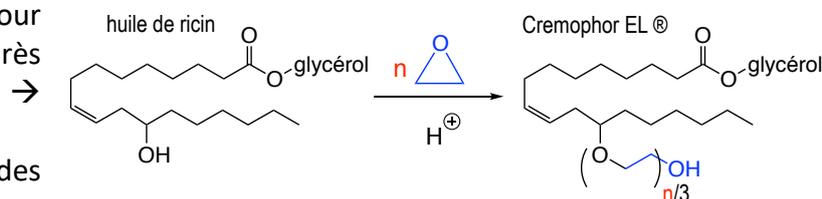
Olea europaea (arbre)

Les Feuilles (Ph. Eur., 10^{ème} Ed., **01/2009:1878**) : renferment au moins 5% d'**oleuropéoside** (séco-iridoïde), **antihypertenseur léger**, **hypoglycémiant**.

1-A-11 Huile de **ricin** : **01/2008:0051**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Ricinus communis* L., Euphorbiacées, par pression à froid.

1-A-12 Huile de **Ricin raffinée** : **01/2008:2367**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir des graines de *Ricinus communis* L. par pression à froid suivie d'un raffinage.

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



Note : la **ricine** a aussi des propriétés hémagglutinantes.

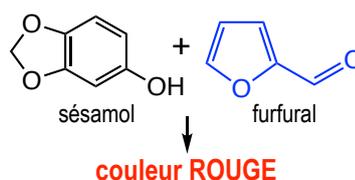
C'est grâce à elles qu'Ehrlich a pu établir, dès 1891, le principe de l'immunospécificité de la réaction de cette protéine avec les cellules sanguines (lectines) → groupes sanguins.

Usage de l'huile de Ricin : comme matière première pour hémisynthèse de médicaments → voir p. 345.

1-A-13 Huile de **sésame** : **01/2010:1064**. Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines mûres de *Sesamum indicum* L., Pédaliacées, par pression ou extraction, suivies d'un raffinage. La couleur et l'odeur de l'huile de sésame

peuvent être améliorées par un raffinage plus poussé. Le sésame renferme des dérivés furaniques (tétrahydro) qui libèrent du **sésamol** lors du raffinage. En présence de **furfural**, il développe une couleur **rouge** caractéristique : ceci permet de pister l'ajout d'huile de sésame à toute autre huile.

réaction colorée caractéristique de la présence d'huile de sésame

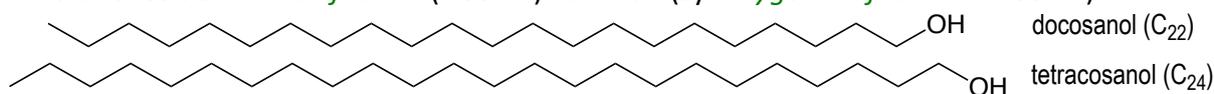


Sesamum indicum (graines)

- Soja, *Glycine hispida* ou *Glycine max* (L.) Merr., Fabacées.
- Germe de Blé, *Triticum sativum*, Poacées (270 mg/100g).
- Avocat, *Persea americana (gratissima)* Miller, Lauracées. (150 mg/100g)
- Fruits du Palmier de Floride, *Serenoa repens*, (Barram) Small, Palmiers (*Permixon 160*[®]).

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

- Ecorces du Prunier d'Afrique, *Prunus africana*, Kalkman, Rosacées (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2015 :1886, corrigé 10.0. Déf. : Ecorce séchée, entière ou fragmentée, des tiges et des branches de *Prunus africana* (Hook f.) Kalkman (syn. *Pygeum africanum* Hook f.).



+ leurs esters féruliques

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

2-C- Les Excipients

2-C-1- huileux

Huile d'Arachide (cacahuète), *Arachis hypogea* L., Fabacées
Huile d'Olive, *Olea europaea*, Oléacées

2-C-2- solides pour suppositoires

Beurre de cacao, *Cacaoyer, Theobroma cacao*, Malvacées (ex Sterculiacées)

Monographie à la Ph. F 11^{ème} Éd..

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

2-C-3- émulsifiants

Lécithines de Soja, *Glycine max* (L.) Merr. ou *Glycine soja* Sieb. et Zucc. Fabacées
Stéarates et oléates de sorbitanes, → Tween[®] et Spans[®]

2-C-4- émulsions lipidiques pour voie parentérale

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

Rôle nutritif = apport calorique important sous faible volume : 1 g = 9 kcal (+ Vit. liposolubles = A, D, E, K) : émulsions à 10 et 20%.

→ 2 à 3 g / kg de poids = 10 à 15 ml/kg d'une émulsion à 20%.

2-D- Les Huiles en dermopharmacie et cosmétologie

2-D-1- Huile d'Amande douce

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

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

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

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

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

2-D-3- Huile de noisette

Noisettier, *Corylus avellana*, Corylacées

3- Les huiles (fixes) à usage alimentaire principal

Ce chapitre sur les « huiles fixes » est l'occasion de faire une étude « synthétique » des enseignements de chimie organique, biochimie et autres matières relatives aux perturbations métaboliques dues aux lipides (phospholipides, triglycérides, éicosanoïdes et leurs peroxydes, stéroïdes, y compris le cholestérol, lipoprotéines dans leurs rôles biologiques et pathologiques (athérosclérose, inflammation, cancers ou plus simplement (?), le vieillissement).

Ceci, dans le double but :

– de pouvoir « **apporter votre conseil** » d'hygiène alimentaire à l'officine, aux patients qui vous le demanderaient et qui ne savent pas toujours ce qu'il faut en penser !

– de bien connaître l'importance et la signification des **données biologiques** (souvent demandées par le praticien) :

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

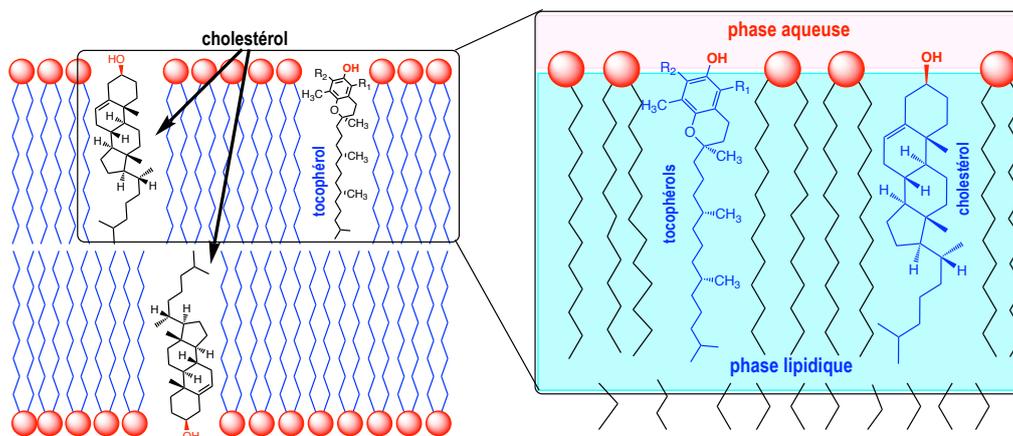
de l'impact des traitements médicamenteux (hypocholestérolémiants : fibrates, statines) et du **caractère « évolutif »** de leur valeur dans le diagnostic et les indications thérapeutiques.

3-A- Remarques préliminaires

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

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

Cholestérol et « stabilité membranaire » :



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

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

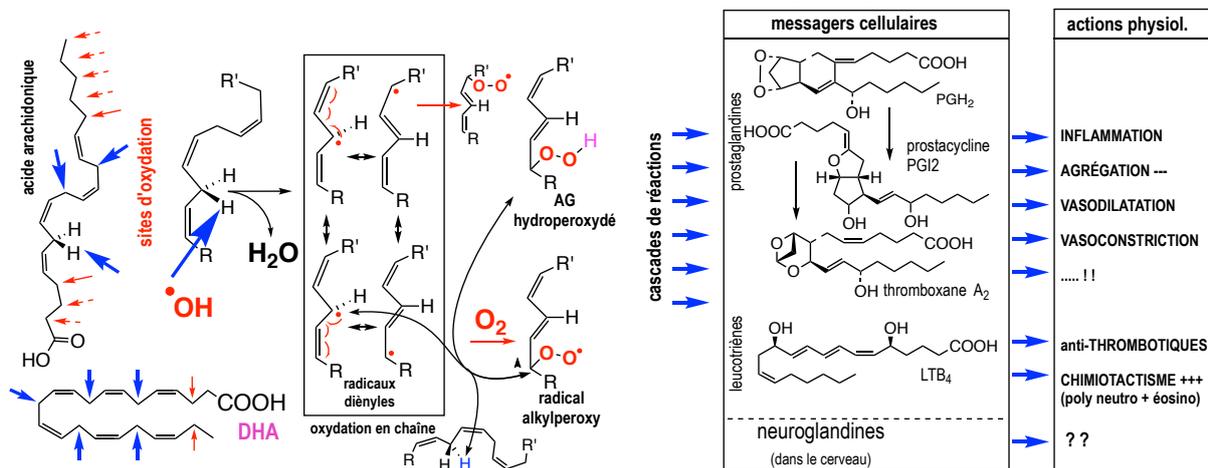
- l'apport **énergétique** quotidien en matières grasses ne devrait pas dépasser 30 % de l'apport total journalier recommandé. Elles devraient contenir :
 - 50% d'acide gras monoinsaturés (de type oméga-9)
 - 25% d'acide gras polyinsaturés (de type oméga-3 et oméga-6) : 6 à 7 g / J
 - 25% d'acides gras saturés ;
 - une partie des acides gras saturés peut être remplacée par des acides gras monoinsaturés.

Nb: l'origine de la matière grasse est déterminée en fonction du profil en acides gras et en stérols (insaponifiables).

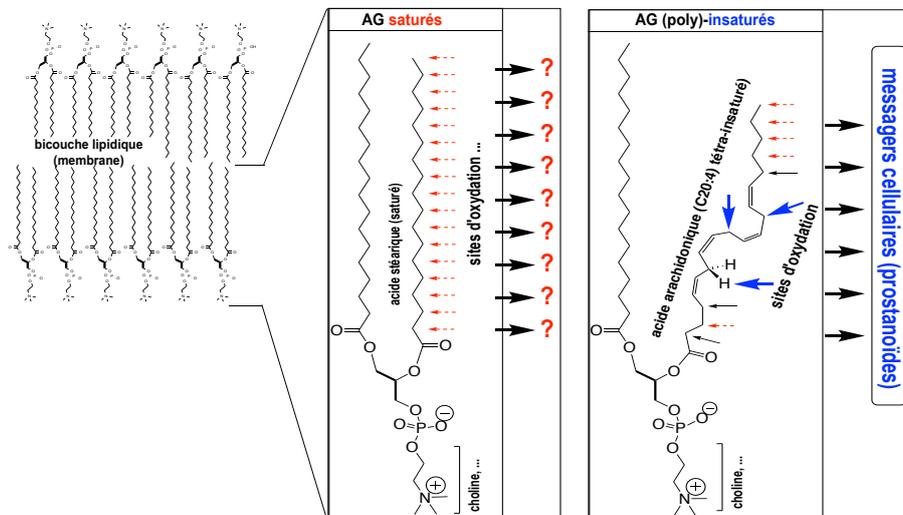
Les besoins journaliers ne peuvent être couverts que par la consommation de graisses végétales. La carence en ac linoléique (LA) provoque :

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

3-C- Acides Gras et peroxydation non-enzymatique (stress oxydant)



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



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

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

3-D-1- GLA :

Onagre, *Oenothera biennis*, L., Onagracées

Graines 25% huile : 7-14% GLA (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2010:2104). Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines d'*Oenothera biennis* L. ou d'*Oenothera lamarckiana* L. par extraction et/ou pression suivie(s) d'un raffinage.



Oenothera biennis (fleur)

Bourrache, *Borago officinalis*, Boraginacées

Graines 33% huile : 17-27% GLA (Ph. Eur., 10^{ème} Éd., 01/2010:2105). Déf. : Huile grasse obtenue à partir de graines de *Borago officinalis* L. par extraction et/ou pression suivie(s) d'un raffinage.



Borago officinalis (fleur)

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

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

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

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

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

Acide palmitique (C16:0 saturé) : 6 %

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

Acide stéarique (C18:0 saturé) : 2 %

Soit pour 100 g d'huile de colza :

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

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

Cette composition (en particulier le rapport oméga-6/oméga-3 inférieur à 5) est un bon équilibre entre les 2 séries ω-3 et ω-6, des apports quotidiens en matières grasses.

Huile de Soja (voir monographie plus haut)

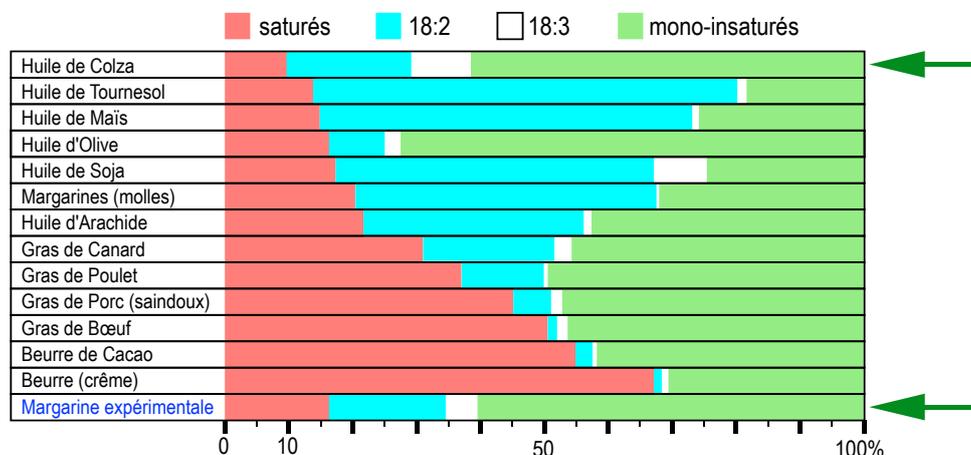
3-D-3- LA et ALA : Huiles alimentaires de "friture"

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

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

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

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



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

3-D-5- Huiles alimentaires "concrètes"

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

Huile de palme, Palmier, **Elaeis guinensis**, Arécacées (ex Palmiers)

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

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

Graisses et Alimentation – conseils diététiques

« Que la nutrition soit ta (1^{ère}) médecine » (Hippocrate).

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

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

• Que choisir parmi ?

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

• Les six commandements diététiques :

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



• Que choisir ?

-Lait et produits laitiers : tous écrémés 100%.

Yaourts ou fromages blancs à 0% MG.

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

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

1 fois / jour suffit

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

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

• Céréales et dérivés :

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

- Légumes secs : fèves, haricots, lentilles, pois chiches : excellents
- Pommes de terre : excellentes (préf. cuites à l'eau ou vapeur)
- Légumes : grande priorité (à chaque repas) : artichaut, asperge, aubergine, betterave, bette, brocolis, carotte, chicorée, chou-fleur, concombre, courgette, céleris, endive, épinards,

fenouil, germes de soja, haricots verts, laitue, oignon, poireau, poivron, potiron, salsifi, ...
pourpier (*Portulaca oleracea*, Portulacacées).



pourpier (détail graines dans fruits = pyxide)



pourpier (feuilles)

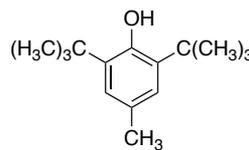
- **Fruits** : au moins 2 fois/jour !!!
- Matières grasses : margarine expérimentale de l'INSERM, **huile de colza + huile d'olive**

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

3-E-1- Additifs alimentaires

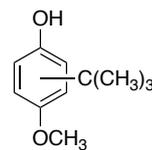
Synthétiques :

BHT (tert-butylhydroxytoluène),
BHA (tert-butylhydroxyanisole),
Trolox (vit E hydrosoluble), ...



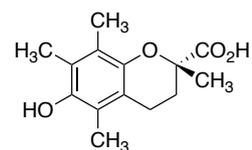
BHT

(tert-butylhydroxytoluène)



BHA

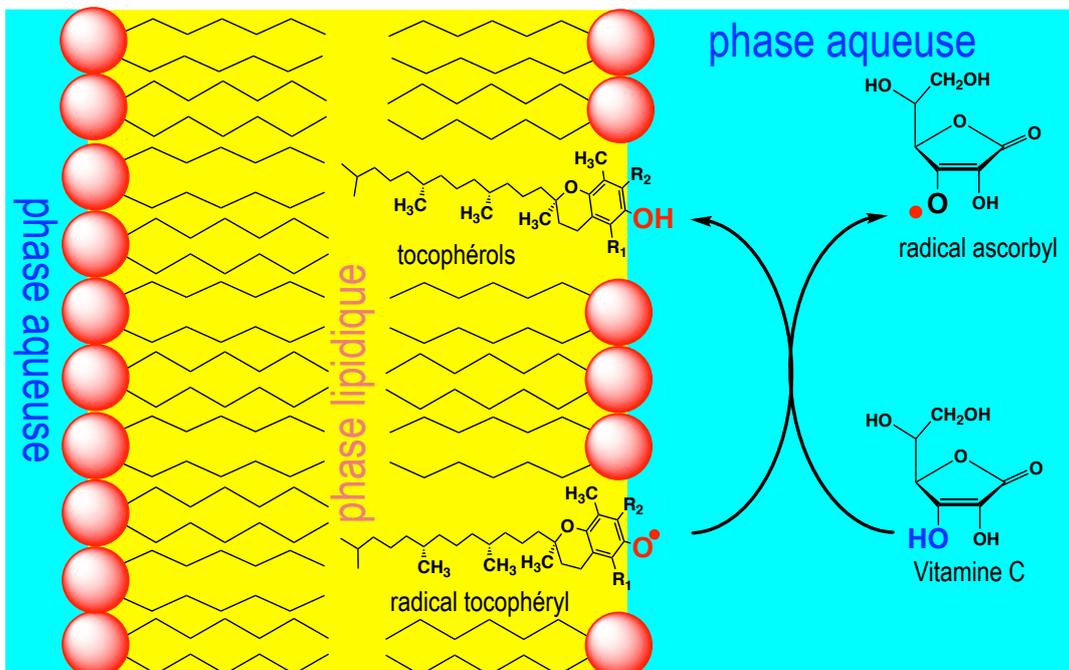
(tert-butylhydroxyanisole)



Trolox®

Antioxydants naturels :

Vitamines E et (poly)phénols (voir aussi p. 147) et Vitamine C (voir p. 307). Il existe un phénomène de régénération de la première par la seconde : schéma ci-dessous.



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

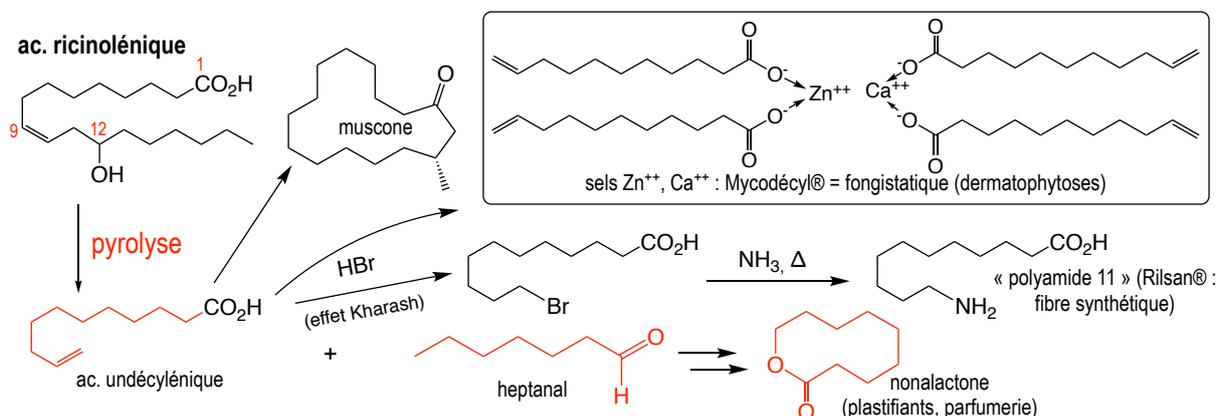
4- Les Drogues à huiles à usage industriel

Huile de **Lin** *Linum usitatissimum* L., **Linacées**

Voir p. 326 : sources de matières premières pour l'industrie.

Huile de **Ricin**, *Ricinus communis* L., **Euphorbiacées**

Voir p. 335 : matière première pour l'industrie.



L'**acide undécylénique**, résulte du craking (traitement à haute température) de l'**acide ricinolénique** (ac. 12-hydroxyoléique), en plus de la **muscone** (parfumerie) et de l'**heptanal** \rightarrow **nonalactone** (utilisée en parfumerie et comme plastifiant). En mélange avec ses sels de Zn^{++} et de Ca^{++} , cet acide gras insaturé possède une activité **fongistatique** sur les **dermatophytes**.

Son amine primaire (formée après hydrobromation en présence de peroxyde ou de lumière \rightarrow « effet Kharash » = anti-Markovnikov) est polymérisée en « **polyamide 11** » (fibre « synthétique »), à l'origine du **Rilsan®**, qui a révolutionné l'industrie textile (concurrent du Nylon®, du kevlar®, ...).

Liste des médicaments contenant la SAM : Acide undécylénique (et sels de Zn^{++} et de Ca^{++}) – Non Listé

Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL : Antidermatophyte \ Dermatologie (Autres) - Médicament non inscrit sur une liste : délivrance possible sans ordonnance.
[MYCODECYL](#) pdre p appl locale [Tradiphar](#)

Traitement d'appoint des **dermatophytes**.



ricin commun, Euphorbiacées