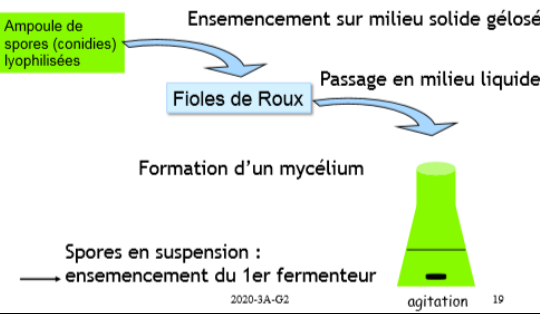
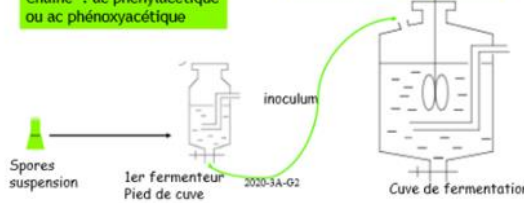
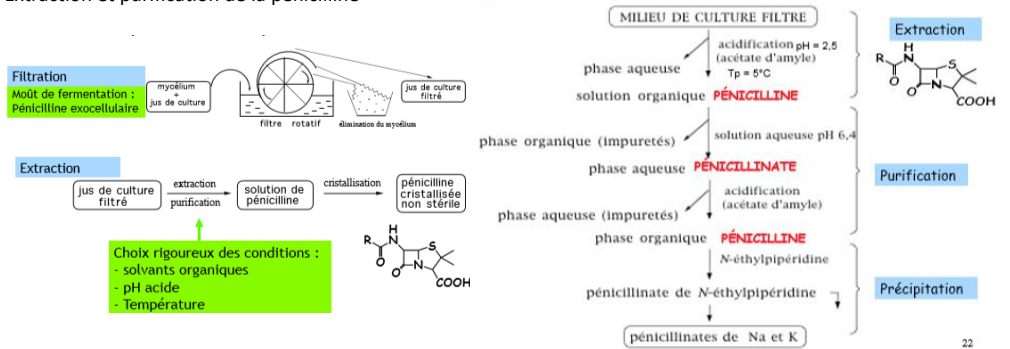
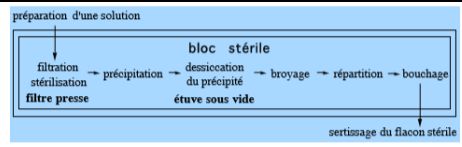
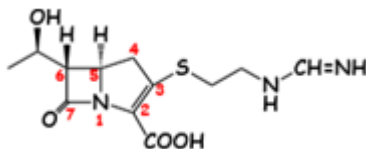
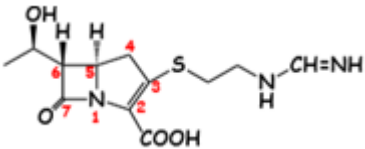
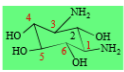
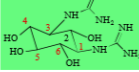
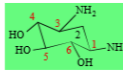
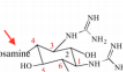
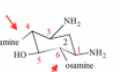


ANTIBIOTIQUES D'ORIGINE NATURELLE			
Définition	Composés chimiques élaborés par un organisme vivant (ou produits par synthèse) ayant la propriété d'inhiber, à faible dose, certains processus vitaux des virus, des microorganismes (bactéries, champignons) ou de certaines cellules des êtres pluricellulaires (cellules cancéreuses).		
Production	Culture de la souche (fermentation)	Milieu	Élément de base : « corn steep liquor » (CSL) source de sucre, d'azote et de facteurs de croissance Adjuvants (apport glucidique et azoté, sels minéraux, oligoéléments) Précurseurs biogénétiques de l'antibiotique Éléments divers (antimousse...) Remarque : Variation de la composition du milieu selon la phase de multiplication du microorganisme (trophophase-métabolisme primaire) ou la phase de production de l'antibiotique (idiophase-métabolisme secondaire)
		Conditions	pH, température, stérilité, aération, agitation
		Modalités	Fermenteurs industriels : agitation, régulation de la température, aération... Techniques : fermentation « en cascade »
		Contrôle	Très nombreux et automatisé : température, pH, oxygène dissous, développement des microorganismes, dosage de l'antibiotique
	Isolement	Antibiotiques exocellulaires : filtration directe Antibiotiques endocellulaires : libération préalable de l'antibiotique Extraction et purification des antibiotiques : dépendent des propriétés physicochimiques de chaque antibiotique (polarité, pK, sels, stabilité...) Attention à la fragilité du produit : choix des solvants et des conditions	
	Activité antibiotique	En principe, aucune activité pharmacologique ni toxicité sur l'organisme du malade Mécanisme d'action au niveau de la paroi bactérienne (β-lactamines), de la membrane cytoplasmique (antibiotiques polypeptidiques), du ribosome et de la synthèse protéique (aminosides, macrolides...) et de l' ADN nucléaire (anthracyclines)	
Emplois	Innocuité	Dépend de l'antibiotique utilisé et du terrain (malade)	
β-LACTAMES ET PENICILLINES NATURELLES			
Caractères généraux	Elément structural commun	Cycle azétidine à fonction β-lactame Le plus souvent porteur d'un groupe acylamino : β-lactamine	
	Activité antibactérienne	Spectre d'action variable Mécanisme d'action commun, au niveau de la paroi bactérienne Germe ne produisant pas de β-lactamases Antibiotiques les plus utilisés en raison de leur faible toxicité	
	Principaux groupes	B-lactamines : Pénicillines (Penicillium sp.) Céphalosporines (Cephalosporium sp.) Autres β-lactames Carbapénèmes, oxapénèmes Nocardines (Actinomycétales), monobactames (bactéries)	
Pénicillines	Structure		
	Biogenèse		
	Propriétés physicochimiques	Caractère acide	Sous forme acide : solubles dans les solvants organiques (apolaire) Sous forme de sels (Na, K) : solubles dans l' eau (polaire) Combinaison avec des amines : formes retard : benzathine à l'origine d'incompatibilités
Molécules		Fragiles en milieu acide ou alcalin Réagissent en présence de pénicillinase (= β-lactamase)	
		6-APA	Matière première pour obtention de pénicillines d'hémisynthèse
	Hydrolyse de la fonction amide par voie enzymatique	Amidase : E.Coli Amidase fixée sur colonne de sépharose Méthode chimique douce : 	

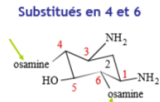
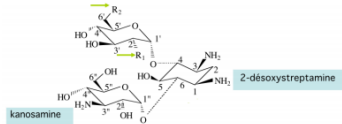
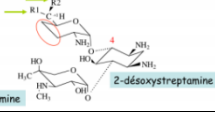
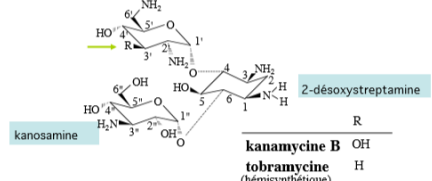
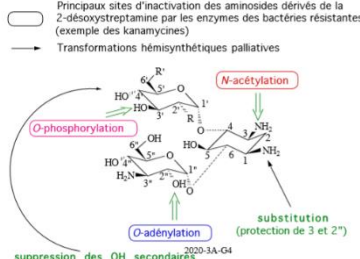
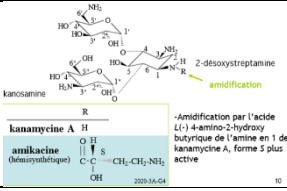
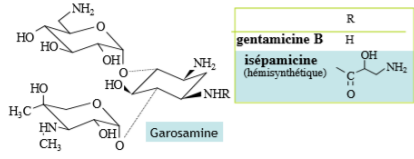
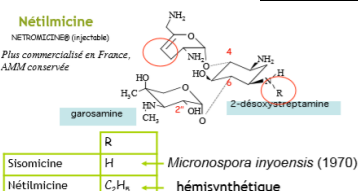
Pénicillines	Pénicillines naturelles : PG et PV	Souches productrices	Penicillium notatum, Penicillium chrysogenum var. chrysogenum Thom (Ascomycètes, Aspergillaceae) Moississures gris-bleuté se développant en milieu humide (pain, fruits...) Thalle cloisonné en filaments (mycélium) Multiplication surtout asexuée par des conidies portées par des conidiophores d'aspect caractéristiques («petit pinceau») Souches utilisées : mutants de P. chrysogenum.
		Conditions	Culture : organismes aérobies, apport d'air et agitation et source de carbone : Corn steep (CSL), AA Introduction de précurseurs : pénicilline G : + acide phénylacétique, pénicilline V : + acide phénoxyacétique, acide aminopénicillanique
		Méthodes	Préfermentation : multiplication de spores (2 étapes)  Fermentation proprement dite : élaboration de la pénicilline Composition du milieu - Corn steep liquor CSL - Adjuvants - Précurseurs : Noyau : (CYS, VAL) - Chaîne : ac phénylacétique ou ac phénoxyacétique Conditions de fermentation - pH voisin de 7 20°C - Aération (aérobie) - Contrôles : dosage pénicilline  Extraction et purification de la pénicilline  Choix rigoureux des conditions : - solvants organiques - pH acide - Température
		Contrôles	Très nombreux contrôles lors de la production de pénicilline : - Sur les matières premières - Sur les moûts en cours de fermentation - Sur les solutions en cours d'extraction - Sur le produit fini Nature des contrôles effectués - Contrôles physicochimiques : identité, pureté, dosage - Contrôles biologiques : stérilité, innocuité 
		Spectre d'action	Relativement étroit : sensibles aux bêta-lactamases Cocci GRAM+ (sauf staphylocoques producteurs de pénicillinasés) Bacilles GRAM + : aérobies et anaérobies Certains cocci GRAM - : gonocoque, méningocoque Pratiquement inactifs sur les GRAM - Tréponème de la syphilis
		Mécanisme d'action	Bactéricide par destruction de la paroi bactérienne, agissent sur les enzymes intervenant au niveau de la synthèse du peptidoglycane : PLP (Protéines Liant les Pénicillines, transpeptidases, carboxypeptidases, transglycosylases...) Les transpeptidases, responsables de réticulation des chaînes peptidiques, sont attaquées par les pénicillines. Analogie structurale avec le dipeptide D-alanyl-D-alanine (D-ala-D-ala). Chez les Gram - : les pénicillines ne traversent pas la paroi bactérienne Action au niveau du peptidoglycane (caractérisé par des chaînes de sucres aminés constituées d'une alternance de N-acétylglucosamine et acide N-acétylmuramique reliées à des chaînes peptidiques) Mécanisme d'action : réticulation, transpeptidation (libération de D-Ala) et liaison de D-Ala et du pentapeptide Gly5, bloque la formation des ponts interpeptidiques Fixation de la β-lactamine à la PLP (protéine de liaison des pénicillines) : arrêt de la synthèse du peptidoglycane (bactériostatique), arrêt de la synthèse de la paroi bactérienne, arrêt de la croissance bactérienne et mort bactérienne L'effet bactériostatique est donc suivi par un effet bactéricide produit par des autolyses du peptidoglycane produisant la destruction de la bactérie

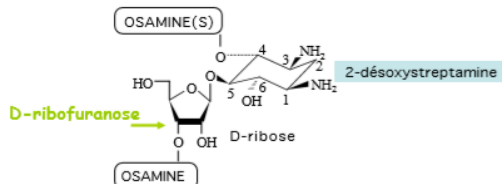
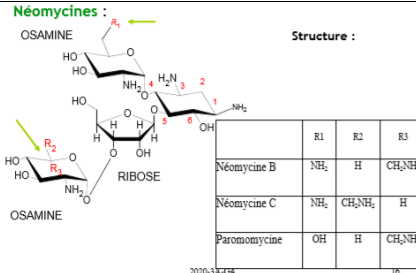
		Résistance	Naturelle : imperméabilité de la paroi (germes à GRAM-). L'absence de porine peut rendre le médicament inefficace car incapable d'atteindre le peptidoglycane. Acquis : par mutation mais surtout par transfert de plasmide Production d'enzymes inactivant l'antibiotique (β-lactamase) Absence de modification des protéines cibles Augmentation de la biosynthèse des PLP/affinité plus faible des PLP pour la pénicilline. Modification de l'activité des enzymes autolytiques supprimant l'effet bactéricide				
			Emplois	Indications thérapeutiques PG et PV	Antibiotiques de choix pour les infections à germes sensibles surtout pour les localisations suivantes : ORL, bronchopulmonaires, tissus mous (furuncles, anthrax, gangrènes) et infections à streptocoques (érysipèle, scarlatine, prophylaxie du RAA).		
				Formes et voies d'administration	Pénicilline G (benzylpénicilline)	Voie parentérale uniquement (IM, IV). Pas de voie orale car détruite par l'acidité gastrique Posologie variable selon les cas Elimination urinaire rapide : IM toutes les 2 ou 3h, perfusion veineuse PENICILLINE G PANPHARMA®	
					Pénicilline V (phénoxy méthypénicilline)	Administrable par voie orale : le caractère attracteur de la chaîne latérale (phénoxy méthyle) assure la stabilité face à l'acidité gastrique. ORACILLINE®	
					Sels de pénicillines	Les formes retard sont des sels de diverses amines Nombre limité d'administrations journalières	
		Contre-indications	Peu toxiques et bien tolérées Sujets sensibilisés ou allergiques : réactions cutanées plus ou moins retardées, réactions allergiques pouvant conduire à un choc anaphylactique				
Carbapénèmes	Origine et structure	Thiénamycine : Streptomyces cattleya Classe d'antibiotique caractérisée par un cycle azétidinone (β-lactame) fusionné à une pyrroline insaturée (présence d'une double liaison, absence de soufre) Isolée de Streptomyces catleya, la thiénamycine a retenu l'attention pour sa grande activité anti-bactérienne notamment sur Pseudomonas aeruginosa (bacille pyocyanique) et sa résistance aux β-lactamases. (1976) Chimiquement instable à l'état solide et en solution, des dérivés hémisynthétiques ont été préparés. Imipénème : dérivé hémisynthétique et synthétique La thiénamycine étant instable, la production de l'imipénème est effectuée par synthèse totale Stable vis-à-vis des β-lactamases, il existe cependant des carbapénémases Spectre d'activité élargi, pénètre plus facilement les GRAM- .					
	Activité et emplois de l'imipénème	Spectre + large dû à la présence du noyau oénème In vitro montre une activité antibactérienne supérieure à la thiénamycine Résiste au bêta-lactamases d'origine microbienne (configuration S (C6)) Actif sur Pseudomonas aeruginosa (chaîne latérale en 3) In vivo, une métabolisation excessive par le rein des mammifères est observée. Administrée en association avec la cilastatine (inhibiteur spécifique de cette enzyme rénale) TIENAM® : imipénème, associée à la cilastatine. Administré généralement par voie IM ou IV (imipénème détruit par l'acidité gastrique. Poudre pour solution pour perfusion : 1 à 2g/j répartis en 3 ou 4 fois) Indications : adulte et enfant de 1 an et plus. Infections nosocomiales Résistances observées chez Pseudomonas aeruginosa La fonction hépatique doit être étroitement surveillée pendant le traitement en raison du risque de toxicité hépatique (augmentation des transaminases, insuffisance hépatique ou hépatite fulminante). 					
	Autres carbapénèmes	Méropénème : assez stable, utilisé sans inhibiteur d'enzyme moins actif sur GRAM+ mais plus actif sur GRAM- aérobies et anaérobies. Actif sur Pseudomonas aeruginosa. Infections nosocomiales Ertapénème : antibiotique plus lipophile : administration 1 fois par jour (nourrisson à partir de 3 mois), moins actif sur les GRAM- et non indiqué sur ces germes. Utilisé sur des affections communautaires à GRAM+ aérobies et anaérobies. Doripénème : traitement des infections nosocomiales dues à des bactéries multirésistantes. Pneumonies nosocomiales, infections intra-abdominales compliquées, infections sévères des voies urinaires.					

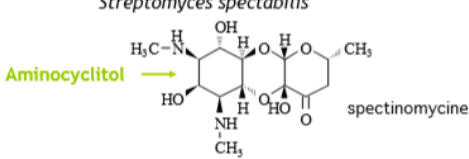


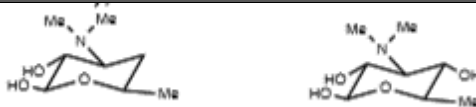
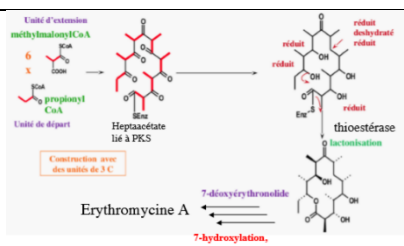
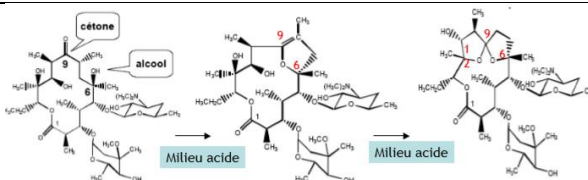
AMINOSIDES		
Généralités	Source	Actinomycétales : Streptomyces (-micine), Micromonospora (-micine)
	Extraction	Antibiotiques endocellulaires : lyse préalable du mycélium par acide
	Structure	Génines : aminocyclitol Oses : glucose, rhamnose... Hétérosides       Streptomine Streptidine 2-Désoxystreptomine Streptomycine Voie locale Voie parentérale
	Propriétés physicochimiques	Polarité : nombreuses fonctions amine et nombreuses fonctions hydroxyle → Molécules polaires et basiques Solubilité : Bases : +/- solubles dans l'eau et les solvants organiques Sels : très solubles dans l'eau, insolubles dans les alcools et solvants organiques → Résorption par voie orale nulle → Tous les aminosides injectables sont des sulfates Stabilité : stables en solution à température ambiante Activité : maximale 7,5 < pH < 8,5
	Spectre d'activité	Bactéricides Spectre large : bacille GRAM- et bacilles GRAM+ (aérobies) (Bacilles GRAM+ : corynebacterium, listeria ; Bacilles GRAM- : entérobactéries) Activité inconstante sur cocci : Cocci GRAM+ : bonne sur Staphylococcus aureus Cocci GRAM- : bonne sur Neisseria meningitidis et Neisseria gonorrhoeae Inactifs sur : les pneumocoques et Haemophilus influenzae, anaérobies, toxoplasme, Chlamydia, tréponème Certains actifs sur les mycobactéries (kanamycine et amikacine)
	Mécanisme d'action	Fixation sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien → Altération de la traduction des ARNm : protéines défectueuses et inhibition de la synthèse protéique Effet bactéricide rapide, lié au temps Effet post-antibiotique : 3-4h sur les staphylocoques, 2-7h sur les GRAM- Pénétration par transport actif à travers les pores de la membrane des bactéries (conséquence de la grande hydrophilie) : transport actif oxygène-dépendant
	Résistances	Extrachromosomiques (plasmides), production d'enzymes inactivantes
	Caractéristiques métaboliques et pharmacocinétique	Pas absorbé par voie orale : voie orale = voie locale → Voie parentérale Faible diffusion dans les tissus et les méninges → Voie intrarachidienne Elimination par voie rénale sous forme active
	Toxicité	Niveau rénal : néphrotoxicité importante Niveau cochléovestibulaire : ototoxicité (8ème paire de nerfs crâniens) à prédominance vestibulaire (troubles de l'équilibre) ou cochléaire (surdité irréversible et non appareillable) Contre-indiqué dans les cas de myasthénie : risque de blocage musculaire
	Emplois	En monothérapie : pyélonéphrite du sujet jeune (la seule indication) En association : β-lactamines, quinolones, vancomycine Traitement des infections à staphylocoques, à bacille GRAM-. Sensibles dans leurs manifestations urinaires, respiratoires, septicémies, endocardites Infections graves, infections nosocomiales
Dérivé de la streptomine : Streptomycine	Origine	Streptomyces griseus
	Structure	Streptidine + Streptobiosamine
	Production	Souches Mutants de Streptomyces griseus (1 à 3j/L) Espèces forment un mycélium végétatif et un mycélium aérien blanchâtre qui devient grisâtre (ouert jaunâtre) après sporulation
		Milieu et conditions Voisins des pénicillines Conditions strictes de stérilité et d'aération
		Extraction La streptomycine ne diffuse pas entièrement dans le milieu de culture. La streptomycine endocellulaire doit être libérée au préalable. Extraction Purification Précipitation moût de fermentation 1) + H₃PO₄ (lyse du mycélium) 2) filtration - neutralisation FILTRAT 1) colonne de résine éch. d'ions (cationique) 2) lavage (H₂O - méthanol) 3) élution (HCl/méthanol) ELUAT 1) neutralisation (NaOH/méthanol) 2) concentration SOLUTION CONCENTREE + CaCl₂/méthanol COMPLEXE CHLOROCALCIQUE DE STREPTOMYCINE 1) dissolution dans H₂O 2) + sulfate de triéthylamine SOLUTION DE SULFATE DE STREPTOMYCINE + méthanol SULFATE DE STREPTOMYCINE
	Activité biologique et emplois	Spectre Spectre large : indications réduites en raison de la toxicité, bacilles GRAM- Sulfate de streptomycine : Streptomycine Panpharma® Indications : certaines tuberculoses très bacillifères résistantes aux autres antituberculeux (toujours en association), brucellose, tularémie, peste
		Contre-indications Femme enceinte ou allaitante , allergie aux aminosides
		Précautions d'emploi Avant traitement, vérification : des fonctions rénales, de l'appareil cochléaire et vestibulaire Pendant et après traitement : surveillance audiométrique

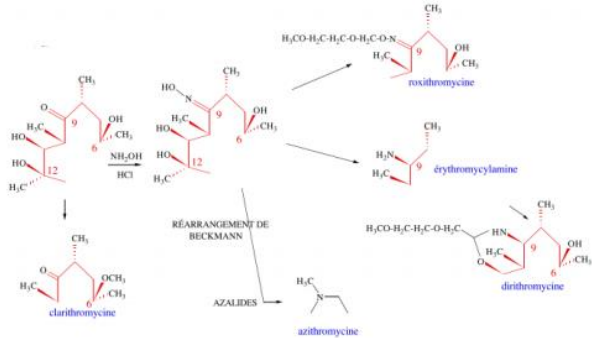
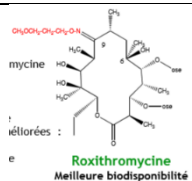
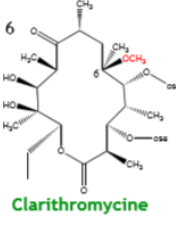
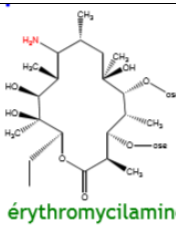
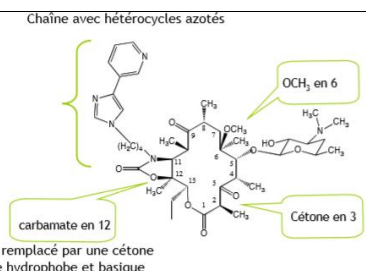
Dérivés de la 2-déoxystreptamine substitués entre 4 et 6

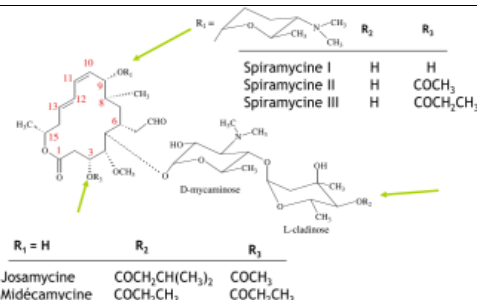
Caractéristiques communes	Administrables par voie générale Toxicité acceptable													
Kanamycines	Mélange de 3 composés (Kanamycine A, B et C) Streptomyces kanamycetus (1957)	 <table><tr><th></th><th>R₁</th><th>R₂</th></tr><tr><td>Kanamycine A</td><td>O H</td><td>NH₂</td></tr><tr><td>Kanamycine B</td><td>NH₂</td><td>NH₂</td></tr><tr><td>Kanamycine C</td><td>NH₂</td><td>O H</td></tr></table>		R ₁	R ₂	Kanamycine A	O H	NH ₂	Kanamycine B	NH ₂	NH ₂	Kanamycine C	NH ₂	O H
	R ₁	R ₂												
Kanamycine A	O H	NH ₂												
Kanamycine B	NH ₂	NH ₂												
Kanamycine C	NH ₂	O H												
	Activité biologique et emplois	Spectre voisin de la streptomycine (Bacille GRAM -) Toxicité relativement élevée dans ce groupe Emploi : sulfate de la kanamycine : voie parentérale (IM, plus rarement IV) Tuberculoses rénale ou pulmonaire dans le cas de résistance aux traitements classiques Certaines infections à bacilles GRAM- sensibles à la kanamycine Antibiotique de réserve												
Gentamicines	Micromonospora purpurea (1963, Weinstein) Micromonospora echinospora	 <table><tr><th></th><th>R₁</th><th>R₂</th></tr><tr><td>gentamicine C₁</td><td>NHCH₃</td><td>CH₃</td></tr><tr><td>gentamicine C_{1A}</td><td>NH₂</td><td>H</td></tr><tr><td>gentamicine C₂</td><td>NH₂</td><td>CH₃</td></tr></table>		R ₁	R ₂	gentamicine C ₁	NHCH ₃	CH ₃	gentamicine C _{1A}	NH ₂	H	gentamicine C ₂	NH ₂	CH ₃
	R ₁	R ₂												
gentamicine C ₁	NHCH ₃	CH ₃												
gentamicine C _{1A}	NH ₂	H												
gentamicine C ₂	NH ₂	CH ₃												
	Activité biologique et emplois	Spectre plus large : sur les bactéries aérobies à Gram – et Gram +, Colibacilles, <i>Pseudomonas aeruginas</i> (B. pyocyanique), <i>Proteus</i> Résistance croisée unidirectionnelle possible avec les autres aminosides. Les souches résistantes aux autres amiosides restent sensibles à la gentamicine (l'inverse n'est pas vrai) Infections déterminées et sévères Caractéristiques métabolique et pharmacocinétique : bonne diffusion tissulaire Toxicité exceptionnelle aux doses thérapeutiques, mais coefficient chimiothérapeutique fiable (environ 2) Emplois : sulfate de gentamicine Infections graves à bacilles Gram- et à taphylocoque doré (septicémie, infections urinaires graves). Synergie d'action avec les bêta-lactamines Voie parentérale : 3mg/kg/j en 2 ou 3 injections IM – adulte Voie orale : COLI GENTA AP-HP : (gélule) (+ colistine sulfate) antibiotique intestinal Collyre : en association avec des anti-inflammatoires : INDOBIOTIC® (+ indometacine)												
Tobramycine	Streptomyces tenebrarius													
	Activité biologique et emplois	Spectre voisin de la gentamicine, plus actif sur Serratia et Pseudomonas Emplois : Sulfate de tobramycine – Ph. Eur. : NEBCINE® (voies IM, IV) Solutions injectables pour infections sévères (rénales, urologiques, génitales, cardiaques (endocardites), méningées, cutanées...) Base : Collyre et poudre ophtalmologique : TOBREX® - Solution pour inhalations : TOBI® (unidose, 2 nébulisations/j) dans les infections pulmonaires chroniques dues à Pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose (patients – de 6 ans)												
Dérivés hémisynthétiques	Origine et but des recherches	Inactivations par les enzymes 												
Dérivés hémisynthétiques des kanamycines	Amikacine	La présence d'une chaîne amide de l'acide L-4-amino-2-hydroxybutyrique protège l'antibiotique de l'attaque en 3 par les acétylases Très peu de résistances Activité sur les staphylocoques, bacilles Gram- résistant aux autres aminosides Active sur le B.K. Conserve l'ototoxicité assez forte des kanamycines Amikacine sulfate : injectable réservé au milieu hospitalier Amikacine Liposomale : ARIKAYCE® (ATU) Suspension pour inhalation par nébulisateur 												
Dérivés hémisynthétiques de la gentamicine	Isépamicine (Isepalline®)	Utilisation hospitalière Germe Gram – Patients atteints de pneumopathie à Pseudomonas aeruginosa Bonne activité sur les entérobactéries et les staphylocoques Meilleure activité que l'amikacine sur les souches productrices d'acétyltransférase 												
	Nétilmicine (Nétromicine®)	Actif sur les bactéries Gram – (entérobactéries) et sur les staphylocoques Septicémie endocardites, infections rénales, urologiques et génitales (éliminée sous forme active par le rein) 												

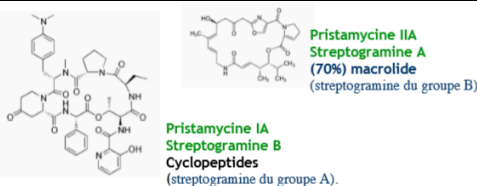
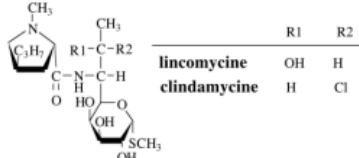
Dérivés de la 2-désoxystreptamine substitués en 4 et 5	Caractères généraux	Non administrables par voie générale Toxicité élevée : 8 ^{ème} paire des nerfs crâniens, ototoxicité et néphrotoxicité Utilisation : uniquement par voie locale																		
	Néomycine	Produites par Streptomyces fradiae. Neomycine B la plus active Sensibles : Quelques GRAM + aérobies : Staphylococcus meti-S, corynebacterium, listeria monocytogenes Nombreux GRAM – aérobies : E. Coli, Proteus, Kebsiela, Enterobacter, Salmonelle, serratia... Résistants : Streptomonas aeruginosa, Gram + et Gram – anaérobies Toxicité : très grande. Toxicité rénale, auditive, neuromusculaire Emplois : principalement sur les germes (–) sous forme de sulfate et en association : infections intestinales, infections vaginales, en soin post-opératoire de chirurgie ophtalmologique, en stomatologie, otite externe Néomycines sulfate : actifs sur les germes GRAM-, dans les infections intestinales, entérites diarrhées, pour désinfecter le tube digestif avant interventions chirurgicales (10j de traitement max)		 <table border="1"><thead><tr><th></th><th>R1</th><th>R2</th><th>R3</th></tr></thead><tbody><tr><td>Néomycine B</td><td>NH₂</td><td>H</td><td>CH₂NH₂</td></tr><tr><td>Néomycine C</td><td>NH₂</td><td>CH₂NH₂</td><td>H</td></tr><tr><td>Paromomycine</td><td>OH</td><td>H</td><td>CH₂NH₂</td></tr></tbody></table>		R1	R2	R3	Néomycine B	NH ₂	H	CH ₂ NH ₂	Néomycine C	NH ₂	CH ₂ NH ₂	H	Paromomycine	OH	H	CH ₂ NH ₂
		R1	R2	R3																
	Néomycine B	NH ₂	H	CH ₂ NH ₂																
	Néomycine C	NH ₂	CH ₂ NH ₂	H																
Paromomycine	OH	H	CH ₂ NH ₂																	
Framycétine	Néomycine B seule. Streptomyces fradiae (souche Decaris) Framycétine sulfate : Néomycine B seule, sulfate de framycétine (Ph. Eur.) uniquement en associations, indications identiques, usage local																			
Paromomycine	Produites par Streptomyces rimosus Spectre : très large étendue aux protozoaires pathogènes (amibes, lamblia..), toxique pour les helminthes (taenias, oxyures) Emplois : dans les infections intestinales (bactériennes, amibes, lamblia..), usage hospitalier (traitement de la cryptosporidiose (ATU)) Voie orale : solution buvable ou des gélules (HUMATIN®)																			
Formes	Ophtalmiques	(Sulfate, solution) : collyres ou pommade ophtalique Framycétine : FRAKIDEX® (dexaméthasone) Néomycine : ATEBEMYXINE® CEBEMYXINE® MAXIDROL® (en association avec dexaméthasone, Polymyxine B) CIDERMEX®																		
	Auriculaires	(Sulfate, solution) Framycétine : FRAMYXONE® (dexaméthasone, polymyxine B) Néomycine : ANTIBIO SYNALAR® (flyocinolone, polymyxine B), PANOTILE® (fludrocortisone, polymyxine, lidocaïne)																		
	Vaginales	(Sulfate) Néomycine : capsule vaginale POLYGYNAX® POLYGYNAX VIRGO® (polymyxine, nystatine), comprimé vaginal TERGYNAN® (métronidazole)																		
	Dentaires	(Sulfate) Framycétine : pâte à usage dentaire CORTEXAN FRAMYCETINE® SEPTOMIXINE® (hydrocortisone) Néomycine : bâton dentaire ENZYMICINE® (hydrocortisone, benzocaïne)																		

Antibiotiques apparentés aux aminosides	Activité spécifique sur le gonocoque Traitement « minute » de la blennorragie gonococcique Voie intramusculaire profonde : 2 à 4g/j, 1 injection ou 2 injections simultanées sur 2 sites différents, dans les cas rebelles TROBICINE® Plus commercialisé en France, AMM conservée	

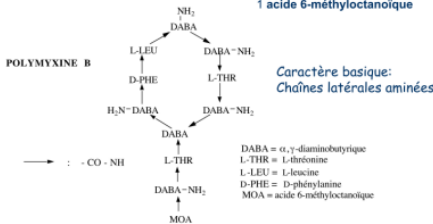
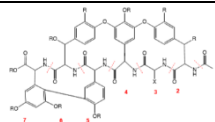
Généralités		MACROLIDES		
				
Origine : issus d'actinomycétales, essentiellement <i>Streptomyces</i> Spectre d'action : voisin de la PG : Cocci G+, étendu à quelques bacilles G-, grand intérêt contre les infections à staphylocoques Hétérosides : Aglycone : lactone macrocyclique (12 à 18 atomes) macrolide Oses : 2 à 3 unités osidiques fixées à 1 ou 2 alcools de la génine macrocyclique de type : osamine (D-désosamine ou D-mycaminose), sucres neutres substitués				
Macrolides à cycle à 14/15/16 atomes	Caractères généraux	Caractères chimiques	Bases faibles : peu solubles dans l'eau, activité optimale à pH alcalin Antibiotiques exocellulaires Très forte amertume	
		Activité biologique	Spectre d'activité	Relativement étroit et limité aux : Bactéries GRAM+ (cocci et bacilles) résistants aux pénicillines et aux cyclines, pneumocoque, gonocoque, certains staphylocoques Quelques bactéries GRAM- : <i>Neisseria</i> spp, <i>Bordetella</i> (coqueluche), <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia</i> spp. Mycoplasmes, mycobactéries Marchent mal sur <i>Haemophilus influenzae</i>
	Mécanisme d'action		Blocage des synthèses protéiques ribosomiques bactériennes , inhibition des enzymes de translocation au niveau de la sous-unité 50S des ribosomes bactériens → activité bactériostatique	
	Résistances		Chromosomique : rapide et croisée avec les autres antibiotiques du groupe Extrachromosomique : non croisée Perte de perméabilité de la membrane bactérienne et méthylation des ARN ribosomiaux	
	Caractéristiques métaboliques et pharmacocinétiques		Absorption digestive : assez rapide et plus ou moins complète selon les composés (intérêt de certains dérivés d'hémisynthèse) Bonne diffusion dans le tissu osseux et sécrétions bronchiques Inactivation métabolique moyenne (40 à 50% de l'antibiotique), essentiellement du niveau du foie Oxydation par le cytochrome P450 : interactions médicamenteuses Liaison aux protéines plasmatiques : interactions médicamenteuses Élimination par voie biliaire Demi-vie généralement brève, plusieurs prises/jour (dérivés d'hémisynthèse)	
	Interactions médicamenteuses		Fixation au cytochrome P450 de certains macrolides pour former des complexes inactifs pour former des complexes inactifs. Fixation par la désosamine après déméthylation Capacité variable en fonction de l'hydrophobie de l'accessibilité de l'amine du sucre. Nombreuses incompatibilités médicamenteuses par allongement de la demi-vie de certains médicaments en cas de co-administration Surtout vrai avec les macrolides à 14 atomes comme l'érythromycine Les macrolides à 16 atomes ne forment pas de complexes avec le cytochrome P450	
	Toxicité		Très faible. Bonne tolérance. Rares incidents digestifs et quelques réactions allergiques	
	Indications majeures		Infections ORL et bronchopulmonaires Infections survenant au cours de la grossesse Antibiotiques très utilisés en raison de leur activité par voie orale, leur faible toxicité, leur bonne tolérance	
	Macrolides à cycle à 14/15 atomes		Erythromycine (Composé naturel)	Structure
		Origine		<i>Streptomyces erythreus</i> (Philippines)
Biogenèse		Voie des acétate-polymalonates Enzyme de type PKS : polyketide synthase 		
Propriétés physico-chimiques		Base très amère (lactone) Inactivée ou partiellement inactivée en milieu acide par acétalisations Formation possible de monoesters de l'hydroxyle en 2 de l'osamine 		
Activité biologique et emplois		Voie locale en usage externe : Base seule : usage externe (Eryfluid®, Erythrogel®...) Voie orale : Base dihydratée : microgranules à enrobage gastrorésistant, prises éloignées des repas (évitent l'inactivation, 2 prises par jour) (Egery®) Esters d'érythromycine : sur l'OH en 2 de l'osamine Ethylsuccinate – Ph.Eur. (ERYS® ERYTHROCINE®, association : PEDIAZOLE®) Propionate – Ph.fr. (ERY 500®) Voie parentérale : plus rare → Esters d'érythromycine : sur l'OH en 2 de l'osamine Lactobionate – Ph. Eur. (voie IV : ERYTHROCINE®) perfusion lente		

			Assez bonne tolérance : réactions allergiques possibles, irritation du tube digestif et stimulation du péristaltisme de l'estomac (motilines) Contre-indication : insuffisance hépatique, allergie à l'érythromycine Incompatibilités médicamenteuses : Possède la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, associations contre-indiquées par risque de surdosage Associations contre-indiquées (médicament à marge thérapeutique étroite) : dérivés de l'ergot, colchicine, immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus), statines, antivitaminas K... Inconvénients de l'érythromycine A : Demi-vie courte donc nécessité d'administrations répétées Instabilité en milieu acide donc biodisponibilité par voie orale inconstante Obtention de nouveaux dérivés par hémisynthèse : Correction de l'instabilité en bloquant la réaction possible entre la cétone en 9 et les OH en 6 et 12 Correction de la demi-vie courte en ajoutant une fonction amine ionisable dans la molécule
			
	Roxithromycine	Obtenue en 2 étapes à partir de l'érythromycine Intérêt : blocage de la fonction cétonique en 9 Beaucoup plus grande stabilité chimique Caractéristiques pharmacocinétiques améliorées : absorption rapide, concentration sérique plus élevée, demi-vie augmentée Spectre d'activité et indications identiques à celles de l'érythromycine Posologie : 2 comprimés à 150 mg/jour	
	Clarithromycine	Ether méthylique en 6 Intérêt : Amélioration des caractéristiques pharmacocinétiques Comparable à la roxithromycine et spécifique sur Mycobacterium avium (patients atteints du SIDA) et Legionella pneumophila et Helicobacter pylori Propriétés et emplois : Indications identiques à celles de l'érythromycine et spécifiques Posologie : posologies plus faibles que celles de l'érythromycine A ; sous forme de base : per os (Zeclar®) : 500 mg à 1000mg/j en 2 prises ou formes à libération modifiée (Monozeclar®) : 500mg en une prise Angines à streptocoques A, sinusites aiguës, bronchites aiguës Alternative à la pénicilline si allergie car nombreuses interactions médicamenteuses	
	Dirithromycine	Amination réductrice → érythromycylamine, administrée sous forme de prodrogue (9-N, 11-O-acétaldéhyde) Intérêts : Faiblement ionisé, très lipophile : absorption intestinale rapide et hydrolyse rapide libérant l'érythromycylamine Présence d'un deuxième azote protonable, accumulation dans les compartiments cellulaires acides (lysosomes), demi-vie longue de 44h Absorption augmentée par la prise d'aliments Interactions médicamenteuses plus rares Propriétés et emplois : affections bronchiques et pneumopathies. Posologie : 1 prise de 500mg/j	
	Azithromycine	Réduction de la cétone en 9 et réarrangement conduisant à un N-méthyle intracyclique Structure à 15 atomes : groupe des azalides Intérêt : Absorption intestinale rapide Lipophile : bonne diffusion Présence d'un deuxième azote protonable, accumulation dans les compartiments cellulaires acides (lysosomes) et demi-vie longue (44h) Bonne activité sur Haemophilus influenzae Actif contre Chlamydia sp Propriétés et emplois : Infections respiratoires, infections génito-urinaires à Chlamydia Posologie : 1 prise de 500mg à J1, 250mg de J2 à J5	
	Télithromycine	Intérêt : Pour répondre à l'émergence de résistance de pneumocoque, à l'érythromycine Accumulation tissulaire importante Métabolisé par le foie Propriétés et emplois : bonne activité sur Streptococcus pneumoniae, infections respiratoires, infections pulmonaires, pneumonies communautaires et infections dues à des souches résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides Posologie : Pneumonies communautaires (+12 ans) : 800mg/j pendant 7 à 10j (Ketek®)	

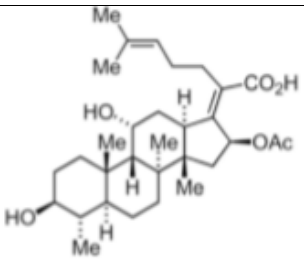
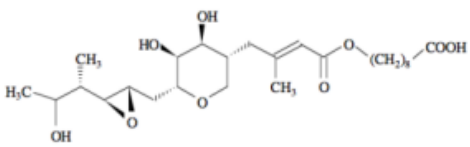
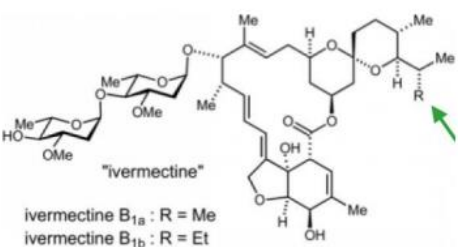
Macrolides à cycle à 16 atomes	Structure générale	 <table><tr><td>Spiramycine I</td><td>H</td><td>H</td></tr><tr><td>Spiramycine II</td><td>H</td><td>COCH₃</td></tr><tr><td>Spiramycine III</td><td>H</td><td>COCH₂CH₃</td></tr><tr><td>Josamycine</td><td>R₁ = H</td><td>R₂</td></tr><tr><td>Midécamycine</td><td></td><td>R₃</td></tr></table>		Spiramycine I	H	H	Spiramycine II	H	COCH ₃	Spiramycine III	H	COCH ₂ CH ₃	Josamycine	R ₁ = H	R ₂	Midécamycine		R ₃
		Spiramycine I	H	H														
		Spiramycine II	H	COCH ₃														
	Spiramycine III	H	COCH ₂ CH ₃															
	Josamycine	R ₁ = H	R ₂															
	Midécamycine		R ₃															
	Josamycine	Origine	<i>Streptomyces narbonensis</i> var. <i>Josamyceticus</i>															
		Structure	Génine : lactone macrocyclique à 16 atomes, fonction alcool en C10 et un alcool estérifié en C3 Partie osidique : disaccharide fixé sur l'OH en 5 de la génine, constitué d'un D-mycaminose et d'un cladinose dont l'OH en 4 est estérifié par l'acide isovalérique															
		Propriétés biologiques et emplois	Spectre antibactérien et emplois identiques à ceux des macrolides précédents – Moins d'interactions Indications : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, exacerbations des bronchites chroniques, pneumonies communautaires, infections cutanées bénignes, stomatologiques, génitales non gonococciques et chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines Posologie : voie orale : comprimés et granulés pour suspension buvable1 à 2g/j – Josacine®															
	Midécamycine	Origine	<i>Streptomyces mycarofaciens</i>															
Structure		Structure proche de la josamycine Deux fonctions ester propionique fixées en 3 sur la génine et en 4 sur le L-cladinose																
Propriétés biologiques et emplois		Identiques à la josamycine Voie orale : sous forme de diacétate Mosyl® plus commercialisé en France depuis 2018, AMM conservée																
Spiramycine	Origine	<i>Streptomyces ambofaciens</i>																
	Structure	Génine : Lactone macrocyclique à 16 atomes avec fonction alcool en 3 estérifiée ou non Partie osidique : disaccharide sur l'OH en 5, un D-mycaminose et un L-cladinose + osamine sur l'OH en 9																
	Propriétés biologiques et emplois	Identiques à la josamycine Forte concentration dans la glande mammaire et les gencives : abcès du sein, stomatologie Toxoplasmose de la femme enceinte Voie orale : ROVAMYCINE® + génériques Injectable : ROVAMYCINE® (usage hospitalier)																
Macrolides à cycle à 18 atomes	Fidaxomycine	Origine	<i>Dactylosporangium aurantiacum</i> subsp <i>Hamdenensis</i> (Actinomycétale)															
		Structure	Génine : Lactone macrocyclique insaturée à 18 atomes ayant 2 fonctions alcool glycosylées Partie osidique : 2 rhamnoses modifiées dont l'un porte un dérivé benzoïque dichloré (acide homo-orsellinique dichloré)															
		Biogenèse	Formation du cycle avant la fixation des sucres par le complexe enzymatique polycétide synthase (PKS)															
		Caractéristiques physico-chimiques	Fidaxomycine très peu absorbée par voie digestive															
		Mécanisme d'action	Activité bactéricide par inhibition de l'ARN polymérase bactérienne															
		Spectre d'activité	Étroit : bactéries à GRAM + aérobies et anaérobies , notamment les Clostridium, tout en épargnant la flore normale de l'intestin. Puissante activité in vitro vis-à-vis de Mycobacterium tuberculosis, y compris certaines souches multirésistantes															
	Emplois	Prescription hospitalière : DIFICLIR® Voie orale : pour son action localisée au tube digestif Emploi exclusivement dans le traitement des infections intestinales dues à Clostridium difficile, souvent d'origine nosocomiale																

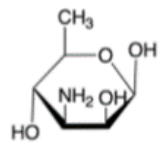
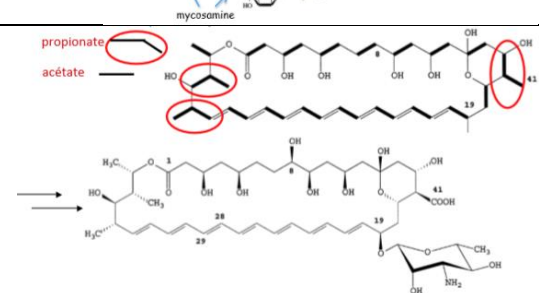
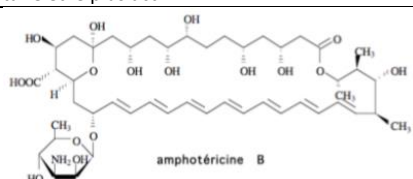
SYNERGISTINES ET LINCOSANIDES														
Généralités	Macrolides 14/15/16 atomes, Synergistines et Lincosamides → 3 groupes d'antibiotiques chimiquement très différents qui ont comme points communs : Origines : issus d' actinomycétales , essentiellement de Streptomyces Spectre d'action : voisin de la pénicilline G : cocci GRAM + et GRAM -, étendu à quelques bacilles GRAM- et présentent un grand intérêt contre les infections à staphylocoques Caractéristiques pharmacocinétiques : voie orale et bonne diffusion dans certains tissus (tissu osseux...) et certaines sécrétions (bronchiques...)													
Synergistines (Streptogramines)	Caractères généraux	Structure	Mélange de deux facteurs agissant en synergie : Facteur A (ou M) : peptolide cyclique polyinsaturé Facteur B (ou S) : hexadésipeptidide cyclique (6 CONH, liaisons peptidiques + liaison ester) Fonctions amides et au moins une fonction lactone Les antibiotiques de ce groupe varient par : La structure chimique exacte de chacun des deux facteurs Proportion des 2 facteurs (2x plus de A que de B) (A : 70% ; B : 30%)											
			Propriétés biologiques et emplois	Spectre d'activité	Spectre voisin de celui des macrolides : GRAM + Chaque facteur présente une activité modérée, association des 2 facteurs A + B : activité bactéricide à faible dose = synergie									
		Mécanisme d'action		Sous-unité 50S du ribosome Facteur A empêche la translocation au niveau du ribosome Facteur B inhibe la synthèse des ARN bactériens										
		Résistances		Très rares. Pas de résistance croisée avec les macrolides (14, 15 ou 16 atomes)										
		Caractéristiques métaboliques		Idem que les macrolides										
		Toxicité, effets secondaires		Bonne tolérance Incidents digestifs ou allergiques										
		Pristinamycine (PYOSTACINE®)	Origine	Streptomyces pristinae spiralis										
	Structure		 Pristinamycine IA Streptogramine B Cyclopeptides (streptogramine du groupe A). Pristinamycine IIA Streptogramine A (70%) macrolide (streptogramine du groupe B)											
	Propriétés physico-chimiques		Composés apolaires → Extraction par un solvant apolaire/organique											
	Spectre d'activité		Assez large, proche des macrolides Antistaphylococcique et antigonococcique. Bonne tolérance. Peu d'interactions médicamenteuses											
	Contre-indications		Avec colchicine : augmente les effets indésirables avec des conséquences pouvant être fatales											
	Effets secondaires		Troubles de la peau parfois graves, réactions allergiques, (œdème de Quincke, choc anaphylactique), limitent les emplois											
		Emplois	Voie orale : traitement chez l'adulte et l'enfant Sinusites maxillaires aiguës Exacerbations aiguës de bronchites chroniques Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée Infections de la peau et des tissus mous											
Lincosanides	Caractéristiques	Source	Nature glycosidique Lincomycie : Streptomyces lincolnensis Clindamycine : obtenue par hémisynthèse à partir de la lincomycine											
		Structure	Osamine en C8 sous forme pyranose Hémithioacétal méthylique Proline substituée en 4 par un propyle  <table><tr><td></td><td>R1</td><td>R2</td></tr><tr><td>lincomycine</td><td>OH</td><td>H</td></tr><tr><td>clindamycine</td><td>H</td><td>Cl</td></tr></table>				R1	R2	lincomycine	OH	H	clindamycine	H	Cl
			R1	R2										
		lincomycine	OH	H										
		clindamycine	H	Cl										
		Activité biologique et emplois	Posologies	Lincomycine	Streptocoques et staphylocoques Voie orale (gélules), 2g/j en 4 prises Voie IV, 1, 2g/j en perfusion lente									
	Clindamycine			+ large, affections anaérobies intestinales ou générales, cocci GRAM – (gonocoques) Voie orale (gélules), 1 à 2g/j en 4 prises Voie IM et IV Voie locale (acné) Dalacine® Topic										
Voie orale	Chlorhydrate de lincomycine : LINCOCINE® Chlorhydrate de clindamycine : DALACINE®													
Voie parentérale	Chlorhydrate de lincomycine : LINCOCINE® Phosphate de clindamycine : DALACINE® Clindamycine : + large, affections anaérobies intestinales													

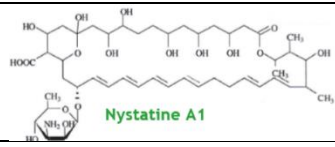
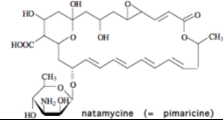
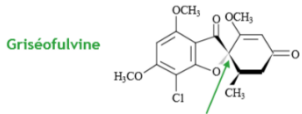
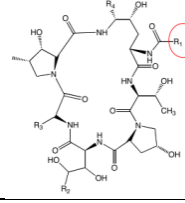
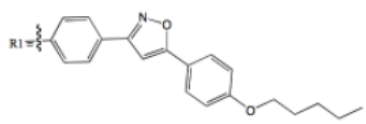
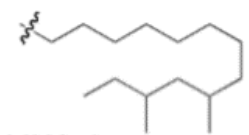
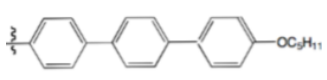
POLYPEPTIDES, GLYCOPEPTIDES, LIPOPEPTIDES

Polypeptides	Caractères généraux	Produits par des bactéries du genre Bacillus Structure polypeptidique cyclique Activités sur GRAM – au niveau de la membrane cytoplasmique Bactéricide Peu de résistance Non absorbés par voie orale, mauvaise diffusion tissulaire. Toxicité rénale et nerveuse limitant l’administration par voie générale			
	Polymyxine B	Origine	Bacillus polymyxa : largement répandu dans le sol et dans l’air En culture, production d’un mélange de substances antibiotiques voisines : Polymyxine B, la moins toxique du groupe		
		Structure	10 acides aminés 1 acide 6-méthylactanoïque 		
		Propriétés physico-chimiques	Chaînes latérales aminées : caractère basique Sels solubles dans l’eau Caractère cationique à pH physiologique limitant leur absorption par voie orale		
		Activité biologique	Spectre	Limité à certains bacilles : bacilles GRAM-, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , entérobactéries	
			Mécanisme d’action	Agent tensioactif Fixation sur les sites anioniques de la membrane : groupes phosphates des phospholipides Désorganisation de la structure lipoprotéique de la membrane (augmentation de la perméabilité, fuite des constituants intracellulaires), action bactéricide.	
			Toxicité	En raison de la similitude entre les membranes des cellules bactériennes et celles des eucaryotes	
	Résistance		Très rare et lent à s’établir, croisée avec les autres ATB du groupe		
	Caractéristiques biologiques et pharmacocinétiques	Toxicité	Pas absorbée par voie digestive Injection IM : taux plasmatiques max atteints en 2h Diffusion moyenne Elimination lente par voie rénale sous forme active		
			Effets secondaires liés à la voie d’administration : Orale : vomissements IM : douleur au point d’injection Locale : réactions allergiques Intrarachidienne : réaction méningée Doses trop fortes : accidents majeurs Toxicité nerveuse (IIème paire de nerfs crâniens) : paresthésies, diplopie, fatigue, aréflexie Toxicité rénale : tubulonéphrite réversible à l’arrêt du traitement, sinon insuffisance rénale grave : anurie		
Emplois : sulfate de polymyxine B	Infections à GRAM- , limités en raison de la toxicité par voie générale Uniquement des formes orales locales commercialisées : gouttes, collyres, pommades ophtalmiques, solution pour instillation nasale, pommades, capsules vaginales en association avec aminosides (Néomycines, Framycétine...) Voie auriculaire : otite externe : ANTIBIO SYNALAR® (néomycine, fluocinolone), AURICULARIUM® (oxytétracycline, dexaméthasone, nystatine), FRAMYXONE® (dexaméthasone, framycétine), POLYDEXA® Voie ophtalmique : infections oculaires à germes sensibles : en association (néomycine) ATEBEMYXINE®, CEBEMYXINE® Voie vaginale : vaginite infectieuse : POLYGYNAX®, POLYGYNAX VIRGO® (néomycine, nystatine)				
Colistine (Polymyxine E)	Origine	<i>Bacillus colistinus</i>			
	Activité biologique	Spectre	La plupart des bacilles GRAM – (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Entérobactéries)		
		Résistances	Acquises, très rares		
		Absorption	Très faible digestive		
	Toxicité	Incidents liés à la voie d’administration Accidents majeurs : nerveux et rénaux			
	Emplois : sulfate, méthanesulfate sodique	Voie parentérale (IV perfusion lente) Voie intrarachidienne : méthanesulfonate sodique (COLIMYCINE® inj.), infections sévères à GRAM- chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées Voie orale : sulfate (COLI GENTA) antibactérien intestinal (association avec gentamicine), décontamination du tube digestif Méthanesulfonate sodique – poudre pour inhalation par nébuliseur : infection pulmonaire chronique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez le patient de mucoviscidose (TADIM®)			
Préparations hospitalières (sulfate)		Préparations décontaminantes pour le tube digestif, gélules En association avec tobramycine, vancomycine, gentamicine, sans AMM Décontamination du tube digestif, prévention des infections dans des situations immunitaire (gélules radiostérilisées)			
GLYCOPEPTIDES	Structure générale	Groupe chimique homogène Squelette heptapeptidique : liaisons peptidiques + éther-oxyde d’aryle Différenciés par les sucres : nature, nombre, sites de fixation Vancomycine et Teicoplanine, produits par des actinomycétales 			
	Vancomycine	Origine	Produite par <i>Streptomyces orientalis</i> PM élevé		
		Activité antibactérienne	Spectre d’action	GRAM+ aérobies et anaérobies, staphylocoques, streptocoques et entérocoques Pas de pénétration chez les GRAM-	
			Mécanisme d’action	Fixation sur la paroi glycopeptidique des microorganismes en formant des complexes avec les résidus D-Ala-D-Ala- du peptidoglycane Résistance en augmentation (entérocoques 25-30% aux USA, 1 à 2% en France)	
			Pharmacocinétique	Bien distribuée dans les tissus, éliminée sous forme active par le rein Demi-vie courte : 6h	

GLYCOPEPTIDES	Vancomycine	Administration	Voie IV exclusive (perfusion) Voie orale : entérocolites, staphyloccies Pas d'administration par voie IM ou SC : risque de nécrose locale	
		Emplois	Chlorhydrate de vancomycine, usage hospitalier Infections sévères à germes sensibles Colites aiguës pseudomembraneuses à Clostridium difficile Décontamination bactérienne du tube digestif chez les agranulocytaires (neutropénies extrême)	
		Toxicité	Néphrotoxicité et ototoxicité, réactions immunoallergiques Toxicité auditive dose-dépendante Surveillance pendant le traitement	
	Teiconplanine (TATGOCID®)	Origine	Actinoplanes teichomyceticus Mélange de plusieurs glycopeptides de structures voisines	
		Activité antibactérienne	Identique à la vancomycine Spectre et mécanisme d'action : identiques à la vancomycine	
Pharmacocinétique		Voisine de la vancomycine mais plus lipophile, bonne pénétration intracellulaire, forte liaison aux protéines plasmatiques et demi-vie plus longue (60 à 100h)		
Emplois		Usage hospitalier Administration : voie parentérale : IV (perfusion ou injection lente), voie IM Avantages par rapport à la vancomycine : utilisation simplifiée, tolérance améliorée Infections sérieuses à GRAM+ sur germes multirésistants Alternative à la vancomycine dans le traitement de l'endocardite, des accès fébriles en cas de leucémie aiguë		
Lipoglycoprotéines	Caractères généraux	Les antibiotiques glycopeptidiques agissent en se liant au précurseur lipidique lié à la membrane du peptidoglycane Résistances acquises due notamment à une perte d'affinité pour la cible Profils pharmacocinétiques et affinité sur les cibles supérieures : traitement efficace de l'infection résistante à la vancomycine		
	Dalbavancine	Structure	Dérivé d'hémisynthèse de A40926, produit à partir de Nonomuraea gerenzanensis (ex : Actinomadura sp., actinobactérie) Modifications fonctionnelles : chaîne lipophile fixée sur l'osamine apporte une bonne activité contre les bactéries résistantes La 3-(diméthylamino)-1-propylamine augmente la puissance contre les staphylocoques (flèche bleue)	
		Activité antibactérienne	Bactéricide Identique à la vancomycine – GRAM +	
		Emplois	Usage hospitalier XYDALBA® - Voie intraveineuse : infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte	
	Oritavancine	Structure	Dérivé d'hémisynthèse de la chloroémémomycine (1988) produit à partir de l'Amicoplanopsis orientalis Modifications fonctionnelles : chaîne alkyle (pas acyle) fixée sur l'osamine apporte une activité impressionnante contre les bactéries résistantes. Agit par plusieurs modes d'action	
		Activité antibactérienne	Bactéricide Identique à la vancomycine : Gram+, Staphylocoques résistant à la méticillines et à la vancomycine, Entérocoques, Streptocoques Demi-vie longue : 10j	
		Emplois	Usage hospitalier (AMM – ORBACTIV®) Voie intraveineuse : infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte. (Dose unique)	
Lipopeptidiques	Daptomycine (CUBICIN®)	Origine	Streptomyces roseosporus	
		Structure	Lipopeptide cyclique	
		Mécanisme d'action	Complexation des carboxylates avec les ions Ca2+ : liaison aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire entraînant une dépolarisation et une inhibition de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN Actif uniquement sur les bactéries à GRAM+ (Staphylocoques, Streptocoques) : Staphylococcus aureus et entérocoques résistants à la vancomycine Naturellement résistante sur les GRAM –	
		Emplois	Usage hospitalier. Pour les infections documentées en l'absence d'alternatives thérapeutiques en monothérapie ou associé à d'autres thrapeutiques. Voie IV seule dans les infections cutanées, les infections des tissus mous et les endocardites infectieuses	
		Toxicité	Neuromusculaire (neuropathie périphériques, myopathies, rhabdomyolyse). Risque de colite pseudomembraneuse	

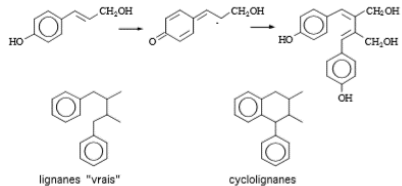
ANTIBIOTIQUES DIVERS		
Par des champignons : Acide fusidique	Production	<i>Fusidium coccineum</i>
	Structure	Triterpénique tétracyclique – utilisation du sel de Na+  Acide fusidique
	Spectre antibactérien	GRAM+, aérobies et anaérobies , Clostridium difficile, et staphylococcies
	Emploi	Traitement des staphylocoques osseuses, articulaires, cutanées
	Voies d'administration	Voie orale (faible toxicité) et injectable Fucidine® posologie usuelle : 1 à 1,5 g/j (adulte) Voie locale : pommade, gel ophtalmique (FUCITHALMIC®)
Par des bactéries : Mupirocine	Production	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
	Structure	
	Mécanisme d'action	Inhibiteur de la synthèse des protéines par liaison irréversible et spécifique avec l'isoleucyl-t-RNA synthétase. Pas de résistance croisée avec les autres familles d'antibiotiques
	Spectre antibactérien	Staphylococcus aureus, Streptocoque A
Antiparasitaires : Ivermectine	Emploi	En usage local pour le traitement des impétigos et dermatoses impétiginisées. Base : MUPIDERM® 2% poudre, sel calcique : BACTROBAN®, pommade nasale
	Structure	Macrocycle lactonique constitué par un mélange de 22, 23-dihydrovermectine B1a (>80%) et 22,23-dihydrovermectine B,b (<20%) : dérivés hémisynthétiques des avermectines B1, extraites de souches mutantes de Streptomyces avermitilis. Avermectine B,a : R = CH2CH3 Avermectine B,b : R = CH3 Hémisynthèse : obtention par hydrogénation catalytique de la double liaison 22-23 des avermectines B1  ivermectine B1a : R = Me ivermectine B1b : R = Et
	Spectre d'action	Nématodes et Arthropodes
	Mécanisme d'action	Fixation sur les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés (paralysie neuromusculaire entraînant la mort des parasites)
	Emplois	Voie orale : dose orale unique renouvelée tous les 6 mois : Traitement des microfilariémies à Wuchereria bancrofti : 150-200µg/kg Traitement des onchocercoses à Onchocerca volvulus Traitement des strongyloïdoses (anguilluloses) gastro-intestinales : 200µg/kg Voie IV ou sous-cutanée : Traitement des onchocercoses, des strongyloïdes (ATU) IVOMEC PORCIN® Voie locale : traitement topique des lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte

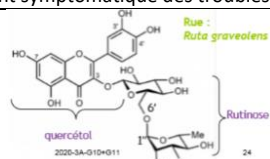
ANTIFONGIQUES D'ORIGINE NATURELLE			
Caractères généraux	Structure	Macrolides à propriétés antifongiques O-hétérosides : Macrolides polyéniques de 26 à 38 atomes (au moins 4 jusqu'à 7 doubles liaisons conjuguées), liés à une osamine particulière, la mycosamine.	
	Spectre d'action	Purement antifongique plus ou moins large	
	Mécanisme d'action	Au niveau de la membrane cytoplasmique	
	Résistances	Pratiquement inexistantes	
	Absorption	Mauvaise absorption digestive	
	Toxicité	Elevée par voie parentérale, faible par voie orale	
	Emplois	Traitement général ou local des mycoses	
Structure générale	Macrolides polyéniques de 26 à 38 atomes (au moins 4 et jusqu'à 7 doubles liaisons conjuguées) Amphotéricine : 7 doubles liaisons conjuguées. Cycle pyrane sous forme d'hémiacétal Natamycine (primaricine) : 4 doubles liaisons conjuguées. Cycle pyrane sous forme d'hémiacétal Nystatine : 4 doubles liaisons conjuguées + 2. Cycle pyrane sous forme d'hémiacétal		
Origine biogénétique	Voie des acétates	Après cyclisation et formation de l'hémiacétal, la macrolactone est hydroxylée en C8, l'hydroxyle en C19 est mycosaminylé et le groupe méthyle en C41 dérivé du propionate est oxydé pour former le groupe carboxyle exocyclique.	
	Spectre d'action	Purement antifongique plus ou moins large Actifs : levures (candida), champignons filamenteux (aspergillus), dermatophytes Inactifs : bactéries et virus	
Activité biologique	Mécanisme d'action	Au niveau de la membrane cytoplasmique Affinité pour l'ergostérol de la membrane cellulaire de champignons sensibles la rendant perméable et provoquant sa lyse membranaire : fuite du contenu cellulaire de la cellule fongique conduisant à la mort cellulaire Fongistatique et fongicide à concentration élevée	
	Résistances	Pratiquement inexistantes contrairement aux antifongiques de synthèse	
	Caractéristiques métaboliques	Voie orale : mauvaise absorption digestive donc traitement des candidoses intestinales. Utilisation surtout par voie locale Voie parentérale : pour infections fongiques systémiques mettant en jeu le pronostic vital (réservée en milieu hospitalier)	
	Toxicité	Faible par voie orale, importante par voie parentérale	
	Emplois	Traitement des mycoses viscérales ou généralisées Prendre des mesures destinées à renforcer les défenses immunologiques : repos, alimentation adéquate, suppression du foyer d'ensemencement Eviter l'utilisation concomitante d'antibiotiques antibactériens, de corticoïdes, d'anticancéreux.	
	Origine	Streptomyces nodosus (culture en cascade aérobie). Amphotéricine B composé majoritaire et le plus actif	
Structure	Extraction après lyse des parois par des enzymes Structure : génine lactonique macrocyclique à 7 double liaisons conjuguées Caractère amphotère qui lui donne son nom		
	Activité biologique	Fongistatique et fongicide à concentration élevée à large spectre : Candida, Aspergillus, protozoaires Active sur les microorganismes riches en ergostérols	
Emplois	Formes pour la voie générale et les formes orales : Voie orale : suspension buvable, absorption très faible → Prévention et traitement des candidoses digestives Voie parentérale : IV, toxique (formulations particulières) → Phospholipides (ABELCET®) – liposomes (AMBISOME®) Autres emplois : leishmanioses		
	Formes pour voie générale (IV)	Mycoses systémiques généralisées, perfusion à doses croissantes, en dispersion colloïdale. Réservé au milieu hospitalier. Poudre pour solution injectable (0,25 à 1 mg/kg/j) FUNGIZONE® Incidents et accidents possibles : fièvre, malaise, troubles digestifs, altérations cardiovasculaires et hépatiques, atteintes rénales Autres exceptionnels (foie, système nerveux, atteintes cutanées) Formes lipidiques : efficacité mais toxicité diminuée en cours de perfusion et néphrotoxicité réduite, coût +++ AMBISOME® liposomes (inclusion dans un liposome) ABELCET® (complexe avec phospholipides)	
	Formes orales (gélules, suspensions buvables)	Traitement des candidoses buccales, intestinales Traitement complémentaire des candidoses vaginales ou cutanées Prévention d'une candidose chez un sujet immunodéprimé chez un sujet soumis à une chimiothérapie FUNGIZONE® : Suspension buvable, suspension buvable nourrisson et enfant	

Antifongiques locaux	Nystatine	Origine	Mélange d'antibiotiques antifongiques produits par <i>Streptomyces noursei</i>		
		Structure	Nystatine A1 : composé majoritaire Lactone macrocyclique à 38 atomes avec 6 double liaisons Insoluble dans l'eau et les solvants organiques 		
		Spectre d'activité	Active sur une large variété de champignons lévuriformes et filamenteux (candidas, aspergillus, geotrichum).		
		Emplois	Traitement des candidoses cutanées, digestives et vaginales MYCOSTATINE®, suspension buvable En association : ex : POLYGYNAX VIRGO® capsules vaginales (néomycine, polymixine) AURICULARUM poudre/sol pour instillation auriculaire TERGYNAN® comprimé vaginal Formes : comprimé, suspension buvable, comprimé vaginal Voie orale : Nystatine seule Autres voies locales : en association		
Pimaricine (natamycine)	Origine	<i>Streptomyces natalensis</i> . Macrolides à 26 atomes, 4 double liaisons conjuguées.			
	Activité fongicide	Activité fongicide se manifeste sur des Candida et Fusarium. La natamycine sous forme de collyre à 5% est utilisé en ATU dans le traitement des blépharites, kératites ou conjonctivites dues à des champignons sensibles, en particulier Fusarium solani Autre emploi : additif alimentaire (E235) pour les fromages et les charcuteries 			
Griséofulvine	Origine	<i>Penicillium griseofulvum</i> et <i>P. patulum</i> . Médicament essentiel de l'OMS			
	Structure	Composé hétérocyclique chloré – structure spiranique 			
	Spectre d'action	Etroit, active sur les 3 variétés de champignons dermatophytes : microsporum, épidermophyton et trichophyton. Inactive sur les autres champignons			
	Mécanisme d'action	Inhibe la synthèse des acides nucléiques et bloque le renouvellement de la paroi fongique. Il rend les cellules kératinisées résistantes aux dermatophytes			
	Toxicité	Modérée			
	Emplois	Inactive sous forme topique Voie orale : traitement des mycoses à dermatophytes de la peau, des ongles et du cuir chevelu. Comprimés (Griseofuline®) Biodisponibilité augmentée lors de repas riches en graisses Interactions médicamenteuses : effet inducteur enzymatique Alcool et médicaments en contenant (effet antabuse) Oestroprogestatifs (diminution de l'efficacité des contraceptifs par voie orale).			
Echinocandines	Première : échinocandine B isolée de culture d'Aspergillus sp. Très toxique donc pas utilisée. Avantages fongicides sur Candida y compris souches résistantes aux azolés et à l'amphotéricine B				
	Structure	Structure des échinocandines : lipopeptide cyclique Structure hexapeptidique commune et substituants différents → activités, solubilités, lipophilie, hydrophilie, toxicités différentes 			
	Mécanisme d'action	Echinocandines interfèrent avec la synthèse de la paroi fongique par inhibition non compétitive de la 1, 3 β-glucane synthétase Enzyme présente chez la plupart des champignons pathogènes mais absente des cellules de mammifère			
	Spectre d'action	Etendu, englobant les Candida spp., les Aspergillus spp. et Pneumocystis carinii. Action fongistatique sur Aspergillus et fongicide sur Candida			
		Caspofungine (Acétate)	Micafungine (Mycamine®)	Anidulafungine (Ecalta)	
	Origine	Hémisynthèse à partir d'un produit de fermentation (pneumocandine B0) isolé de Zalerion arboricola et Glarea lozoyensis, Ascomycètes	Lipopeptide isolé d'un champignon Coleophoma empetri	Synthétisé par Aspergillus nidulans	
	Caractéristiques	Soluble dans l'eau, biodisponibilité faible par voie orale.	Lipopeptide semi-synthétique, hydrosoluble	Présence d'alcool dans le solvant pour la solubilisation	
	Emplois	Usage hospitalier : Cancidas® (acétate) Candidoses et aspergilloses invasives (disséminées, profondes, systémiques) Voie IV : traitement de l'aspergillose invasive chez les adultes intolérants ou réfractaires à l'amphotéricine B Meilleure tolérance que l'amphotéricine B, (frissons fièvre, tachycardie) Troubles : de l'état général (asthénie, frissons, fièvre, œdème), de nature allergique, gastro-intestinaux Surveillance hépatique	Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié. (Uniquement) chez les patients ≥ 16 ans). Prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Toxicité, effets secondaires : voisin de ceux de la caspofungine, cas d'hépatotoxicité rapportés	Activité fongicide contre Candida sp. et contre les sites de prolifération cellulaire active des filaments mycéliens d'Aspergillus fumigatus Indications : Candidoses disséminées de l'adulte Médicament soumis à prescription hospitalière	
	Structure				

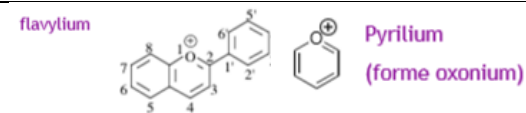
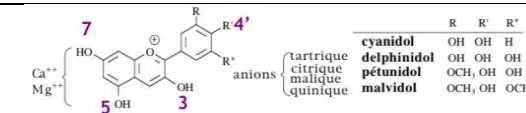
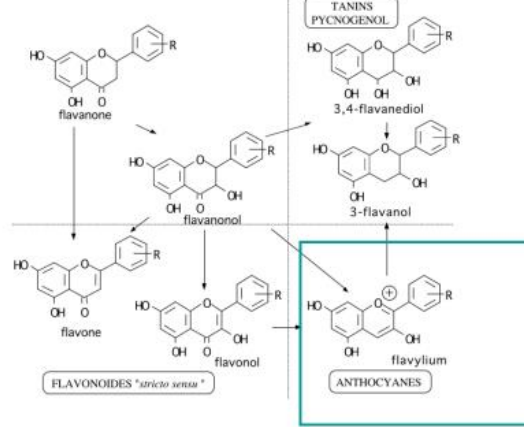
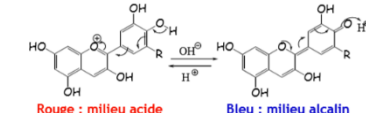
COMPOSES AROMATIQUES			
Généralités	Voies de l'aromagenèse		Dérivés du phénylpropane Biogenèse de l'acide shikimique
		Voie des shikimates	Biogenèse de phénylpropanoïdes : aromatisation par réarrangement de Claisen → Eléments de base C6-C3 (acides chinnamiques) et C6-C1
			Biogenèse des acides salicylique et anthranilique
	Voie polyacétique		
	Voie terpénique		
Notions de dérivé polyphénolique	Les dérivés sont les composés aromatiques non azotés porteurs d'au moins une fonction phénol. Ils sont issus soit de la voie des shikimates, soit de la voie polyacétique, soit des deux métabolismes (mixte) Sont exclus les composés aromatiques issus d'aminoacides aromatiques (atome d'azote) et les terpènes aromatiques et les stéroïdes aromatiques Phényl propanoïde : acide caféïque		
Dérivés aromatiques	Définition	Composés résultant de la condensation du groupement hémiacétalique d'un ose (ou d'un oside) avec une substance non glucidique appelée génine ou aglycone	
	Classification	Repose sur la nature de l'atome de la génine portant l'hydrogène qui se condense avec l'hydroxyle hémiacétalique de l'ose (ou de l'oside) O- hétérosides (hétérosides d'alcools, de phénols) S-hétérosides (hétérosides de thiols) N-hétérosides (hétérosides d'amines) C-hétérosides (liaison C-C entre l'ose et la génine) 	
Dérivés du phénylpropane	Caractères généraux		1 fonction COOH terminale 1 ou plusieurs phénols libres, étherifiés, estérifiés ou glycosylés Acides hydroxycinnamiques (C6-C3) : acide caféïque, acide coumarique Acides hydroxybenzoïques (C6-C1)
		Drogues à acide chlorogénique	Artichaut : Cyanara scolymus, Asteraceae. Drogue : Feuille (Ph.Eur.) Dérivés monocaféylquiniques Acide chlorogénique : acide 3-caféylquinine Acide cryptochlorogénique : acide 4-caféylquinine Acide néochlorogénique : acide 5-caféylquinine Dérivés dicaféylquiniques Acide 1,3-dicaféylquinine (cynarine) Acide 1,5-dicaféylquinine Responsables des propriétés : cholérétiques, cholagogues, diurétiques
	Drogues à acide rosmarinique	Romarin : Rosmarinus officinalis, Lamiaceae (Labiées). Drogue : Sommités fleuries (Ph.Fr.), feuille (Ph.Eur.) Acide rosmarinique : cholagogue, cholérétique, antispasmodique 	

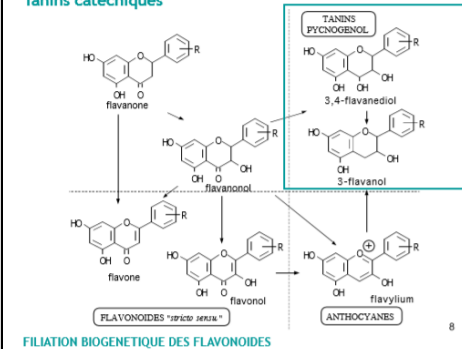
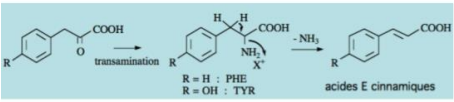
Dérivés du phénylpropane	Acides aromatiques et dérivés	Baumes	Définition	Exsudats : qui contiennent des % élevés d'acides cinnamiques et benzoïque libres et estérifiés, incision du tronc et des branches	
			Fabaceae (Légumineuses)	Baumier de Tolu : Myroxylon toluiferum. Drogue : Baume de Tolu (Ph. Eur.) Béchique, antiseptique pulmonaire Extrait, teinture, sirop en association (Phytotux® sirop) Baumier du Pérou : Myroxylon pereirae. Drogue : Baume du Pérou (Ph. Eur.) Antiseptique, cicatrisant (usage externe, Dermophil indien®)	
			Styracaceae (Styracacées)	Benjoin du Laos : (Ph.Fr.) : Styrax tonkinensis Benjoin de Sumatra : Styrax benzoin En association : solution pour inhalation (propriétés antiseptiques de voies respiratoires), pommade (dermites irritatives)	
	Coumarines	Caractères généraux	Définition, structure et biogenèse	Noyau coumarine (ou benzo-α-pyrone) résulte de la lactonisation de l'acide O-hydroxy-Z-cinnamique Un ou plusieurs phénols (OH en 7) étherifiés ou non ; glycosylés ou non (hétérosides)	
			Etat naturel, répartition	Surtout chez les Dicotylédones : Rutaceae, Apiaceae, Fabaceae Présentes dans tous les organes	
			Extraction, caractérisation, dosage	Formes libres : entraînaibles par la vapeur d'eau, solubles dans l'eau à l'état dérivés sodiques, solubles dans les alcools et les solvants organiques apolaires Formes hétérosidiques : plus ou moins solubles dans l'eau Caractérisation : fluorescence UV des coumarines hydroxylées : bleu ou bleu ou vert Dosage : UV, spectrophotométrique, parfois spectrophotométrique (réaction avec les phénols)	
		Coumarines simples	Coumarine	Source	Très répandue à l'état naturel Extraite de la fève tonka : Dipteryx odorata, Fabaceae. Graine : 1 à 3% de coumarine
				Emploi	Vasculoprotecteur et veinotonique : ESBERIVEN® et CYCLO3® (crème extraite de mélilot en association avec un extrait de petit houx)
			Ombelliférone	7-Hydroxycoumarine Nombreuses ombellifères (Apiaceae)	
			Esculétol, Esculoside	Source	Ecorces du marronnier d'Inde : 2 à 3%. Aesculus hippocastanum, Hippocastanaceae
				Structure	Esculétol : 6,7-dihydroxycoumarine Esculoside : Glucoside en 6
				Emploi	Propriétés vitaminiques P (nombreuses associations) → veinoprotecteur Spécialités : POP VEINOGENE®, SEDORRHOIDE CRISE®
			Dicoumarol	Source	Plante fourragère mal conservée : Mélilot : <i>Melilotus officinalis</i> (Fabaceae) Préparé par synthèse
				Structure	
				Emplois	Propriétés antivitaminiques K Modèle pour la synthèse de principes actifs à activité antivitamine K et propriétés anticoagulantes
		Furanocoumarines	Structure	Linéaire (psoralène, bergaptène, xanthotoxine) ou angulaires (angélicine) psoralène R = R' = H bergaptène R = OCH ₃ , R' = H xanthotoxine R = H, R' = OCH ₃	
			Biogenèse	Prénylation en 6 : furanocoumarine linéaire Prénylation en 8 : furanocoumarine angulaire métaaldolisation	
			Propriétés pharmacologiques	Propriétés photosensibilisantes liées à des processus photochimiques en présence d'oxygène, sous l'influence du rayonnement ultraviolet Activation de la mélanogénèse Formation de composés d'addition covalents avec les bases pyrimidiques de l'ADN Potentiellement cancérigène : Composés de mono et diaddition avec les furanocoumarines linéaires Composés de monoaddition avec les furanocoumarines angulaires (moins dangereuses)	

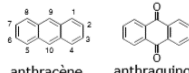
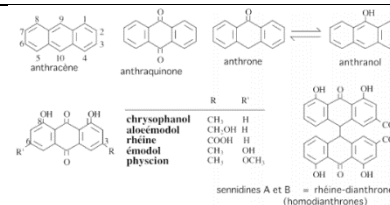
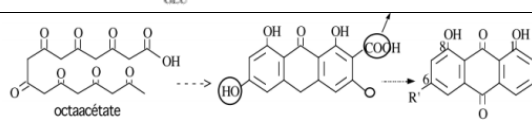
Dérivés du phénylpropane	Coumarines	Furanocoumarines	Emplois	Pour les propriétés photosensibilisantes En thérapeutique (puvathérapie) : traitement du vitiligo, traitement du psoriasis (voies orale et locale MELADININE® (méthoxalène : xanthotoxine)) → Non prescrits chez les sujets jeunes (à partir de 12 ans) En cosmétologie : produits solaires activant le brunissage ont été interdits en 1980, furocoumarines interdites en France, essence de beramote naturelle industriellement privée de furocoumarines Dangereux : surtout composés de di-addiion, action cancérigène potentielle		
			Sources	Bergamotier : Citrus aurantium, var. bergamia, Rutaceae. Zeste frais du fruit ou essence (5% de furocoumarines : bergaptène, acétate de linalyne, carbures monoterpéniques...) Ammi majus. Apiaceae (Ombellifères). Fruits : 1 à 3% de furocoumarines (bergaptène, xanthotoxine)		
		Lignanes	Composés en C18 provenant de la dimérisation d'une unité phénylpropane Lignanes « vrais » (ouverts) – cyclolignanes			
Dérivés formés par extension du phénylpropane	Elément de base : C6-C3-C6 Origine biogénétique mixte (voies shikimique et polyacétique) Flavonoïdes au sens large et au sens étroit					
	Flavonoïdes	Généralités	Définition	Pigments jaunes dérivés de la flavone (ou 2-phénylchromone) Existant le plus souvent à l'état naturel sous la forme d'hétérosides : les flavonosides. On y rattache certaines substances apparentées. Flavonoïdes et substances apparentées : Flavonoïdes « sensu stricto », anthocyanes, tanins		
			Structure	Noyau benzo-γ-pyrone : 2-phénylchromone Différents degrés d'oxydation : Flavones (ex : apigénine), Flavonols (ex : quercétol), Flavanones (ex : hespérétol) Différents squelettes : Chalcones (ex : isoliquiritigénine), Isoflavones, Bisflavones, Aurores, Xanthones		
			Oses	Surtout glucose et rhamnose		
			Mode de liaison	O-hétérosides : très fréquents En position 3 des flavonols En position 7 des flavones et flavanones C-hétérosides : pas rares, en position 6 ou 8 des flavones		
			Biogenèse	Origine biogénétique mixte (shikimique + polyacétique)		
	Caractères physico-chimiques	Etat naturel, répartition	Très largement répandu surtout chez les Dicotylédones Surtout dans les organes jeunes (boutons floraux, jeunes feuilles) des Rutaceae, des Fabaceae, des Myrtaceae			
			Solubilité	Formes hétérosidiques : ± solubles dans l'eau, ± solubles dans les alcools , solubles dans les solvants hydroalcooliques à chaud Formes libres : (génines) : solubles dans les alcools organiques apolaires		
			Spectre d'action	Visible et UV 2 maxima d'absorption dépendant des substituants Réactifs d'ionisation : (AcO)2Mg, NaOH, AlCl3		
			Spectre de fluorescence	Complexes fluorescents (AlCl3, ZrClO2)		

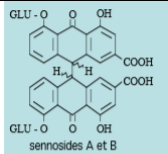
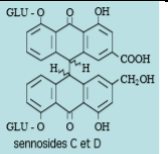
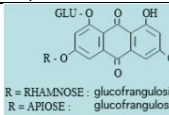
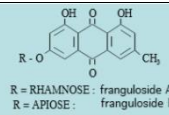
Dérivés formés par extension du phénylpropane	Flavonoïdes	Généralités	Caractères physico-chimiques	Réactions colorées	Avec les bases fortes : coloration jaune intense Réactif de Wilson (réactif citroborique, acétone anhydre) : coloration jaune vert Réaction de la cyanidine : Réduction en noyau anthocyane : flavones (orange), flavonols (rouge cerise), flavanone (rouge violet)	
			Extraction	Génines : solvants organiques apolaires et de polarité croissante Hétérosides : eau ou alcool, à chaud		
			Caractérisation	Réactifs colorés négatifs, chromatographies (CCM + révélateur)		
			Dosage	Spectrophotométrie UV et visible Spectrocolorimétrie Fluorimétrie CLHP		
			Actions pharmacologiques	Activité protectrice vasculaire	Vasculoprotecteurs et veinotoniques Au niveau de la microcirculation (petites veines, capillaires sanguins) : vitaminique P Augmentation de la résistance de la paroi des capillaires Diminution de la perméabilité capillaire	
				Activité anti-radicaux libres	Mise en évidence « in vitro » Activité réductrice et antagoniste à l'égard de la production de radicaux Donneur d'hydrogène → économie d'acide ascorbique « Piégeage » des radicaux libres en cas d'anoxie qui permet la production d'anion radical superoxyde O2*, d'nflammation (production de radical hydroxyle OH* et O2*) et d'autoxydation lipidique... Radicaux : à l'origine d'altérations des acides nucléiques entraînant le processus de cancérisation ; réaction des avec des phospholipides membranaires donnant des altérations cellulaires	
				Activité inhibitrice enzymatique (élastase)	Hyaluronidase : permet de conserver l'intégrité de la substance fondamentale de la gaine vasculaire Phosphodiéstérase de l'AMPC (activité antiagrégante plaquettaire) Cyclo-oxygénase (rapport avec le piégeage de radicaux libres) Aldse réductase (impliquée dans la pathogénie de la cataracte)...	
				Activité diverses	Anti-inflammatoires, diurétiques, hépatoprotecteurs, antispasmodiques	
		Emplois	Drogues utilisées pour l'extraction industrielle des flavonoïdes : rutoside et citroflavonoïdes extraits de différentes drogues sont utilisés comme protecteurs veineux Drogues utilisées pour leur action due à des flavonoïdes en nature ou pour la préparation de formes galénique : <i>Ginkgo biloba</i>			
			Indications thérapeutiques	Phlébologie : traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs) Proctologie : traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire Lympho-œdème : traitement du lympho-œdème du membre supérieur après traitement radio-chirurgical du cancer du sein Gynécologie : traitement des métrorragies lors de la contraception par microprogestatifs ou induites par le port d'un dispositif intra-utérin après bilan étiologique (exploration clinique et para-clinique) Ophtalmologie : baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire Fragilité capillaire : traitement symptomatique des troubles fonctionnels		
	Rutoside	Structure				
		Sources	Sources industrielles majeures : Sophora japonica, Fabaceae. Drogue : boutons floraux (15 à 20%) Stryphnodendron sp., Dimorphendra sp., Fabaceae. Drogue : gousses (10%) Sources potentielles : Sarrasin, Faopyrum esculatus, Fagopyrum tataricum, Polygonaceae. Drogue : jeunes feuilles (5 à 8%) Eucalyptus : Eucalyptus macrorrhyncha. Myrtaceae. Drogue : jeunes feuilles (10%) Uncaria elliptica., Rubiaceae. Drogue : feuilles			
		Extraction	Par épuisement à l'eau bouillante Par l'alcool ou un alcool dilué à ébullition Purification par cristallisation dans l'eau, ou un alcool dilué Nb : élimination du quercétol formé par hydrolyse du rutoside			
		Emploi	Rutoside utilisé tel quel par voie orale ou sous forme de dérivés d'hémisynthèse (plus solubles dans l'eau) Rutoside (associations) : ESBERIVEN FORT®, VELITEN®, VITARUTINE® (Collyre : Sulfurutoside sodique) Troxérutine : RHEOFLUX®, VEINAMITOL® et assoc. GINKOR FORT®... Sulfurutoside sodique (collyre en associations) VITARUTINE®			
		Indications thérapeutiques	Insuffisance veineuse chronique +++ Voie orale : comprimés, gélules, solution buvable Phlébologie : troubles des membres inférieurs d'origine veineuse (varices, phlébites) et troubles fonctionnels (jambes lourdes, oedèmes, crampes) Proctologie : traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire et traitement post-chirurgicale anale Voie locale : collyre → Ophtalmologie : fragilité capillaire			

Dérivés formés par extension du phénylpropane	Flavonoïdes	Citroflavonoïdes	Sources	Sources industrielles : produits de l'industrie des jus de fruits Péricarpe externe (« zeste ») de divers agrumes (Rutaceae) : citron, orange, pamplemousse		
			Structure	Flavonoïdes des Citrus (Rutaceae) Principaux citroflavonoïdes Flavanones : hespéridoside (orange douce), naringoside (orange amère, pamplemousse), ériodictyoside (citron) Flavons : diosmoside (= diosmine) : dérivé d'hémisynthèse (déshydrogénation de l'hespéridoside) Flavanones • Citroflavonoïdes totaux (CENAFLAVONEs) • Fraction flavonoïque purifiée micronisée (DAFLONs) hespéridoside naringoside ériodictyoside éridictol • Hespéridoside (= hespéridine) • Naringoside naringénine • Diosmine (DIOSMINE®, DIOVENOR®,..., associations) • Hespéridine méthylchalcone = hespéridoside méthylchalcone (associations extrait de petit houx: CYCLO 3 FORT®, BICIRKAN®,...) Flavones - diosmoside (= diosmine) rutinose Diosmétole Dérivé d'hémisynthèse de l'hespéridine Ouverture de l'hétérocycle - formation de chalcone puis méthylation du phénol formé. rutinose		
			Activités pharmacologiques	Action vitaminique P : augmentation du tonus veineux (effet adrénérgerique sur la couche musculaire de la paroi), augmentation de la résistance capillaire et diminution de la perméabilité capillaire (effet anti-œdémateux) Propriétés anti-oxydantes : protectrices des radicaux libres		
			Emplois	Phlébologie : traitement d'appoint des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire, amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs) Proctologie : traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire (diosmine à forte dose : 1-2g/j) Fragilité capillaire : traitement symptomatique des troubles fonctionnels, baisse d'acuité du champ visuel		
		Sylamarine	Structure	Mélange de flavanolignanes : Silybine (2 diastéréoisomères, 60-70%), silydianine, silychristine Taxifoline (flavanone) Alcool confénylique Alcool confénylique Silybine A Silybine B silydianine silychristine		
			Sources	Source industrielle : Chardon-Marie : Silybum marianum, Asteraceae. Drogue : fruits (akènes)		
			Activité pharmacologique	Hépatoprotecteur (silybine constituant essentiel de la sylmarine)		
			Emplois	En association dans les insuffisances digestives d'origine hépatique Extrait de fruit (LEGALON®) : indiqué dans les troubles fonctionnels digestifs dues aux hépatites virales ou éthyliques LEGALON SIL® (usage hospitalier en injectable) (silybine) – intoxication par l'amanite phalloïde		
		Drogues d'intérêt thérapeutique	Source	Ginkgo biloba , Ginkgoaceae Plante : arbre d'Extrême-Orient « arbre aux quarante écus » Drogue : feuille . Ph. Eur Caractères : feuilles bilobées, longuement pétiolées, aiguës à la base, arrondies au sommet, limbe coriace, vert clair		
			Composition chimique	Flavonosides et apparentés	Flavonosides (25%) Bisflavones minoritaires (0,05%) Pycnogénols (tanins) R = H (aglycone = kaempférol) R = OH (aglycone = quercétol) Esterification de l'alcool primaire du glucose par un acide cinnamique 1 2 6 RHA - GLU - ac. p-hydroxycinnamique - Mono ou diglycosides de flavonols - Traces de gérmines libres R - O OH OCH₃ OH O OH O OH OR' R R' ginkgétol CH₃ H isoginkgétol H CH₃ bilobétol H H	
				Terpènes	Diterpènes : ginkgolides (C20) Sesquiterpènes : bilobalide (C15) ginkgolide A bilobalide	
			Activité pharmacologique	Action sur la circulation périphérique : amélioration de l'irrigation tissulaire Activation du métabolisme du glucose et de l'oxygène au niveau cérébral Diminution du risque de thrombose au niveau de la microcirculation : inhibition de l'agrégabilité des plaquettes		

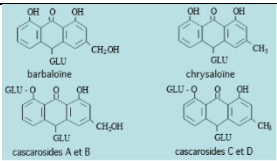
Dérivés formés par extension du phénylpropane	Flavonoïdes	Drogues d'intérêt thérapeutique	Contrôle	Identification botanique des feuilles : caractères morphologique et organoleptique des feuilles : bilobées de couleur vert clair, saveur amère (lactone) Physicochimique : caractérisation des principaux constituants (flavonoïdes et terpènes), CLHP, CCM bi-dimensionnelle Essais Dosage
			Emplois	Extrait standardisé : obtenu par extraction en continu des feuilles sèches à l'aide d'un mélange acétone/eau Principe actif de médicaments prescrits : déficit cognitif (non Alzheimer) TANAKAN® : troubles psycho-comportementaux de la sénescence, troubles vasculaires périphériques de la microcirculation (œdèmes, douleurs), séquelles d'AVC et de traumatisme crâniens, troubles de l'équilibre et de l'audition d'origine ischémique, troubles rétinien GINKOR FORT® : Associations de troxérutine et heptaminol chlorhydrate. Veinotonique, protecteur veineux → Indications : insuffisance veineuse (crampes, oedèmes, crise hémorroïdaire, jambes lourdes)
		Autres drogues	Emplois sous formes d'infusions ou de préparations galéniques (teintures, extraits, nébulisats, poudres de plantes) Protecteurs vasculaires (feuilles) : Hamamelis, Noisetier, Vigne rouge. Flavonoïdes, anthocyanes, tanins Diurétiques : Lespedeza, Orthosiphon. Activité essentiellement due aux flavonoïdes Antispasmodiques digestifs : Camomille, Matricaire, Millefeuille. Activité : ensemble des constituants dont les flavonoïdes	
	Anthocyanes	Définition	Pigments des végétaux hydrosolubles, de couleur rouge, violette ou bleue, caractérisés par un noyau flavylum (2-phénylbenzopyroxonium) 	
		Etat naturel	Très répandues dans le règne végétal sous forme d'hétérosides (anthocyanosides) Nombreuses fleurs, fruits mûrs, parfois feuilles, auxquels elles confèrent leur couleur	
		Structure	Génines	Anthocyanidols = Anthocyanidines Dérivés polyphénoliques du 2-phénylbenzopyroxonium (flavylum) 
			Oses	Glucose, rhamnose (1 à 3 oses), rutinose
			Mode de liaison	O-hétérosides Partie osidique (glucose, rhamnose) fixée en 3, en 5 ou en 3 et 5
		Biogenèse		
		Caractères physico-chimiques	Solides cristallisés de couleur bleue, violacée ou rouge variant avec le pH et le cation divalent complexant les phénols en 5 et 7 Solubilités : Hétérosides : eau et alcools, insolubles dans les solvants organiques peu polaires Génines : solubles dans certains alcools (alcool isoamylique)	
		Extraction	Eau et alcool dilué	
		Caractérisation	Coloration modifiée avec le pH (rouge en milieu acide, bleu en milieu alcalin), spectres UV et visible. CCM 	
		Dosage	Spectrophotométrie (UV ou visible), HPLC	
		Propriétés pharmacologiques	Protecteurs vasculaires	Propriétés vitaminiques P Correction de certains troubles de vision et rétinopathie : myopie évolutive, amélioration de la vision nocturne. Par régénération du pourpre rétinien
			Colorants alimentaires et pharmaceutiques	Anthocyanosides : colorants naturels non toxiques peu stables Divers fruits rouges (cerise, groseille, cassis...) utilisés pour leurs « sucs » souvent transformés en sirops plus stables (également édulcorants) Présence de fleurs à anthocyanes dans les tisanes composées pour en améliorer l'aspect Colorants et aromatisant en pharmacie et en alimentation
		Principales drogues à anthocyanes	Airelle myrtilles : Vaccinium myrtillus, Ericaceae Sous arbrisseau des régions montagneuses d'Europe. Drogue : fruit (baie, 0,5% d'anthocyanosides) ; extraction des anthocyanosides DIFRAREL : extrait sec d'airelle myrtille + associations Cassis, Ribes nigrum, Grossulariaceae Arbrisseau indigène. Drogue : fruit (baie). Extraction des anthocyanosides. Association + extrait de Ruscus : VEINOBIASE® Vigne rouge, var. « teinturier », Vitis vinifera, Vitaceae. Arbuste grimpant cultivé en France. Drogue : feuille. Extrait fl. : OPO-VEINOGENE® (associations)	

Dérivés formés par extension du phénylpropane	Anthocyanes	Tanins	Définition	Composés polyphénoliques, hydrosolubles de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000, qui présentent des réactions classiques des phénols et la propriété de tanner la peau.	
			Etat naturel, répartition	Très répandus dans le règne végétal derrière les biopolymères de la paroi et particulièrement fréquents chez les Conifères, Fagaceae, Fabaceae, Rosaceae... Tous les organes végétaux peuvent en renfermer mais : les galls peuvent en renfermer jusqu'à 50% Teneur généralement élevée dans les écorces, racines, feuilles : 10 % dans les feuilles d'hamamélis, 50% dans la noix de galle Moyen de lutte pour les plantes contre les herbivores et les pathogènes	
			Structure, classification	Tanins hydrolysables	Oligo ou polyester d'un sucre (glucose essentiellement) et d'un nombre variable de molécules d'acide phénol libérant par hydrolyse ose(s) + acides phénols Tanins galliques : l'acide phénol et l'acide gallique (galle de chêne, hamamélis) Tanins ellagiques : l'acide phénol est l'acide est l'unité dimère de l'acide gallique ou hexahydroxydiphénique (salicaire, chêne)
				Tanins catéchiques	Jamais à l'état naturel sous forme d'hétéroside Constitués par un nombre variable d'unités « flavane » Pycnogénols : qui engendrent des produits condensés Tanins condensés : 2 à 10 unités « flavane », présentant des propriétés tannantes Monomères instables : flavan-3,4-diol et dimères = procyanidols (OH benzylique très instable) et trimères Seuls les oligomères constitués de 2 à 3 unités sont intéressants pour la thérapeutique Phlobaphènes : produits insolubles très polymérisés et oxydés
			Biogenèse	Tanins catéchiques  Tanins hydrolysables : Acide gallique cf biogenèse des phénylpropanoïdes : élément de base C6-C3  Tanins galliques : rappels - diverses hydroxylations possibles - coupure oxydative : C6-C1 vanilline acide gallique	
			Propriétés physico-chimiques	Solubilités : Dans l'eau : sous forme colloïdale La solubilité diminue quand le degré de polymérisation augmente Dans les alcools : solubles Précipités : métaux lourds, alcaloïdes, protéines En milieu acide : hydrolyse des tanins galliques et ellagiques → tanins hydrolysables : sucre + acide gallique ou acide hexahydroxydiphénique → Tanins catéchiques : en milieu acide fort et à chaud, polymérisation donnant des produits insolubles très polymérisés et oxydés, de couleur brun-rougeâtre : les phlobaphènes Dégradation : hydrolyse acide (Bate-Smith), pyrolyse	
			Extraction	Tissu frais ou lyophilisés par l'eau ou eau-acétone. L'acétone est ensuite éliminée par distillation fractionnée. Délicate pour les tanins catéchiques (on ne recherche que les oligomères) Purifications de l'extrait aqueux Par du dichlorométhane : élimination des pigments et des lipides Par de l'AcOEt : sélective des tanins galliques et des proanthocyanidols (dimères catéchiques). Les tanins de masse élevée restent dans l'eau. Purification par chromatographie sur Sephadex et phase inverse	
			Caractérisation	Précipitation : Tanins gallique et ellagique : précipité bleu noir en présence de chlorure ferrique (FeCl3) – CCM Tanins condensés : précipité brun vert (FeCl3) CCM : révélation (UV, FeCl3, vaniline chlohydrique)	
			Dosage	Tanins totaux	Dosages impliquant la précipitation protéique : à la poudre de peau Décocté traité par le réactif phosphomolybdotungstique en milieu basique donne une coloration bleue avec les polyphénols ; mesure de l'absorbance (= polyphénols totaux) Décocté traité par la poudre de peau (élimination des tanins) ; mesure de l'absorbance après addition du réactif phosphomolybdotungstique en milieu basique (= autres composés polyphénoliques) Teneur en tanins = différences des absorbances
				Tanins catéchiques	Formation d'un précipité par le réactif de Stiasny (HCHO/HCl) et pesée du précipité Spectrocolorimétrie après réaction de Bath-Smith (milieu acide fort)
				Tanins galliques	Spectrocolorimétrie avec hydrolyse en milieu acide fort

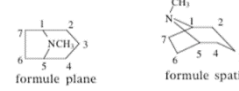
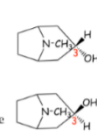
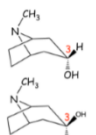
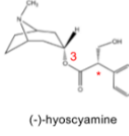
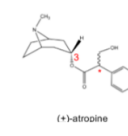
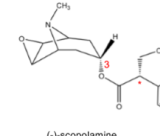
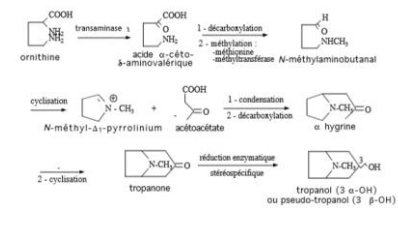
Dérivés formés par extension du phénylpropane	Anthocyanes	Tanins	Propriétés pharmacologiques	Applications en thérapeutique restreintes : découlent de leurs propriétés astringentes : précipitation des glycoprotéines salivaires Par voie interne : Effets anti diarrhéique et antiseptique Propriétés vitaminiques P surtout pour les monomères et dimères catéchiques : protecteurs veineux Effet stabilisant sur le collagène entraînant une diminution du cholestérol sanguin en activant son métabolisme : dimères (pycnogénols)		
			Emplois	Indications thérapeutiques	Maladies du système veineux et capillaire : varices, hémorroïdes, prévention des AVC et des troubles hémorragiques dus à une hyporésistance capillaire Anti diarrhéiques Contre-poison , en cas d'intoxication par des alcaloïdes, des métaux lourds Toniques astringents (dermopharmacie)	
				Utilisation des drogues à tanins	En nature : nombreuses drogues à tanins (cf cours phytothérapie) Formes galéniques : extraits, teintures... (cf cours phytothérapie) Hamamélis. Drogue : feuille (Ph. Eur). Tanins galliques et catéchiques, flavonosides → formes galéniques (extrait fluide – Ph. Fr., poudre), nombreuses associations (Jouvence de l'abbé Soury®) Noisetier. Drogue : Feuille (Ph. Fr.). Tanins catéchiques, flavonosides	
				Extraction	Tanins hydrolysables : Chêne à galle. Drogue : galle du chêne ou noix de galle : résulte d'une piqûre et d'une ponte du Cynips femelle (Cynips gallaetinctoriae, Hyménoptères) dans le jeune bourgeon Chêne rouvre. Drogue : écorce (Ph. Eur.) Terminalia Combretaceae de l'Inde. Drogue : fruit (« Myrobalans ») Sumac. Drogue : écorce Tanins catéchiques : oligomères Pin maritime. Drogue : écorce. Oligomères (dimères) : leucocyanidol DCI (Flavan®) Raisin (pépins). Extrait purifié standardisé en oligomères procyanidoliques (ENDOTELON®) Catéchols et tanins condensés : Acacia à cachou. Cachou (obtenu par décoction du bois) : 2 à 10% de catéchols, 25 à 35% de tanins condensés Kino de Malabar : obtenu par incision de diverses Fabaceae de l'Inde Gambir. Feuille de cachou de gambir : 10 à 30% de catéchines, 20 à 50% de tanins condensés	
Dérivés issus de la voie polyacétique	Généralités	Définition	Dérivés phénoliques de l'antracène existant à divers états d'oxydation (stade ultime = anthraquinone) et se trouvant à l'état naturel soit sous forme libre soit sous forme d'hétérosides			
		Etat naturel et répartition	Principalement 4 familles : Liliaceae (aloès), Polygonaceae (rhubarbe), Rhamnaceae (bourdaïne), Fabaceae (sénés) Présents dans la plupart des organes : feuilles, fruits, écorces, racines			
		Structure	Génines libres « formes libres »	Antraquinones, antrone ↔ anthranol Substituants : Au moins 2 OH phénoliques sur C1 et C8 Substituant monocarboné sur C3 OH ou méthoxyle parfois sur C6 Chrysophanol, aloémodol, rhéine, émодol, physcion, dianthrone		
			Hétérosides « formes combinées »	Oses : D-glucose, L-rhamnose Hétérosides : O-hétérosides : Fixation des oses sous forme de β-glucoside fréquente en 8 ; plus rare en 1. Hétérosides dimères		
			Biogenèse	A partir des oses et des génines : Sont biosynthétisés en premier les hétérosides les plus riches en oses (hétérosides primaires). Les monoglucosides résultent d'une hydrolyse partielle (hétérosides secondaires) Les hétérosides d'anthrone sont transformés par oxydation enzymatique en hétéroside d'anthraquinone ou de dianthrone ou en O-hétérosides de C-hétérosides		
			Propriétés pharmacologiques	Type d'action	Action différente selon la dose administrée : cholagogue (faible dose), laxative (dose usuelle), purgative (dose élevée) Action au niveau du côlon : 8 à 12h Formes actives au niveau du côlon : formes libres réduites Formes administrées : hétérosides d'anthraquinones (formes oxydées)	

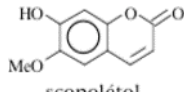
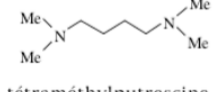
Généralités	Propriétés pharmacologiques	Métabolisme	Au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle Hétérosides de formes oxydées (hétérosides d'antraquinones et de dianthrone). Pas de transformation et pas d'absorption des formes oxydées Génines libres oxydées : lipophile, elles sont absorbées et éliminées par voie urinaire (10 à 20% atteignent le côlon) Glucosides d'anthrone : action irritante provoquant nausées et vomissements. Ils doivent être absents (oxydation après récolte) Au niveau du côlon : rôle de la flore intestinale. Les enzymes bactériennes provoquent l'hydrolyse des hétérosides d'antraquinones et de dianthrone et la réduction des génines hydrolysées et des génines libres (10 à 20%) Les génines libres réduites = formes actives Les hétérosides d'antraquinones et de dianthrone = prodrogues naturelles	
	Solubilités	Hétérosides : solubles dans l'eau et les alcools dilués, insolubles dans les solvants organiques apolaires Génines : solubilités inverses. Solubles à l'état de phénates dans les solutions basiques aqueuses		
	Extraction des hétérosides	Eau bouillante, mélange hydroalcoolique bouillant A titre d'exemple : Hydroxyanthracéniques du séné DROGUE PULVERISÉE ↓ extraction eau (ou eau + alcool) à chaud ↓ solution extractive ↓ purification (élimination des génines) lavage (CHCl₃, éther de pétrole ...) ↓ solution extractive ↓ oxydation et hydrolyse 1 - FeCl₃ dilué 2 - HCl dilué > à chaud ↓ génines libres oxydées (solution) ↓ isolement 1 - éther éthylique (ampoule à décanter) 2 - distillation à sec de la solution ↓ génines libres oxydées ↓ dosage + acétate Mg / MeOH → spectrophotométrie		
	Hydrolyse des hétérosides	O-hétérosides : HCl dilué, à chaud C-hétérosides : FeCl ₃ dilué, à chaud		
	Caractérisation	Réactions colorées : sur les formes libres oxydées, après extraction et hydrolyse des solutions extractives Réaction de Bornträger (antraquinones libres) : en présence d'une solution aqueuse alcaline diluée (KOH, NH ₄ OH), coloration rouge intense des formes antraquinones Réaction à l'acétate de magnésium : spécifique des 1,8-dihydroxyantraquinones libres : coloration rouge plus intense et plus stable que la précédente Réaction de Shouteten : addition de borate de sodium sur un extrait aqueux refroidi contenant des C-hétérosides. Fluorescence vert jaunâtre (UV) CCM : vérifier l'absence de formes réduites = absence de composés gris bleu (anthrone non substituées en 10) en présence de bleu de nitrotétrazolium et vérifier la caractérisation des anthracénosides à l'aide de témoins après révélation des CCM par le réactif de Bornträger CLHP témoin et détection UV		
	Dosage	Dosage des hétérosides anthracéniques totaux : extraction, hydrolyse, spectrophotométrie (réactif à l'acétate de Magnésium) Dosage séparé des différents groupes d'hétérosides (extractions spécifiques) Dosage individuel des hétérosides (CLHP...)		
	Emplois	Laxatifs employés dans le traitement de la constipation : les séné, la bourdaine, le cascara Drogue en nature : tisanes en association avec des cholagogues (boldo, artichaut) Formes galéniques : poudres, extraits (en association avec des antispasmodiques (belladone ou réglisse)), extraits concentrés Anthracénosides purs (sennosides, cascariosides) obtenus par extraction Indications : constipations organiques et fonctionnelles ou liées à un traitement médicamenteux, préparation à des examens radiologiques Bonnes conditions d'utilisation : préparations rigoureusement titrées et standardisées, absence de formes réduites, dose adaptée à l'individu, traitement occasionnel de courte durée → Médicaments bien tolérés		
Séné, Fabaceae	Plantes	Séné de l'Inde ou de Tinnevely : Cassia augustifolia Séné du Soudan : Cassia senna – C. acutifolia dit de Khartoum ou d'Alexandrie		
	Drogue	Drogues : feuilles (folioles) et fruit (gousses = follicules) Ph. Eur. Production : plantes de culture Composition chimique voisines des feuilles et des fruits des 2 espèces : 2 à 4% de dérivés anthracéniques Sennosides A et B (hétérosides d'homodianthrone) Sennosides C et D (hétérosides d'hétérodianthrone)  sennosides A et B  sennosides C et D majoritaires		
	Emplois	Folioles lavées à l'alcool : en nature (infusion) et extraits (extraits sec titré – Ph.Eur) Follicules : poudre (SENOKOT®, nombreuses associations) Folioles et follicules : extraction de sennosides (PURSENNIDE®)		
Bourdaine	Plante	Bourdaine : Fragula alnus = Rhamnus frangula, Rhamnaceae. Arbuste indigène non épineux abondant en France		
	Drogue	Ecorce de tige et branche (Ph. Eur) Production : récolte de plantes sauvages Caractères : macroscopiques (lenticelles), microscopiques (absence d'éléments scléreux dans le parenchyme cortical) Composition chimique : 6% de dérivés anthracéniques : glucofrangulosides A et B, frangulosides A et B Les glucofrangulosides A et les frangulosides A sont majoritaires La drogue fraîche contient des formes anthrone et anthranols  R = RHAMNOSE : glucofranguloside A R = APIOSE : glucofranguloside B  R = RHAMNOSE : franguloside A R = APIOSE : franguloside B		
	Emplois	Laxatif associé à d'autres laxatifs Nombreuses tisanes composées et nombreuses spécialités : poudre d'écorce et extrait sec titré – Ph. Eur (association : DRAGEES FUCA®...)		

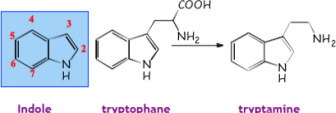
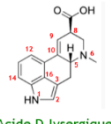
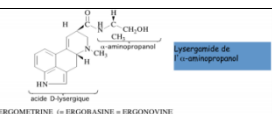
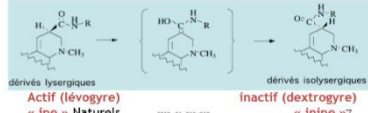
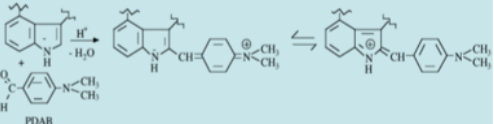
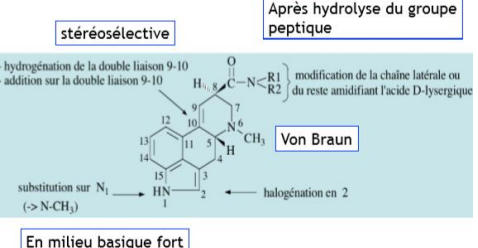
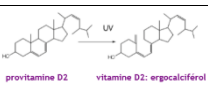
Dérivés issus de la voie polyacétique	Cascara	Plante	Cascara : Rhamnus purshiana, Rhamnaceae. Arbuste d'Amérique du Nord
		Drogue	Ecorce – Ph. Eur. Composition chimique : 8% de dérivés anthracéniques C-hétérosides (barbaloïne, chrysaloïne) O-hétérosides de C-hétérosides (cascarosides)
		Emplois	Poudre (association) Extrait (associations : MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA...) Extraction des cascarosides
	Autres drogues	Aloes du Cap : Aloes ferox, Liliaceae. Rhubarbe : Rheum officinale, Polygonaceae. Drogue : souche rhizomateuse – Ph. Eur. Nerprun : Rhamnus cathartica, Rhamnaceae. Drogue : fruit Canéficier : Cassia fistula, Fabaceae. Drogue : fruit	

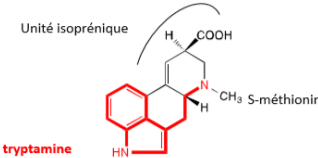
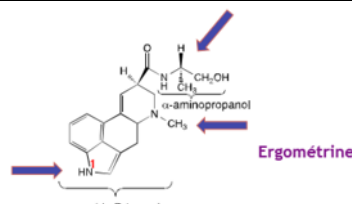


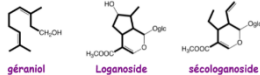
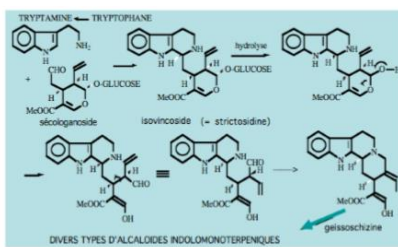
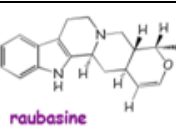
Généralités	ALCALOÏDES			
	Définition	Composé organique azoté : l'atome d'azote est inclus le plus souvent dans un système hétérocyclique Plus ou moins basique Origine naturelle (le plus souvent végétale), de distribution restreinte Donnant des réactions de précipitation avec certains réactifs (réactifs généraux des alcaloïdes) Beaucoup d'alcaloïdes présentent, à faible dose, des propriétés pharmacologiques marquées		
	Etat naturel et répartition	Très largement répandus dans le règne végétal, essentiellement chez les Angiospermes : Liliaceae, Amaryllidaceae, Papaveraceae, Rutaceae, Fabaceae, Loganiaceae, Apocynaceae, Solanaceae, Rubiaceae Tous les organes peuvent en contenir : le plus souvent mélange de complexe d'alcaloïdes Teneur variable : généralement faible Dissous dans le suc vacuolaire sous forme de sels organiques (citrate, tartrate, benzoate...) ou de combinaisons insolubles avec les tanins Rares chez les bactéries (ex : pyocyanine de Pseudomonas aeruginosa) Rares chez les champignons (ex : psilocine des champignons hallucinogènes du genre Psilocibe, ergolines des Claviceps) Chez les animaux : Certains sont issus de la métabolisation d'alcaloïdes végétaux consommés (ex : alcaloïdes pyrrolizidiniques chez les papillons) Certains sont d'origine animale. Les amphibiens comme les salamandres, les anoues du genre Bufo (crapauds), arthropodes, myriapodes, coléoptères... pour constituer des signaux chimiques de défense (allomone*) et de communication (phéromone) * substance produite par un être vivant et agissant sur un autre être vivant au bénéfice de l'émetteur		
	Structure et classification	Structures très variées : mono ou polycycliques Azote le plus souvent intracyclique → noyau déterminant la classification des alcaloïdes (pyridine, pipéridine, tropane, quinuclidine, isoquinoline, quinuclidine, purine, indole...)		
	Biogenèse	Très variable L'azote provient, le plus souvent, d'un acide aminé : lysine, ornithine, tryptophane, tyrosine... Un alcaloïde peut provenir soit uniquement d'acide(s) aminé(s), soit d'acide(s) aminé(s) et d'autre(s) précurseur(s) biogénétique(s) aromatique ou terpéniques		
	Propriétés physico-chimiques	Caractères	Alcaloïdes non oxygénés et de faible masse moléculaire : liquides entraînés à la vapeur d'eau Alcaloïdes oxygénés ou/et de masse élevée : solides cristallisés Saveur amère	
		Basicité	Le doublet libre d'électrons porté par l'atome d'azote confère des propriétés basiques et nucléophiles aux alcaloïdes. La basicité est variable, elle est mesurée par le pKa de l'acide conjugué et dépend de la disponibilité du doublet. Groupes électro-attracteurs : diminue la basicité Groupes électro-donneurs : augmente la basicité Fonction amide : neutre Système hétérocyclique : basicité variable Non aromatique : même basicité que les amines : pipéridine, cocaïne Aromatique : moins basique : effet mésomère (6 e- π), pyridine, isoquinoline, quinuclidine Doublet de l'azote participant à l'aromaticité : base très faible voire acide : indole	
		Solubilités	✓ Fonction du pH $\begin{array}{c} R1 \\ \\ R2-N \\ \\ R3 \end{array} \xrightleftharpoons[OH^-]{H^+ X^-} \begin{array}{c} R1 \\ \\ R2-N^+-H \\ \\ R3 \end{array} X^-$ pH alcalin <i>Forme non ionisée</i> - insoluble dans H₂O - soluble dans les solvants organiques apolaires et les alcools (MeOH, EtOH) pH acide <i>Forme ionisée</i> - soluble dans H₂O et les alcools (MeOH, EtOH) - insoluble dans les solvants organiques apolaires	
		Réactifs précipitants	Réactifs généraux des alcaloïdes : à partir des sels d'alcaloïdes en milieu aqueux Des complexes iodés (réactifs généraux des alcaloïdes) : tétraiodomercure de potassium (réaction de Valser-Mayer), iodobismuthate de potassium (réaction de Dragendorff), iodoplatinate de potassium, réactif iododuré (réaction Bouchardat) Des complexes métalliques : réactifs silicotungstique, phosphotungstique, phosphomolybdique... Acides : acide picrique Tanins Sels de métaux lourds	
	Extraction	Extraction par solvant apolaire	Extraction par l'eau acide	Extraction par solvant polaire organique
		DROGUE PULVÉRISÉE 1) traitement alcalin (NH₄OH, Na₂CO₃, NaOH...) 2) solvant apolaire (CH₂Cl₂, éther, toluène...) solution extractive organique (alcaloïdes + impuretés) phase organique (impuretés) → phase aqueuse (sels d'alcaloïdes) phase aqueuse (impuretés) → 1) alcalinisation 2) solvant organique apolaire phase organique (alcaloïdes bases) 1) lavage (H₂O) 2) séchage (Na₂SO₄ anh.) 3) évaporation alcaloïdes totaux	Drogue pulvérisée H₃O⁺ phase aqueuse acide (sels d'alcaloïdes + impuretés) 1) alcalinisation 2) solvant organique apolaire phase aqueuse (impuretés) → phase organique (alcaloïdes bases) 1) lavage (H₂O) 2) séchage (Na₂SO₄ sec) 3) évaporation alcaloïdes totaux	DROGUE PULVÉRISÉE éthanol, méthanol... solution extractive alcoolique (alcaloïdes bases + sels + impuretés) impuretés → 1) dilution + acide dilué 2) distillation (élimination de l'alcool) 3) filtration phase aqueuse acide (sels d'alcaloïdes + impuretés) 1) alcalinisation 2) solvant organique apolaire phase aqueuse (impuretés) → phase organique (alcaloïdes bases) 1) lavage (H₂O) 2) séchage (Na₂SO₄ anh.) 3) évaporation alcaloïdes totaux
	Caractérisation	Réactions de précipitation et de coloration : non spécifiques (réactifs généraux) ou spécifiques Chromatographies : sur couche mince, en phase gazeuse, CLHP		
	Dosage	Alcaloïdes totaux	Volumétrie : directe, par retour, en milieu non aqueux Spectrophotométrie : UV, visible, spectrophotométrie	
Spécifique d'un alcaloïde		Méthodes chimiques Méthodes chromatographiques : CCM et densitométrie, CLHP, CPG		
Propriétés pharmacologiques et emplois	Nombreuses utilisations en thérapeutique : système nerveux central, antipaludique, système cardiovasculaire, antitumoraux, anesthésiques locaux Matières premières d'extraction destinées à l'hémisynthèse			

Alcaloïdes tropaniques	Caractères généraux	Structure et répartition	Noyau tropane : fusion des noyaux N-méthylpyrrolidine et N-méthylpipéridine Propriétés pharmacologiques différentes selon la configuration de l'hydroxyle en 3 Tropanol : parasympholytiques Pseudotropanol : anesthésiques locaux TROPANE  formule plane formule spatiale  Tropanol (trans)  Pseudotropanol (cis)		
			Alcaloïdes dérivant du pseudo-tropanol Alcaloïdes du cocaier : <i>Erythroxylum coca</i> Tropacocaïne : ester du pseudo-tropanol et de l'acide benzoïque Cocaïne : ester de la méthylecgonine et de l'acide benzoïque Cinnamylcocaïne : ester de la méthylecgonine et de l'acide cinnamique  ecgonine (R = H)  méthylecgonine (R = CH₃)  tropacocaïne  cocaïne (R = C₆H₅)  cinnamylcocaïne (R = CH=CH-C₆H₅)	Alcaloïdes dérivant du tropanol Alcaloïdes des Solanacées parasympholytiques Hyoscyamine : ester du tropanol et de l'acide (-)-tropique (lévogyre) Atropine : ester du tropanol et de l'acide (+/-)-tropique (racémique) Scopolamine = hyoscine : ester de scopolol et de l'acide (-)-tropique (lévogyre)  (-)-hyoscyamine  (+)-atropine  (-)-scopolamine	Biogenèse du noyau tropane 
			Propriétés physico-chimiques Alcaloïdes dérivant du tropanol et du pseudo-tropanol fragiles : Les fonctions ester sont facilement hydrolysables Déshydratation aisée de l'acide tropique en acide atropique Racémisation facile de l'acide tropique Conséquences pratiques : précautions particulières à prendre lors de la dessiccation des drogues et de l'extraction des alcaloïdes		
			Caractérisation Réactif de Vitali-Morin : après traitement par l'HNO₃ fumant et reprise du résidu par l'acétone – coloration violet foncé en présence de KOH/EtOH		
			Dosage Colorimétrique, CLHP, CPG...		
			Pharmacologie Les propriétés pharmacologiques dépendant de la configuration de l'hydroxyle en 3 : Alcaloïdes dérivant du pseudo-tropanol : anesthésiques locaux et sources de toxicomanie (cocaïne) Alcaloïdes dérivant du tropanol : parasympholytiques et antispasmodiques (hyoscyamine, atropine, scopolamine)		
		Propriétés	Alcaloïdes dérivant du tropanol Hyoscyamine Plus active que l'atropine racémique Effet parasympholytique et antispasmodique : inhibiteurs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine localisés dans les organes périphériques et dans le SNC. L'atropine inhibe de façon compétitive et réversible la fixation de l'acétylcholine sur ces récepteurs. Cet antagonisme entraîne sur les organes impliqués des effets d'apparence sympathomimétique Effet parasympholytique – L'atropine induit au niveau : Fibres lisses : relâchement et inhibition motrice. Sécrétions : diminution de la plupart des sécrétions : biliaires, gastriques, salivaires, sudorales, pancréatiques, lacrymales, bronchiques ... Bronches : bronchodilatation et action antisécrétoire Ceil : mydriase passive – paralysie de l'accommodation (diminution du tonus des muscles ciliaires) – augmentation de la pression intraoculaire Cœur : augmentation du rythme cardiaque Vaisseaux : faible effet constricteur – augmentation modérée de l'hypertension Effet de l'atropine sur le système nerveux autonome : Inhibiteur des récepteurs muscariniques centraux		
			Scopolamine Activité parasympholytique identique mais moins marquée que l'atropine Action différente au niveau du SNC sédative, dépressive, hypnotique et amnésiante A forte dose, elle est « incapacitante » : trouble de la locomotion, de l'élocution et diminution des facultés intellectuelles		
			Alcaloïdes dérivant du pseudo-tropanol Cocaïne Feuilles de coca : Erythroxylum coca, Erythroxylaceae.. (Cordillère des Andes) Puissant psychotrope, stimulant du SNC, hyperactivité et euphorie addictive : dépendance psychique, classée comme stupéfiant depuis 1961 Chef de file des anesthésiques locaux Utilisée comme anesthésique local et a servi de modèle pour la structure des anesthésiques locaux utilisés actuellement en thérapeutique		
		Emplois : dérivés du tropanol	Formes galéniques Très peu utilisées car balance bénéfice-risque négatif : formes homéopathiques Poudres titrées (Ph. Eur.), à partir des 2 drogues (feuilles) : belladone, stramoine (datura officinal) Extraits secs titrés de feuilles de belladone (Ph. Eur.), de jusquiame (Ph. Fr.) Teinture de jusquiame (Ph. Fr.) Huile de jusquiame Indications : utilisées en association dans des préparations à visées antispasmodiques, neurosédatives, antiasthmatiques et antisécrétoires gastriques Contre-indications : glaucome aigu, glaucome à angle fermé (contre-indication absolue), adénome prostatique		

Alcaloïdes tropaniques	Caractères généraux	Emplois : dérivés du tropanol	Extraction des alcaloïdes	Hyosciamine et atropine	Indications : Antispasmodique : traitement symptomatique Prémédication en anesthésie : protection des manifestations cardiaques vagues (réflexe vagale, arrêt cardiaque) Urgence cardiovasculaire : BDM, IDM Ophtalmologie : affections inflammatoires du segment antérieur de l’œil et mydriatique d’action très prolongée, traitement des uvéites, traitement de certains strabismes Antidote spécifique des anticholinestérasiques : insecticides, organophosphorés et carbamates ou par les médicaments parasympho-mimétiques ou cholinomimétiques Malaises vagues Effets secondaires Fièvre Sécheresse de la bouche Tachycardie, palpitation Constipation, rétention urinaire Syndrome confusionnel chez le sujet âgé Contre-indications : glaucome à angle fermé (glaucome aigu)	
				Scopolamine	Indications Antispasmodique, prémédication en anesthésie Soins palliatifs : éliminations des sécrétions salivaires Prévention des symptômes du mal des transports Contre-indication : glaucome à angle fermé (glaucome aigu)	
			Dérivés hémi-synthétiques	Dérivé de l’atropine Bromure d’ipratopium – Ph. Eur : bronchodilatatur et anticholinergique nasal – Atrovent®, association : Bronchodual®		
				Dérivés de la scopolamine Bromure de N-butylscopolamine : antispasmodique (inj.) Scoburen® : R=C ₄ H ₉ . Douleurs liées aux troubles du fonctionnement du tube digestif, voies biliaires, douleurs gynécologiques, traitement en soins palliatifs de l’occlusion intestinale Bromure de tiotropium Spiriva®. Poudre pour inhalation, traitement de BPCO		
	Solanacées para-sympholytiques	Plantes	Belladone	Atropa belladonna Vivace. Feuilles simples, ovales, géminées au niveau des inflorescences. Fleurs solitaires violacées ou jaune-brun à corolle campanulée. Fruit : baie noire		
			Datura	Datura stramonium Annuelle. Feuilles ovales, triangulaires découpées. Fleurs blanches tubuleuses. Fruit : capsule épineuse		
			Jusquiamine noire	Hyoscyamus niger Annuelle ou bisannuelle. Feuilles découpées velues. Fleurs jaunâtres veinées de noir-violacé. Fruit : pyxide		
		Drogues	Feuilles (seules ou mêlées de sommités florifères) belladone, datura : Ph. Eur. Sources : culture de variétés sélectionnées. Sélection par voie naturelle des graines. Récolte au moment de la floraison. Séchage dans des tunnels séchoirs (T° < 50°C) Caractères morphologique : feuilles séchées, brisées, agglomérés, chiffonnées, de couleur vert grisâtre et d’odeur vireuse Caractères microscopiques : nervure saillante sur les deux faces, mimbe à mésophylle asymétrique, tissu criblé périmédullaire (caractère commun), poils tecteurs, oxalate de calcium. Aspect différent dans le limbe : sable (belladone), macles (datura), prismes (jusquiamine)			
		Composition chimique	Substances banales Eau, matières minérales (abondantes : 15%) Scopolétole (belladone) Amines et alcaloïdes Tétraméthylputrescine (jusquiamine), diamine		 scopolétole	 tétraméthylputrescine
		Propriétés pharmacologiques	Le noyau tropane se forme dans les racines puis migre dans les feuilles (modifications mineures) L’époxydation du tropanol se fait dans les feuilles			
Contrôle		Identification	Botanique (coupe et poudre) Physicochimique : caractérisation des alcaloïdes CCM à l’aide de témoins et évaluation semi-quantitative des constituants			
		Dosage	Dosage des alcaloïdes totaux non volatils Extraction des alcaloïdes traités par NH ₄ OH et un solvant organique apolaire Purification extraction liquide/liquide Dosage des AT purifiés : dosage acidimétrique en retour			
Emploi		Préparations de formes galéniques uniquement				
Sources industrielles d’alcaloïdes tropaniques	Hyosciamine et atropine	Jusquiamine d’Egypte : Hyoscyamus muticus. Feuille : 0,5 à 1% d’alcaloïdes dont 90% d’hyoscyamine dans l’atropine Duboisia leichhardtii (arbuste d’Australie). Feuille : 2 à 4% d’alcaloïdes (en majorité hyoscyamine)				
	Scopolamine	Datura metel (Inde, Egypte). Feuille : 0,5% d’alcaloïdes (en majorité scopolamine) Datura sanguinea (arbuste d’Amérique du Sud). Feuille : 0,7% de scopolamine Duboisia myoporoides (arbuste d’Australie et de Nouvelle-Calédonie). Feuilles : 0,6 à 3% d’alcaloïdes				

Alcaloïdes indoliques	Caractères généraux		Structure à noyau indole ou dihydroxyindole : origine biogénétique commune, tryptophane, tryptamine Deux classes d'alcaloïdes d'intérêt thérapeutique Alcaloïdes indolo-monoterpéniques : alcaloïdes des rauwolfia et des pervenches Alcaloïdes indolo-isopréniques : alcaloïdes de l'ergot de seigle		
	Structures des dérivés de l'acide D-lysergique	Structure de l'acide lysergique	En 8 : un COOH de configuration β Double liaison en 9-10 H5 de configuration β		
		Structure des dérivés	Alcaloïdes naturels : levogyres. Amides simples (20%), solubles dans l'eau Ergométrine (= ergobasine = ergonovine) Alcaloïdes peptidiques (80%), insolubles dans l'eau Squelette commun : ergopeptine		
	Propriétés physico-chimiques	Solubilités	Amides simples : solubles dans l'eau Alcaloïdes peptidiques bases : insolubles dans l'eau		
		Stabilité	Alcaloïdes sensibles à la température, la lumière, l'humidité et au pH alcalin Isomérisation facile en dérivés isolysergiques		
		Réactions de caractérisation	Réactions généraux des alcaloïdes Réaction caractéristique : réaction de Van-Urk		
Alcaloïdes indolo-isopréniques dérivés de l'acide lysergique : alcaloïdes de l'ergot	Réactivité chimique et dérivés hémisynthétiques				
	Source : ergot de seigle	Définition	Champignon parasite de l'ovaire du seigle, cycle complexe Droque = ergot : forme de résistance du champignon (sclérote) Emplois : extraction des alcaloïdes utilisés tels quels ou après transformations hémisynthétiques		
		Cycle végétatif	L'ergot de seigle se présente au cours de son cycle évolutif sous 2 formes suivant la saison Forme végétative (stroma conidiogène), constituée par un enchevêtrement de filaments Forme de résistance (sclérote) Cycle évolutif complexe Phase sexuée : ascospores Phase asexuée : conidies Phase de condensation		
		Composition chimique	Masses allongées +/- arquées : 1 à 4 cm de long, 2 à 7 mm de diamètre, couleur noir violacée, marquées de 2 sillons longitudinaux de cassure nette, blanchâtres au centre Frais : odeur de champignon → devient ammoniacale au vieillissement Coupe transversale : présence d'hyphes (filaments très condensés, très serrés de la sphacélie) à l'aspect : Au centre : d'un pseudoparenchyme formé de cellules ovales ou arrondies (gouttelettes huileuses) A la périphérie d'un pseudo écorce : filaments rectangulaires, colorés en brun-violet Substances banales Eau 2 à 10% Sels minéraux (2 à 6%), phosphate de Ca, Mg et K Pigments rouge et jaune Glucides : glucose, tréhalose Lipides (30%) dont 1% de stérols (ergostérol ou provitamine D2) Protides : aminoacides, ex : histidine et tyrosine Amines comme l'histamine et la tyramine Alcaloïdes : amides de l'acide D-lysergique Alcaloïdes apparentés : clavines, ergolines		

Alcaloïdes indoliques	Alcaloïdes indolo-isopréniques dérivés de l'acide lysergique : alcaloïdes de l'ergot	Sources : ergot de seigle	Biogenèse	Motif lysergique : tryptophane + unité isoprénique 	
			Contrôle	Identité	Botanique : macroscopique et microscopique Physicochimique : Recherche des pigments anthraquinonique colorés en rouge Caractérisation des alcaloïdes de l'ergot Obtention des AT : extraction : poudre de l'ergot de seigle <i>Claviceps purpurea</i> Caractérisation des AT : Réactifs généraux des alcaloïdes, van Urk CCM, CLHP (témoins)
				Dosage	Dosage des AT (après extraction et purification) : spectrophotométrie (Van Urk) Dosage de chaque alcaloïde : Ph. Fr. pour doser l'ergotoxine (séparation des 4 constituants) Alcaloïdes instables : dosage à l'abri de la lumière et de l'air Conservation sous atmosphère inerte et entre 0°C et 5°C
			Méthodes de production	Culture en champs	Ergots de culture (souches sélectionnées) Ensemencement des ascospores de <i>Claviceps purpurea</i> sur milieu glucidique Mycélium ou sphacélie donne des conidies Conidies en suspension aqueuse pour infestation Infestation artificielle du seigle avant floraison Miellée de conidies disséminées par les insectes
				Fermentation	2 souches sélectionnées : <i>Claviceps paspali</i> (acide lysergique destiné à l'hémisynthèse) et <i>Claviceps purpurea</i> (alcaloïdes peptidiques) Production Culture en fermenteur de protoplastes Culture en cascade : milieu riche en saccharose, acide citrique, sels minéraux
				Obtention de dérivés d'hémisynthèses	Modification du groupe amidifiant Méthylation de l'azote en 1 Modification du substituant de l'azote piperidinique 
			Pharmacologie	Aspects généraux	Parenté structurale des alcaloïdes avec les amines biogènes (noradrénaline, dopamine, sérotonine) → affinité élevée pour les récepteurs de ces neurotransmetteurs. Ils exerceront une activité agoniste ou/et antagoniste au niveau des récepteurs α-adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques. Cette activité variera en fonction des caractéristiques structurales des alcaloïdes et du territoire où se situent les récepteurs (veines, artères, utérus...)
				Alcaloïdes se fixant sur les récepteurs α-adrénergiques	Stimulants (vasoconstricteurs, ocytociques) Ergotamine : (peptidique) propriétés vasoconstrictrices et utérotoniques Ergométrine : (amide simple) ocytocique Méthylergométrine : (hémisynthétique) ocytocique (propriété plus marquée) Inhibiteurs (vasodilatateurs, antimigraux) Dihydroergotamine, vasodilatateur au niveau artériel, vasoconstricteur très faible au niveau des veines → activité antimigraux Dihydroergotoxine, forte activité vasodilatatrice au niveau artériel → amélioration de l'apport en oxygène et glucose au cerveau
				Alcaloïdes se fixant sur les récepteurs sérotoninergiques	Stimulants (antimigraux) : Ergotamine (alcaloïde tripeptidique). Effet vasoconstricteur résultant d'une double stimulation des récepteurs α-adrénergiques et sérotoninergiques → Traitement de la crise de la migraine Inhibiteurs : Méthysergide (dérivé hémisynthétique de l'ergométrine (méthyle sur l'azote indolique)). Puissante action antisérotoninergique par blocage des récepteurs centraux → traitement de fond de certaines migraines imputables à une libération de sérotonine
				Alcaloïdes se fixant sur les récepteurs dopaminergiques	Stimulants (inhibiteurs de la sécrétion de prolactine, antiparkinsoniens) : hémisynthétiques Bromocriptine : effets agonistes dopaminergiques centraux se traduisent par 2 actions → Effet antiparkinsonien et freine la sécrétion de prolactine et réduit l'hyperprolactinémie physiologique (grossesse post-partum) ou pathologique Lisuride : agoniste dopaminergique plus puissant que la bromocriptine → activité antiparkinsonienne + marquée que la bromocriptine et activité antiprolactine Cabergoline : Effets agonistes dopaminergiques centraux → activité antiprolactine et traitement de l'hyperprolactinémie Quinagolide : dérivé de synthèse non dérivé de l'ergot → mêmes indications

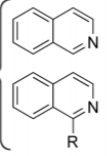
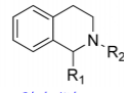
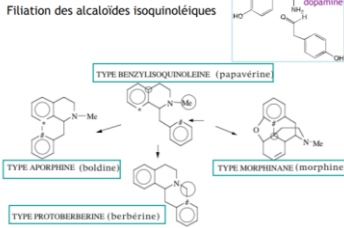
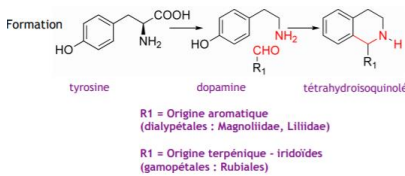
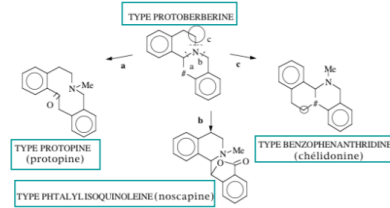
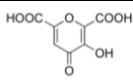
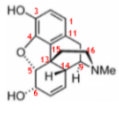
Alcaloïdes indolo-isopréniques dérivés de l'acide lysergique : alcaloïdes de l'ergot	Sources : ergot de seigle	Relations structure-activité	Configuration en 8 Les dérivés de l'acide isolysergique sont inactifs Double liaison en 9-10 : paraît nécessaire à l'activité stimulante des fibres lisses, en particulier à l'activité ocytotique, par réduction de la double liaison 9-10, les alcaloïdes du groupe, l'ergotoxine dihydroergotoxine), voient leur activité α-adrénolytique vasculaire accrue tandis que les propriétés ocytotiques disparaissent totalement Méthylation de l'N indolique : accroît considérablement les propriétés antisérotoninergiques Bromation en 2 : accroît considérablement l'activité dopaminergique	
		Emplois	Ergométrine et homologues	Ergométrine (maléate) – Ph. Eur. : commercialisé sous forme de méthylergométrine Méthylergométrine (maléate) (METHERGIN®) : hémorragies du post-partum et de la délivrance → Substrat du cytochrome CYP3A4, interactions médicamenteuses risque de vasoconstriction avec les inhibiteurs : érythromycine et autres macrolides Méthysergide (maléate acide) (Deseril®) : antisérotonine, traitement de fond de la migraine → N'est plus commercialisé
			Ergotamine et dérivés	Ergotamine (tartrate) : association avec la caféine : GYNERGENE CAFEINE® traitement de la crise de migraine, en dernière intention Dihydroergotamine (mésilate) : alphamimétiques (IM, SC, IV), traitement curatif de la crise de migraine Incompatibilités : érythromycine et autres macrolides
			Dérivés de l'ergotoxine et autres dérivés actifs sur les récepteurs dopaminergiques	Bromocriptine (mésilate)(PARLODEL®) : antiparkinsonien dopaminergique (agoniste dopaminergique), traitement de première intention, anti-hyperprolactinémie Lisuride (maléate acide) (AROLAC® 0,2mg) : agoniste dopaminergique central plus puissant que la bromocriptine Cabergoline DOSTINEX® 0,5 mg : hyperprolactinémie liée à un adénome hypophysaire
Alcaloïdes indoliques	Biogenèse	Groupe homogène d'alcaloïdes indoliques ayant d'apparentes diversités structurales Précurseurs communs : tryptophane (unité tryptaminique), sécologanoside (unité monoterpénique) Alcaloïdes du type coryane, alcaloïdes des types ibogane et aspidospermane		
		 Modification de la partie monoterpénique 3 types Sans réarrangement coryane ibogane Avec réarrangement aspidospermane Alcaloïdes des types ibogane et aspidospermane aspidospermane ibogane Vincamine Catharanthine - Alcaloïdes du type coryane Groupe yohimbane : Formation d'une liaison 17-18 yohimbine (groupe du yohimbane) raubasine (groupe de Théréoyohimbane) Groupe hétéroyohimbane : Formation d'un cycle dihydropyrane ⇒ méthyle sur le cycle E		
	Répartition botanique	Plus de 3000 alcaloïdes 3 familles : Dicotylédones, Gamopétales Ordre des Gentianales : Apocynaceae (Vinca, Catharanthus, Voacanga, Ochrosia...) et Loganiaceae (Strychnos, Gelsemium) Ordre des Rubiales : Rubiaceae (Pausinystalia, Nauclea...)		
	Pervenches	Petite pervenche : Vinca Minor	Plante	Utilisée pour l'extraction de la vincamine Plante herbacée indigène, vivace 2 sortes de tiges : rampantes et stériles (2 à 3m) ou dressées portant les fleurs (20cm) Fleur solitaire de type 5
Drogue			Feuille – Ph. Fr., parties aériennes Composition chimique : alcaloïdes totaux (0,3 à 1%) Vincamine : double action au niveau cérébral : Action métabolique permettant une meilleure utilisation du glucose et de l'oxygène circulant (oxygénateur) Action hémodynamique : action vasodilatatrice des vaisseaux cérébraux de petits et moyens calibres et des capillaires (vasorégulateur cérébral) Plus de spécialité commercialisée : utilisation de la plante entière en phytothérapie comme astringent et vulnéraire	
Source et récolte			Plante sauvage : plante de sous-bois. Culture de variétés sélectionnées (Hongrie) : 3 fois plus riche en vincamine, récolte en automne Pervenche tropicale, Apocynaceae. Sous-arbrisseau employé pour l'extraction	
Pervenche de Madagascar : Catharanthus roseus		Drogues	Drogue : racines. Pour l'extraction de la raubasine ou ajmalicine : sympatholytique, α-bloquant, vasodilatateur périphérique utilisé dans le déficit cognitif du sujet âgé – Plus commercialisé Drogue : parties aériennes. De 2 alcaloïdes utilisés en chimiothérapie anticancéreuse (cf cours oncologie) : vinblastine R=CH3 et vincristine R=CHO	 raubasine

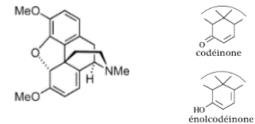
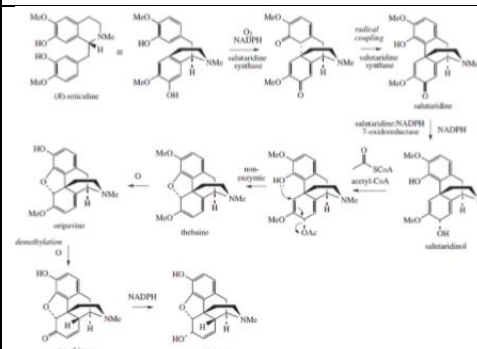
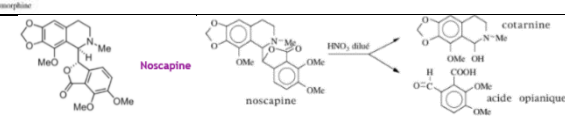
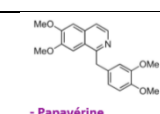
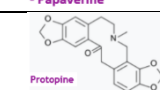
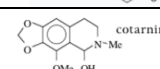
Alcaloïdes indoliques	Alcaloïdes indolo-monoterpéniques	Rauwolfias	Définition générale	Arbustes ou arbres des régions tropicales humides. Alcaloïdes indoliques (réserpine) dans les racines de <i>Rauwolfia serpentina</i> , <i>Rauwolfia vomitoria</i> , <i>Rauwolfia tetraphylla</i>		
			Plantes	Origine géographique des sources et récoltes : Rauwolfia serpentina (arbuste de 30cm à 1m). Asie : Inde, Pakistan, Cylan, Thaïlande Rauwolfia vomitoria (arbre de 6m à 7m). Afrique : Zaïre, Côte d'Ivoire, Nigeria Rauwolfia tetraphylla (arbre de 2m à 3m). Inde et Caraïbes Fleur de type 5 : sépales soudés à la base, pétales en corolle tubuleuse blanche Fruit : 2 petites drupes noires à maturité		
			Drogue	Rhizomes et racines séchées de <i>Rauwolfia serpentina</i> , <i>R. vomitoria</i> , <i>R. tetraphylla</i>		
			Composition chimique	Alcaloïdes indoliques de 0,7 à 2,4 % d'AT (30 composés différents) : Principe actif : Réserpie, rescinnamine, diserpidine de 0,1 à 0,2%. Groupe du yohimbane (type corynane) Alcaloïdes de type hétéroyohimbane. Alcaloïdes de type raubasine et alcaloïdes de type serpentine		
			Contrôle	Identification botanique : racines, examens des coupes et des poudres Identification physicochimique : caractérisation des alcaloïdes (CCM), révélateur : sulfate de cérium Dosage classique des alcaloïdes totaux AT = 1%		
			Pharmacologie	Résérpine, rescinnamine, deserpidine	Déplétion en catécholamine (sérotonine, dopamine) Action neuroleptique : se manifeste vi-à-vis de l'agitation psychique et de l'activité motrice. A dose élevée : la dépression est d'abord lente puis durable Action antihypertensive (doses modérées) : s'exerce lorsque la tension artérielle du sujet est anormalement élevée (effets centraux et périphériques) Actions secondaires à fortes doses (congestion nasale, hypersécrétion gastrique, ulcérigène, dépression...)	
			Raubasine	Vasodilatateur adrénergique agissant par blocage des récepteurs α artériolaires		
		Emplois	Réserpine : utilisée pour ses propriétés antihypertensive ; TENSIONORME® (association + diurétique : bendrofluméthiazide). A faible dose : pas d'effet secondaire et synergie d'action des deux molécules			
		Yohimbe	Plante	Arbre d'Afrique tropicale (forêts Cameroun) pouvant atteindre 30m de haut. Ecorce rationnellement utilisée comme aphrodisiaque. Ce qui a généré une hausse de l'exportation et une surexploitation de cette ressource		
			Drogue	<i>Pausinystalia johimbe</i> Drogue : écorce de tronc Alcaloïdes indoliques : 2 à 4% Yohimbine et stéréoisomères (corynanthéine = COOMe β) Alcaloïde de structure proche de celle de réserpine Propriétés vasodilatatrices Extraction de la yohimbine (chlorhydrate) A faible dose : antagoniste des récepteurs adrénergiques α-2 présynaptiques A forte dose : inhibition des récepteurs α-adrénergiques postsynaptiques. Vasodilatateur, hypotenseur YOCORAL® 5mg : traitement d'appoint de l'insuffisance érectile		

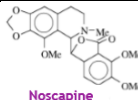
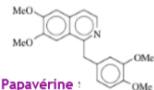
Alcaloïdes quinoléiques	Définition	Noyau quinoléique Noyau tétrahydroquinoléique Alcaloïdes des quinquinas					
	Les quinquinas, Rubiaceae	Plantes	Plusieurs sources d'extraction Espèces sauvages : Quinquina rouge (<i>Cinchona pubescens</i> = <i>C. succirubra</i>) . Quinquina jaune (<i>C. calisaya</i>), Quinquina ledgeriana : (<i>C. ledgeriana</i>), Quinquina gris (<i>C. officinalis</i>) Quinquinas hybrides : <i>C. hybrida</i> = <i>C. ledgeriana</i> x <i>C. pubescens</i> et <i>C. robusta</i> = <i>C. officinalis</i> x <i>C. pubescens</i> Arbres de taille moyenne (10-15 m) originaires d'Amérique du Sud. Originaires du versant oriental de la cordillère des Andes. Altitude : 1200 et 3000 m, forte pluviosité, température moyenne				
		Drogue	Sources et récoltes	Ecorces du tronc, des branches et des racines Cueillette (très faible) Culture : pays producteurs : cultures de Java, culture en Indonésie, en Afrique et en Amérique du Sud Modalités et conditions de culture. Récolte et séchage			
			Caractères	Morphologiques	Quinquina rouge	Surface externe gris brunâtre ou brun rouge, surface interne brun rouge Ecorces de tronc : fragments aplatis Ecorces des branches : fragments enroulés Saveur amère (alcaloïdes) et très astringente (tanins)	
					Quinquina jaune	Aspect voisin, mais surface lisse (non crevassee car privée de suber), plus jaune, plus amère (+ riche en alcaloïdes) et moins astringent (- riches en tanins)	
					Quinquina gris	Aspect différent. Ecorces de branches sous forme de tuyaux de couleur gris brun, et recouvertes de lichens Peu amère et fortement astringent	
			Microscopiques	Coupes : cônes libériens caractérisés par des fibres sclérifiées Poudre : caractérisée par la présence de fibres sclérifiées à paroi épaisse et ayant un lumen étroit avec des canalicules élargies à la base (aiguillons de rosiers)			
	Composition chimique	Constituants banals	Eau (5 à 10%), sels minéraux (1 à 3%), Amidon, gomme-résine Tanins catéchiques (3 à 5 %) Principe amer (quinovoside) hétéroside triterpénique Acide quinique				
		Principes actifs	Alcaloïdes majeurs	4 composés : Quinine (8S, 9R), quinidine (8R, 9S) : substitués en 6' par un méthoxy Chinchonine (8S, 9R), cinchonidine (8R, 9S) : non substitués			

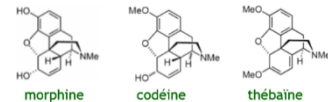
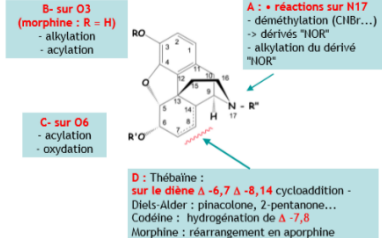
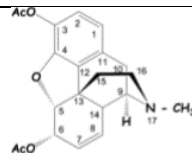
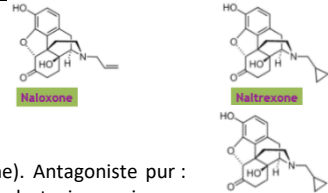
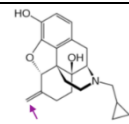
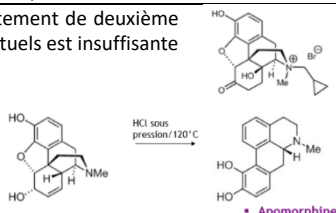
Alcaloïdes quinquinaïques	Composition chimique	Principes actifs	Alcaloïdes majeurs	Représentent 30 à 60% des alcaloïdes Caractère bibasique <chem>CN1[C@H]2[C@@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccc(OC)nc32</chem> (-)-Quinine (≈ 50 % des AT) <chem>CN1[C@@H]2[C@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccc(OC)nc32</chem> (+)-Quinidine (stéréoisomère de la quinine) <chem>CN1[C@H]2[C@@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccccc32</chem> (-)-Cinchonidine <chem>CN1[C@@H]2[C@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccccc32</chem> (+)-Cinchonine (stéréoisomère de la cinchonidine) substitués en 6' par un Méthoxy <chem>CN1[C@H]2[C@@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccc(R)nc32</chem> 3R, 4S, 8S, 9R (-)-quinine (R = OMe) <chem>CN1[C@H]2[C@@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccc(R)nc32</chem> 3R, 4S, 8R, 9S (+)-quinidine (R = OMe) <chem>CN1[C@H]2[C@@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccccc32</chem> (-)-cinchonidine (R = H) <chem>CN1[C@H]2[C@@H](C=C)[C@H](O)[C@@H](C1)c3ccccc32</chem> (+)-cinchonine (R = H) Pas substitués en 6'
			Alcaloïdes mineurs	Dérivés réduits et stéréoisomères des précédents: quinicine, cinchonamine...
			Biogenèse des alcaloïdes	Dérivent d'un précurseur indolomonoterpénique via un intermédiaire du type cinchonamine (strictosidine → corynanthéal → cinchoninone)
			Propriétés physico-chimiques des principes actifs	Formation en quinicine
				Caractères bibasique « sels basiques » → solutions neutres Ex : sulfate basique Q₂, H₂SO₄, 2 H₂O « sels acides » → chimiquement neutres → solutions acides Ex : sulfate acide Q, H₂SO₄, 7 H₂O 1 pKa = 8,5 2 pKa = 4,1 1 + 2 « sels basiques » → solutions neutres Ex : sulfate basique Q₂, H₂SO₄, 2 H₂O 1 + 2 « sels acides » → chimiquement neutres → solutions acides Ex : sulfate acide Q, H₂SO₄, 7 H₂O
	Contrôle	Identification	Extraction	5- Extraction
			Sels utilisés de quinine	Sel d'acide bivalent : sulfate basique : Q₂, H₂SO₄, 2H₂O - Ph. Eur. Sels d'acide monovalent : chlorhydrate : Q, HCl, 2H₂O et bromhydrate : Q, HBr, H₂O
	Contrôle	Physico-chimiques	Botanique	Macroscopique et microscopique des drogues entières et des poudres (fibres libériennes sclérifiées)
			Dosage	Caractérisation des alcaloïdes : Réactions colorées : Quinine et quinidine : en solution dans les acides oxygénés → fluorescence bleue intense (UV) CCM en présence de témoins. Révélation : fluorescence en présence d'acides oxygénés (quinine, quinidine) puis Réactif à l'iodoplatinate de potassium (4 alcaloïdes) CLHP (témoins) Alcaloïdes totaux et alcaloïdes du groupe de la quinine. Ph. Fr. : AT : 6,5 % dont 30 à 60% d'alcaloïdes de type quinine Extraction des alcaloïdes : poudre alcalinisée, traitement par un solvant organique apolaire Purification des alcaloïdes par extraction liquide - liquide (acide - base) Dosage des AT effectué sur un solution aqueuse acide Spectrophotométrique différentielle (UV). Détermination des DO à 2 longueurs d'onde : quinine et quinidine (348 nm), cinchonine et cinchonidine (316 nm) Détermination des teneurs en alcaloïdes (quinine / quinidine) et (cinchonine / cinchonidine) par comparaison aux solutions étalons témoins de quinine et de cinchonine

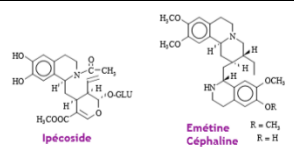
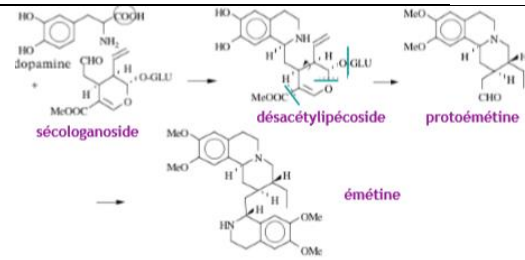
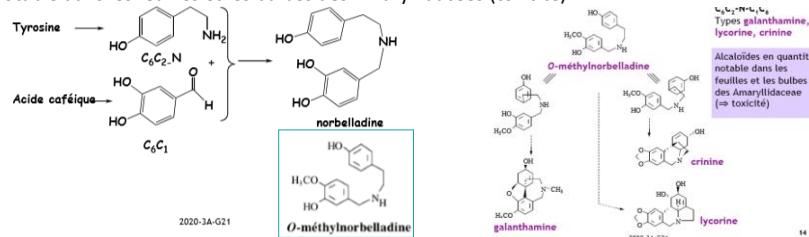
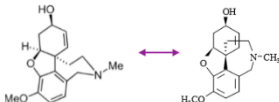
Alcaloïdes quininolés	Propriétés pharmacologiques	Quinine	Action antimalarique agit sur le plasmodium action cardiovasculaire, ocytotique, antipyrétique tonique amer Active sur des formes de paludisme résistantes aux traitements classiques : pénètre dans la vacuole du plasmodium et inhibe la polymérase qui transforme, l'hème toxique en hémozoïne atoxique, phase erythrocytaire			
			Antimalarique : schizontocide (formes endoérythrocytaires asexuées du parasite), très faiblement gamétocide (active sur Plasmodium vivax, falciparum, malariae, ovale) → inhibe la protéase qui dégrade les acides aminés de l'hémoglobine et inhibe la polymérisation de l'hème de l'hémoglobine, se fixe sur l'ADN des formes jeunes des schizontes et provoque leur destruction en 2 à 4j Cardiovasculaire : dépresseur de toutes les fonctions cardiaques. Au niveau myocardique, la quinine diminue la conductibilité, l'excitabilité et la contractilité Antipyrétique et analgésique : faible activité Ocytotique : action hypotonique sur l'utérus gravide Tonique amer à faible dose			
			Cinchonidine, cinchonine			
			Propriétés très proches mais - actives et + toxiques			
			Quinidine			
	Emplois	Quinine	Indications thérapeutiques	Effets indésirables et toxicité	Antiarythmique cardiaque Action cardiovasculaire : antifibrillant et activité antiarythmique Diminue l'excitabilité Déprime la conduction (diminue la vitesse de conduction auriculaire et intra-ventriculaire) Ralentit la fréquence cardiaque Puissamment dépressive de toutes les fonctions myocardiques Freine l'entrée du Na dans la cellule Aussi efficace sur Plasmodium, elle n'est pas utilisée comme antimalarique car effets marqués sur la conduction cardiaque	
					Selon les doses : A faible dose : tonique amer A dose plus forte : antipaludique, antipyrétique (quinine alcaloïde majoritaire)	
					Formes galéniques	
					Extraction	
					Dihydroquinidine	
Modèle pour les composés de synthèse	Chroloquine, hydroxychloroquine, amodiaquine					

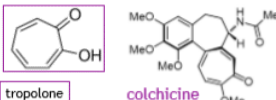
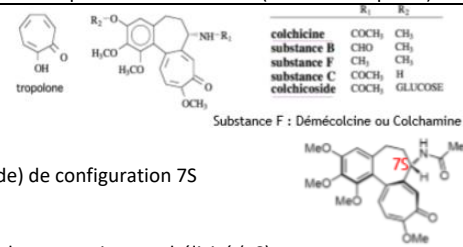
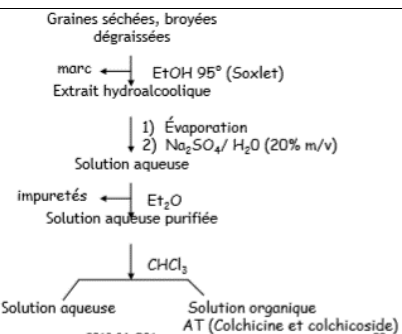
Généralités	Noyau isoquinoléine plus ou moins hydrogéné				
	Noyau isoquinoléique  Noyau tétrahydroisoquinoléique  Généralités Filiation des alcaloïdes isoquinoléiques  Formation  Principaux types d'alcaloïdes isoquinoléiques / familles botaniques - C₈C₇-N-C₈C₆ ex : Liliaceae, Colchicaceae - C₈C₇-N-C₈C₆ ex : Amariellidaceae - C₈C₇-N-C₈C₆ ex : Ranunculales, Papaverales, Laurales - C₈C₇-N-C₈C₆ ex : Gentianales, Rubiales Filiation des alcaloïdes isoquinoléiques 				
Alcaloïdes isoquinoléiques	Plante	Papaver somniferum, Papaveraceae : source d'alcaloïdes morphiniques Plante herbacée annuelle (0,5 à 1,5 m) laticifère dans tous les organes (sauf dans les graines) Tige dressée ± velue, feuilles alternes, fleurs terminales et solitaires - calice à 2 sépales - 4 pétales chiffonnés nombreuses étamines à anthères noires Papaver somniferum L. Variété <i>nigrum</i> (Europe) : capsule sphérique, graine grisâtre Papaver somniferum L. variété <i>album</i> (Asie) : graine blanc jaunâtre capsule ovoïde indéhiscence Papaver somniferum L. variété <i>glabrum</i> (Moyen Orient) : graine noire, capsule large et globuleuse Papaver somniferum L. variété <i>setigerum</i> (spontanée en Europe) : fleurs violettes, feuilles poilues graines réniformes, capsule subglobuleuse			
	Drogue	Opium brut - Ph. Eur. : latex obtenu par incision des capsules encore vertes et soumis à une dessiccation ± poussée Capsule (Ph. Fr. - tableau A) : formes et dimensions variées. Récoltes avant maturité complète (gris jaune ou jaune paille)- elles doivent être privées de leurs graines Feuille (Ph. Fr.) Graine (Ph. Fr.) : de petites tailles, inodores. Servent à l'extraction de l'huile d'oeillette et dans les pains et pâtisseries Pavot vert (ou pavot en vert) : capsules vertes avec la partie supérieure de la tige séchée « Paille de pavot » : capsules récoltées à maturité complète dont on sépare les graines. Matériel presque sec broyé. Principales sources de matières premières pour l'extraction des alcaloïdes			
	Production	Tempéré chaud	Seul l'Inde (99%) est producteur licite d'opium Culture : climat sec et chaud, engrais azotés Récolte de l'opium : à maturité des capsules. Récolte du latex 24h après l'incision des capsules de Pavot. Les gouttelettes de couleur blanchâtre brunissent rapidement. Dessiccation du latex : formation des pains d'opium Caractères de l'opium : Macroscopiques : pains en masses molles (Inde), couleur brun rougeâtre ou brun noirâtre, odeur vireuse, goût amer Microscopiques : poudre : fragments de latex et d'épicarpes (cellules polygonales à parois épaisses aspect en peau de panthère) Alcaloïdes majoritaires : morphine de 9,5 à 12 %, codéine : 2,5 % et thébaine de 1 à 1,5 %		
		Tempéré froid	Récolte de la « paille de pavot » : capsules à maturité, broyage et séparation des graines Récolte du « pavot vert » : récolte du tiers supérieur de la plante, graines non récupérables, séchage obligatoire, meilleure teneur en alcaloïdes 10 pays assurent 92,2 % de la fabrication mondiale de morphine. Avantages et inconvénients par rapport à la production de l'opium : teneur en alcaloïdes inférieure (ballast important) Récolte mécanisée et industrialisée. Réduction des productions illicites. Travaux d'amélioration possibles		
	Composition chimique	Substances banales	Eau (5-15%), sels minéraux (5 à 6%) Triterpènes Tanins essentiellement catéchiques Acides organiques (lactique, acide alcool, acide méconique)  γ-pyrone  acide méconique		
Alcaloïdes isoquinoléiques		Constituants actifs du pavot 45 alcaloïdes isolés. La teneur en alcaloïdes totaux est variable selon les drogues Les structures comportent un noyau isoquinoléique ou un noyau tétrahydroisoquinoléique Noyau isoquinoléique  Noyau tétrahydroisoquinoléique 			
		Groupe du morphinane	Morphine	Alcaloïde pentacyclique isoquinoléique 5 centres asymétriques (5R, 6S, 9R, 14R) : seul l'énantiomère naturel L est actif OH phénolique en C3 Une double liaison C7-C8 & un alcool allylique en C6 Une fonction amine tertiaire Un éther oxyde entre C4 et C5 	
		Caractères physico-chimiques	Soluble dans les bases fortes (phénate), soluble dans l'eau sous forme de sels d'amine Soluble dans les solvants organiques apolaires Propriétés réductrices : caractérisation en présence de sels ferriques OH phénolique et OH alcoolique peuvent être étherifiés ou estérifiés		
		Codéine	10 à 15% des AT. Ether méthylique en C3 de la morphine Solubilités classiques 		

Alcaloïdes isoquinoléiques	Pavot	Composition chimique	Alcaloïdes isoquinoléiques	Groupes du morphinane	Thébaïne	5 à 8% des AT. Ether méthylique de la forme énolique de la codéinone	
					Biogenèse		
				Groupe de la phtlalyl-isoquinoléine	Noscapine (= narcotine) (20-25% des AT) Narcéine, narcotoline... Instable en milieu acide et en milieu basique		
				Groupe de la benzyl-isoquinoléine	Papavérine (18% des AT) Laudanine, laudanosine.		
				Groupe de la protopine	Teneur faible Protopine, cryptopine		
				Autres alcaloïdes	Hydrocotarnine		
		Contrôle de l'opium	Teneur des différentes drogues et proportion des différents alcaloïdes	Alcaloïdes totaux Opium environ 20 % : Morphine 40-50 %, Noscapine 20-25 %, Papavérine 15-20 %, Codéine 10-15 %, Thébaïne 5-8 %, Autres alcaloïdes 0,5-1% Capsule, paille de pavot : environ 0,1 % à 1% Pavot "en vert" : environ 0,2 à 0,3 % à 3% Feuilles : environ 0,02 % Absence totale d'alcaloïdes dans les graines			
				Identification botanique	Sur la poudre recherche d'éléments étrangers : grains d'amidon abondants, cellules d'épicarpe		
				Identification physico-chimiques	CCM (caractérisation des alcaloïdes (morphine, papavérine, noscapine, codéine), de l'acide méconique)		
				Essai	Teneur limite en thébaïne (CLHP)		
Extraction	Dosage	Morphine et codéine (CLHP)					
		A partir de l'opium (non traité) A partir de la paille et des capsules de pavot : précipitation de la morphine en solution dans l'eau selon le pH					
Propriétés pharmacologiques	Morphine	Effets sur le SNC	Analgésie : elle calme la plupart des symptômes de la douleur Chef de file des analgésiques centraux- Médicament de référence Augmente le seuil de la perception de la douleur (tout stimulus douloureux : mécanique, chimique, thermique, électrique...) Modifie la perception douloureuse (détachement vis-à-vis de la douleur) Diminue les réactions à la douleur (cris, gémissements - appréhension) Action au niveau central, médullaire et périphérique. Demi-vie de 2 à 6h après administration parentérale Effets observés : sédation, bien être, parfois apparition d'anxiété, d'agitation Sédative : à des doses supérieures. Action anxiolytique → somnolence et sommeil Action dépressive des centres bulbaires Respiratoire : diminue la sensibilité des centres respiratoires au CO2, déprime la respiration, diminue le rythme et l'amplitude → CI en cas d'insuffisance respiratoire De la toux : action dépressive ⇒ effet antitussif Du vomissement, action complexe : stimule à faible dose inhibe à forte dose Action sur l'œil : myosis (signe d'intoxication chronique)				

Alcaloïdes isoquinoliniques	Pavot	Propriétés pharmacologiques	Morphine	Effet périphériques	Diminue le tonus et le péristaltisme des fibres lisses longitudinales Effet antidiarrhéique (constipation) Diminution des sécrétions (biliaires, pancréatiques, bronchiques) Rétention urinaire modérée Augmente le tonus des fibres circulaires et des sphincters → induit des spasmes des sphincters → induit une rétention urinaire
				Pharmacocinétique	Absorption digestive médiocre Voie parentérale : résorption très rapide, bonne diffusion Effet maximal 7' (IV) - 30' (IM), 90' (SC) Durée d'action 4 à 5h Faible liposolubilité : franchit peu la barrière hématoencéphalique Franchit la barrière placentaire. Biotransformée au niveau du foie, élimination essentiellement urinaire
				Récepteurs morphiniques	Endorphines (peptides endogènes opioïdes) présents dans divers types de neurones du système nerveux central et stimulant sélectivement les récepteurs opiacés : les enképhalines), les β -endorphines et les dynorphines Phénomènes de tolérance et dépendance : Morphine remplaçant les endorphines sur les récepteurs qui inhibent leurs production Nombre de récepteurs augmentant : phénomène de tolérance Plus de saturation des récepteurs par leurs ligands naturels → syndrome de sevrage
			Codéine	Analgésique : moins puissant que la morphine Antitussif : propriété principale s'accompagnant d'une faible bronchoconstriction par effet direct sur le muscle lisse. Inconvénients et effets secondaires : constipation, dépression des centres respiratoires (- intense que la morphine), développement d'une toxicomanie (de substitution) et inscription au tableau des stupéfiants	
			Thébaïne	Antitussive  Thébaïne	
			Noscapine	Spécifiquement antitussive par action centrale et périphérique. Pas de dépression respiratoire et d'effet toxicomanogène Inconvénients et effets secondaires : constipation et hyperexcitabilité à forte dose, interactions médicamenteuses avec les morphiniques  Noscapine	
			Papavérine	Inactive sur le SNC Antispasmodique de référence : relâche les fibres musculaires lisses (bronchique, intestinale, biliaire). Active au niveau des territoires cérébral, pulmonaire et périphérique Stimulant respiratoire et cardiaque  Papavérine :	
			Opium total	Activité globale résulte de l'action des différents alcaloïdes qu'il renferme, modulée par d'autres constituants : analgésique, sédatif, antispasmodique, antidiarrhéique, antitussif. Les tanins participent à l'action antidiarrhéique	
		Toxicité	Aiguë	A forte dose : action dépressive aiguë qui succède à une phase brève d'excitation La mort survient par arrêt respiratoire : nalorphine, antidote spécifique de la dépression respiratoire (hémisynthèse)	
			Chronique	Utilisation comme drogue : opium, morphine, héroïne (diacétylmorphine) Morphine et opium : exaltent l'imagination (impression d'euphorie et provoquent une tolérance et une toxicodépendance qui sont à l'origine « d'overdose » mortelle) Intoxication nerveuse progressive qui s'accompagne d'une déchéance physique et morale par augmentation des doses Syndrome de sevrage : troubles physiques et psychiques (sueurs, agressivité, angoisses hallucination, ...)	
		Emplois	Opium total	Formes galéniques (associations) : poudre COLCHIMAX® (+ colchicine), LAMALINE gélule® (+paracétamol + caféine), IZALGI® (+paracétamol) extrait sec : LAMALINE suppo®, (+paracétamol + caféine) Pour ses propriétés analgésiques, antidiarrhéiques, antitussives. Extraction des alcaloïdes	
			Morphine	Analgésique majeur. Douleurs intenses et/ou rebelles aux autres antalgiques : analgésie post-opératoire, douleurs d'origine cancéreuses, infarctus du myocarde, œdème aigu du poumon, coliques néphrétiques... Formes d'emplois : Chlorhydrate : Voies parentérale, péridurale et sous-arachnoïdienne : CHLORHYDRATE DE MORPHINE®, Voie orale, soluté buvable : MORPHINE COOPER® Sulfate : voie orale Solution buvable (uni dose ou flacon) ORAMORPH® Comprimés et gélules : à libération immédiate (ACTISKENAN®...) ou à LP (MOSCONTIN®, SKENAN LP®,) Voies d'administration : voie orale (1 mg/kg/j). Pour soulager les douleurs cancéreuses Doses thérapeutiques : 95% soulagés sans apparition d'effets secondaires majeurs et as de phénomènes de dépendance Inconvénients : faible biodisponibilité, dégradation hépatique intense → prise de doses élevées (3X supérieures à celle de la voie parentérale). La voie parentérale n'est utilisée que lorsque la voie orale n'est pas possible Voie sous cutanée : 0,5 mg/ kg/j : continue dans les pompes portables Voie IV : 0,3 mg/ kg/j : continue en anesthésie réanimation Voie péridurale : 0,1 à 0,05 mg/kg/j Voie intrathécale (sous-arachnoïdienne) : 0,02 à 0,005 mg/kg/j Elle permet d'obtenir une analgésie médullaire rapide et de longue durée. Risque de dépression respiratoire faible	
			Codéine	Base, phosphate, camphosulfonate, bromhydrate, nombreuses associations,... Voie orale Analgésique niveau II : traitement symptomatique des affections douloureuses de l'adulte (algies des affections cancéreuses) Sirop, gélules, comprimés (Sirops : Codéine AP-HP) Comprimés gélules en association (paracétamol : DAFALGAN CODEINE®, KLIPAL CODEINE®..., ibuprofène : ANTARENE CODEINE®..., paracétamol + aspirine NOVACETOL®, paracétamol + caféine : PRONTALGINE®) Antitussif : traitement symptomatique des toux réflexes, sèches. Contre indiqué chez le jeune enfant Sirops – solution buvable - comprimés – gélules PADERYL® NEO-CODION®, EUPHON®..	
			Noscapine	Liste I. Antitussif : prescrit dans le traitement des toux non productives. Associations : TUSSISEDAL®	
			Papavérine	Liste I. Antispasmodique peu toxique (vasodilatateur périphérique, antispasmodique : PAPAVERINE RENAUDIN®) et traitement symptomatique des troubles fonctionnels du tube digestif et voies biliaires ACTICARBINE®	

Alcaloïdes isoquinoléiques	Pavot	Dérivés hémisynthétiques des alcaloïdes du type morphinane	Matières premières utilisées	80% de la morphine produite sert de matière première d'hémisynthèse. Production importante de codéine à partir de la morphine.  morphine codéine thébaïne
			Principales réactions mises en oeuvre	Réactions sur N17 : déméthylation (CNBr...) Sur O₃ (morphine : R = H) : alkylation, acylation Sur O₆ : acylation, oxydation Sur le diène Δ-6,7 Δ-8,14 (thébaïne)  B- sur O₃ (morphine : R = H) - alkylation - acylation A : • réactions sur N17 - déméthylation (CNBr...) - dérivés "NOR" - alkylation du dérivé "NOR" C- sur O₆ - acylation - oxydation D : Thébaïne : sur le diène Δ-6,7 Δ-8,14 cycloaddition - Diels-Alder : pinacolone, 2-pentanone... Codéine : hydrogénation de Δ-7,8 Morphine : réarrangement en aporphine
			Principaux dérivés utilisés en thérapeutique	Action analgésique comparée de divers morphinanes naturels et hémisynthétiques : Morphine : 1 (niveau III- OMS) Codéine : 0,1 (niveau II- OMS) Dihydrocodéine : 0,15 (niveau II- OMS) Oxymorphone : 10 (non utilisé en France) Hydromorphone : 7,5 (niveau III- OMS) Buprénorphine : 38 (niveau III- OMS) Etorphine : 10 000 usage vétérinaire  - codéine - dihydrocodéine - oxycodone - hydromorphone - nalbuphine - buprénorphine (0,2 mg)
			Emplois des analgésiques d'hémisynthèse	Dihydrocodéine : DICODIN LP® Oxycodone (codéinone) - (niveau III OMS) Ph. Eur. Agoniste opioïde pur (OXYCONTIN LP®, OXYNORM®) gélules, sol. inject., sol. buvable, comprimés orodispersibles (OXYNORMORO®) Hydromorphone : agoniste opioïde pur mêmes effets indésirables que la morphine. SOPHIDONE LP® Nalbuphine : Agoniste/antagoniste - la dépression respiratoire induite est modérée : utilisable chez l'enfant à partir de 18 mois. Nalbuphine générique : Solution injectable : IM, IV, SC
				Buprénorphine (chlorhydrate) - Ph. Eur. : Agoniste partiel/antagoniste antalgique puissant de longue durée, association contre indiquée avec d'autres morphiniques, à utiliser avec précaution après utilisation de morphinique agoniste, voie injectable ou sublinguale (pas actif par voie orale. Liste I délivrance selon régime des stupéfiants Antalgique réservé aux situations nécessitant une sédation rapide et efficace d'une douleur intense. TEMGESIC 0,3 mg/ml Solution injectable réservée à l'usage hospitalier. - TEMGESIC® comprimés sublinguaux 0,2 mg (douleurs intenses d'origine cancéreuse) Toxicomanie de substitution : traitement de substitution à l'héroïne. Agoniste-antagoniste d'opioïde partiel se fixe aux récepteurs opioïdes cérébraux et k. Sa liaison lentement réversible avec les récepteurs mu minimiserait le besoin en drogues sur une période prolongée - SUBUTEX® comprimés sublinguaux (0,4-2-8 mg) - OROBUPRE 2 MG-8MG LYOPHILISAT ORAL conçue pour disperser la buprénorphine sur la langue en moins de 15s.
				SUBOXONE® (buprénorphine + naloxone) -Pour éviter le détournement de la voie sublinguale vers la voie parentérale, cette spécialité associant la buprénorphine avec un antagoniste pur la naloxone est commercialisée. La naloxone, administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez les patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet au premier passage Héroïne : production, mise sur le marché et emploi sont interdits 
			Antidotes de la morphine	Naloxone (N- allyl-14-hydroxynordihydromorphinone). Antagoniste pur : naloxone (chlorhydrate - Ph. Eur.) (1 mg bloque complètement 25 mg d'héroïne) à traitement des dépressions respiratoires dues aux morphiniques (interventions chirurgicales, intoxication à l'héroïne) : injectable (NARCAN®, NALONE SERB®). Solution nasale unidose (NALSCUE®) (ATU de cohorte))  Naloxone Naltrexone Naltrexone chlorhydrate (N- cyclopropylméthyl-14hydroxynordihydromorphinone). Antagoniste pur : traitement des toxicomanies aux opiacés (équipes spécialisées), soutien en cas de toxicomanie aux opiacés : naltrexone (chlorhydrate) : NALOREX® comprimé; ANTAXONE® solution buvable (ATU nominative) Naltrexone chlorhydrate : soutien en cas d'alcoolodépendance : naltrexone (chlorhydrate) : REVIA®
			Nalméphène	SELINCRO® comprimés. Analogue structural de la Naltrexone Antagoniste des récepteurs opioïdes C=O remplacé par C= CH₂ → Augmentation de l'affinité pour les récepteurs μ opioïdes Par rapport à la Naltrexone : demi-vie prolongée, biodisponibilité augmentée par voie orale Emploi - gestion de la dépendance à l'alcool - étudié pour le traitement des autres dépendances • Emploi - gestion de la dépendance à l'alcool - étudié pour le traitement des autres dépendances  Nalméphène
			Antitussifs	Codéine (également d'hémisynthèse) : TUSSIPAX® Codéthyline (éthylmorphine) : (associations) TUSSIPAX® Pholcodine (liste I) (POLERY®, HEXAPNEUMINE®, BIOCALYPTOL®). Plus actif que la codéine, plus spécifique, très peu analgésique. Agit de façon prolongée. N'induit pas de pharmacodépendance. Susceptible d'entraîner une réaction allergique avec les curares (anesthésie générale : d'où liste I)  Codéine codéthyline pholcodine
			Autres dérivés utilisés en thérapeutique	Méthyl-naltrexone : antagoniste des récepteurs aux opioïdes. Sous cutanée: traitement de deuxième intention de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante (adulte > 18 ans) . RELISTOR® Apomorphine : Émétique et antiparkinsonien : transformation du squelette morphinane en squelette aporphine. Agoniste dopaminergique. Emploi : antiparkinsonien APOKINON® voie injectable  Méthyl-naltrexone Apomorphine

Alcaloïdes isoquinoléiques	Ipéca	Plantes	Ipéca annelé mineur, Cephaelis ipecacuanha - Ph. Eur. Ipéca annelé majeur, Cephaelis acuminata - Ph. Eur. Plantes à alcaloïdes isoquinoléiques « bis isoquinoléiques » ayant des propriétés expectorante et antidysentérique. Sous arbrisseaux des régions tropicales humides d'Amérique du Sud et d'Amérique Centrale : Brésil (C. ipecacuanha), Costa Rica (C. acuminata) Fleurs : blanches, groupées au sommet de la tige. Fruit : drupe violacée. Racines : annelées, très développées		
		Drogue	Racines (Ph. Eur.) Caractères : aspect annelé, raphides, bois homoxylé. Surface externe : gris noirâtre. Odeur nauséuse Poudre des 2 espèces : raphides d'oxalate de calcium (très fines aiguilles), frains d'amidon ovales et abondants, trachéides à ponctuations aréolées		
		Sources et récolte	Cueillettes de plans sauvages : Ipéca annelé mineur (Brésil), Ipéca annelé majeur (Colombie, Nicaragua) Cultures : Inde , Malaisie → Racines arrachées à l'époque de la floraison, lavées et séchées NB : Ipécas sauvages : la récolte peut être pénible car les ipécas poussent en zones marécageuses		
		Composition chimique	Banaux : amidon, tanins Principes actifs : alcaloïdes bis isoquinoléiques (2 à 3%) phénoliques et non phénoliques Alcaloïdes (2 à 3%) : Émétine Ipécoside (hétéroside azoté = intermédiaire biogénétique) 		
		Biogenèse			
		Contrôle	Identification	Botanique	Identification, recherche de falsification
	Dosage	Physicochimique	CCM (témoins)		
		Acidimétrie			
	Propriétés pharmacologiques	Drogue totale : expectorant, émétique. Expectorant à faible dose et vomitif à dose plus élevée. Propriétés dues à l'émétine et surtout à la céphéline Émétine : amoebicide, propriété antidiysentérique (plus actif que la céphéline). Très toxique (cellulaire et cardiaque) par inhibition de la synthèse protéique.			
	Emplois	Formes galéniques : poudre, teinture, extrait fluide - Ph. Eur. Expectorant : composé en assoc. (PHYTOTUX®) Sirop d'ipéca : émétique dans le traitement hospitalier des intoxications Le patient ne doit pas être inconscient ou comateux Le patient ne doit pas avoir absorbé des acides , des bases ou des produits corrosifs			
Alcaloïdes dérivés du noyau isoquinoléique	Alcaloïdes des Amaryllidacées	Biogenèse et principaux types	$C_6C_2-N-C_1-C_6$: types galanthamine, lycorine, crinine. A partir de la tyrosine et de l'acide caféique → norbelladine Alcaloïdes en quantité notable dans les feuilles et les bulbes des Amaryllidacées (toxicité) 		
		Structure	Seul composé de la série actuellement utilisé en thérapeutique en Europe Alcaloïde dérivé du noyau isoquinoléique : squelette benzazépinique, 1 noyau aromatique, 1 noyau cyclohexène 1 fonction éther oxyde et 3C* 		
		Source	Répandue dans les Amaryllidaceae (nombreuses espèces eurasiatiques) Obtention par extraction de Perce-neige (<i>Galanthus sp. Nivalis</i>) et Nivéole (<i>Leucojum sp. Aestivum</i>) Plantes vivaces par un bulbe. Fleurs blanches veinées de vert. Abondantes dans les prés humides et les fossés du sud de l'Europe. Assez facilement cultivable (ornementale) Drogue : bulbe Nivéole d'été : AT 2 à 3% (drogue sèche) Obtention par synthèse totale		
		Propriétés pharmacologiques	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer Intérêt : La galanthamine franchit la barrière hématoencéphalique et permet d'obtenir des effets centraux. Double mécanisme d'action : Inhibition de l'acétylcholinestérase à laquelle elle est associée Modulation allostérique des récepteurs nicotiniques du système nerveux. Cette modulation, sur des sites proches mais distincts de ceux de l'acétylcholine : améliore la fixation des molécules d'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, renforce l'action de l'acétylcholine et par son intermédiaire l'action d'autres neurotransmetteurs Amélioration du déficit cholinergique et améliorations des fonctions cognitives		
		Emplois	Gélules 8, 16, 24mg - solution buvable à 4 mg/ml REMINYL® : traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères 4 mg/2 x par jour 4 semaines puis 8 mg x 2/J Prescription initiale annuelle par un spécialiste (en neurologie, psychiatrie, gériologie...) et surveillance pendant le traitement Contre-indications : insuffisance hépatique, association avec d'autres molécules cholinomimétiques ou anticholinergiques Effets indésirables nausées vomissements, diarrhées, fatigue, céphalées, perte de poids... réactions cutanées graves : syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée		

Alcaloïdes dérivés du noyau isoquinoléique	Alcaloïdes tropoloniques	Plante	Colchique (colchicum autumnale) Liliaceae : colchicine (noyau tropolone) Herbacée de 10 à 30 cm de haut, vivace par un bulbe, aussi cultivée à titre ornemental, fréquente dans les prés humides d’Europe Feuilles : ovales, lancéolées à nervures parallèles. Fleurs : roses portées par une courte hampe florale (1 à 3 fleurs) formées à la base d’un tube. Fruits : capsules trilobulaires renfermant de nombreuses graines. Bulbe : ovoïde caractérisé par un bulbe de remplacement qui donnera naissance à une nouvelle plante. Cycle évolutif : l’ovaire reste au niveau du bulbe dans le sol et sort de terre en même temps que les feuilles au printemps. Floraison à l’automne		
		Drogue	Sources	Petite graine de diamètre < 3 mm Cueillette et culture : Europe centrale Culture assez difficile : taux de germination faible, délais longs (3 à 7 ans) de la première floraison Cycle inversé → utilisation possible du bulbe → recherche d’autres sources	
			Caractères	Graines globuleuses brunes très dures Le tégument présente sur le côté un épaississement charnu (arille ou strophide)	
		Drogue	Composition chimique	Eau, sels minéraux, lipides et protides Principes actifs : AT de la drogue : 0,4 à 1,2% (dérivés de la tropolone) Colchicine – colchicoside > 0,7%: Tropolone : Noyau de base : cétone cyclique à 7 atomes de carbone Colchicine : Alcaloïde majoritaire Composé tricyclique ayant un azote exocyclique (acétamide) de configuration 7S Propriétés physicochimiques : Molécule présentant une atropoisomérie (tropo: qui tourne) : angle de 53° entre les 2 cycles aromatiques ⇒hélicité (αS) Solubilité particulière : molécule neutre, soluble dans l’eau (fonction acétamide, non salifiable) et extractible par les solvants peu polaires. Grande fragilité en milieu H+ dilué : formation de colchicine (moins active) Sous rayons UV : photodimérisation en lumicolchicine inactive	
					
		Biogenèse	Alcaloïdes tropoloniques apparentés au groupe de l’isoquinoléine Dérivent biogénétiquement de la tyrosine et de la phénylalanine. Formation d’un précurseur phényléthyl isoquinoléine (autumnaline) → transposition au noyau tropolone avec un azote extracellulaire		
		Contrôle	Identification	Botanique	Examen des graines, recherche de falsification (par ex : graine de moutarde)
				Physicochimiques	Identification des alcaloïdes par CCM témoins (colchicine, colchicoside)
			Dosage	Dosage des AT et colchicine	
		Extraction de la colchicine et du colchicoside			
Propriétés pharmacologiques de la colchicine	Antimitotique	Propriété non utilisée en thérapeutique. Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline par blocage des cellules en métaphase → Poison du fuseau			
	Anti-inflammatoire	Action antigoutteuse : action anti-inflammatoire, sans intervention au niveau du métabolisme de l’acide urique La colchicine diminue la production d’acide lactique par les leucocytes (l’acide lactique entraîne une diminution du pH qui favorise la précipitation de l’acide urique), agit en empêchant la migration et la fonction phagocytaire des macrophages dont les microtubules sont perturbées et inhibe la synthèse du collagène en réduisant l’incorporation de la proline			
	Toxicité élevée	Irritation, vomissements, diarrhées violentes : les premiers signes de l’intoxication sont des douleurs abdominales apparaissant après quelques heures, elles sont suivies de diarrhées hémorragiques, de déshydratation et de troubles électrolytiques Marge thérapeutique étroite : dose active (1 - 3 mg), dose toxique (environ 10 mg), dose mortelle (40 mg) Mortelle à forte dose par dépression respiratoire Intoxication rare le plus souvent volontaire, pas d’antidote spécifique			
Emplois	Colchicine	Antigoutteux COLCHICINE HOUDE®, association : COLCHIMAX® Traitement per os de la goutte jusqu’à cessation des douleurs Surtout utilisée dans le traitement de la crise de goutte aiguë à titre curatif ou même préventif Apparition de diarrhées : premiers signes toxiques Nécessite une étroite surveillance médicale Relais par un inhibiteur de la synthèse de l’acide urique (allopurinol) Autres indications : maladie périodique (seul médicament efficace à ce jour contre cette maladie), maladie de Behçet (améliorations notables), arthropathie à pyrophosphate de calcium, chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite Hors AMM : traitement de l’aphtose vulgaire, traitement de la sclérodermie (maladie du collagène traitement de longue durée), cirrhose du foie, fibrose, anti-inflammatoire dans les phlébites, ORL			
	Colchicoside et thiocolchicoside	Colchicoside : Moins toxique que la colchicine Utilisé pour la préparation du thiocolchicoside MIOREL® Solution injectable IM, gélules, comprimés Profile pharmacologique différent Indications thérapeutiques : thiocolchicoside → myorelaxant contre les contractures musculaires douloureuses rhumatismales (les torticolis, les lombalgies), en traumatologie et en rééducation fonctionnelle ANSM 2014 : réservé à l’adulte et adolescent de plus de 16 ans, durée de traitement limitée à 7 j consécutifs per os et 5 j IM, ne pas utiliser en cas de pathologie chronique. Contre indication : grossesse et allaitement Utilisation industrielle des graines de colchique en augmentation constante (50T/an en France) Autres sources : Colchicum luteum, Gloriosa superba (0,9%)			