

Département de pharmacie

Laboratoire de pharmacognosie

LES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES

I-GENERALITES :

A-Définition :

B-Etat naturel et répartition

C-Structure chimique:

D-Biogenèse

E-Action physiologique

F-Relation structure-activité

G-Métabolisme et pharmacocinétique

H-Propriétés physicochimiques extraction, caractérisation et dosage

I-Emploi

II-DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES

A-Les drogues à génine cardénolide.

1- Les digitales :

1-1-Digitale pourprée

1-2-Digitale laineuse

1-3-Propriétés pharmacologiques et emploi des digitales

2-Strophantus

3-Laurier rose

B-Les drogues à génine bufadiénolide.

La scille.

I-GENERALITES :

A-Définition :

Les hétérosides cardiotoniques sont des hétérosides à génine stéroïdique, caractérisés par leurs propriétés pharmacologiques de renforcer, de ralentir et de régulariser les battements cardiaques.

B-Etat naturel et répartition :

Les hétérosides cardiotoniques ont une distribution assez restreinte. Ce sont principalement les Liliaceae (scille, muguet), les Renunculaceae (adonis), les Apocynaceae (strophanthus, laurier rose) et les Scrophulariaceae (digitales)...

Leur teneur est généralement faible dans les drogues qui les contiennent.

C-Structure chimique :

Ce sont des O-hétérosides d'alcools.

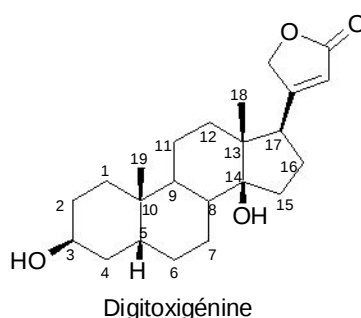
C-1-Génines :

Toutes les génines ont en commun le squelette tétracyclique des stéroïdes ;

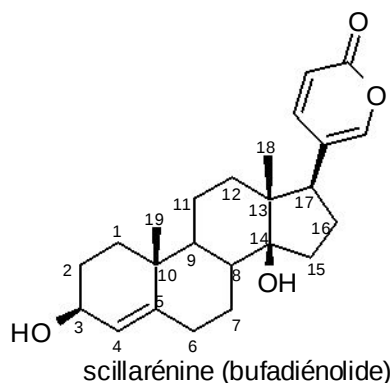
Deux groupements hydroxyle, en 3 β et en 14 β

En C₁₇- un cycle lactonique insaturé. Selon la taille du cycle lactonique, on différencie deux groupes

Les cardénolides : qui ont un cycle lactonique (les 5 atomes avec une double liaison, et qui sont les plus répandus, ex : digitoxigénine (digitales)

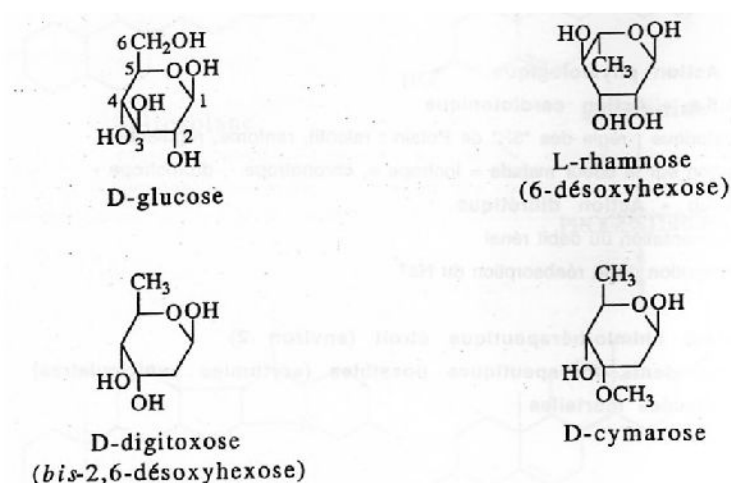
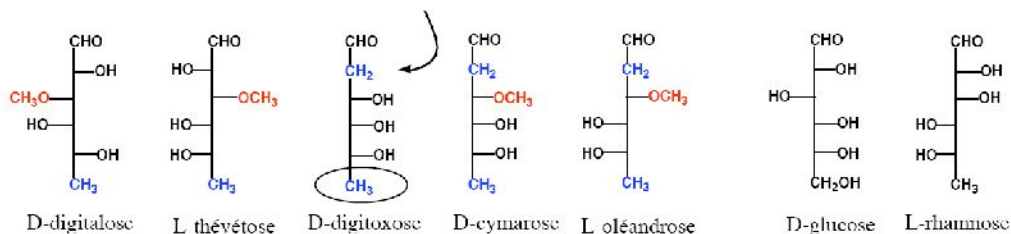


- les bufadiénolides : qui ont un cycle lactonique de 6 atomes avec deux doubles liaisons : scillarénine (scille).



C-2-Partie osidique :

Les oses rencontrés sont : le glucose et des désoxy sucres (rhamnose, digitoxose..).



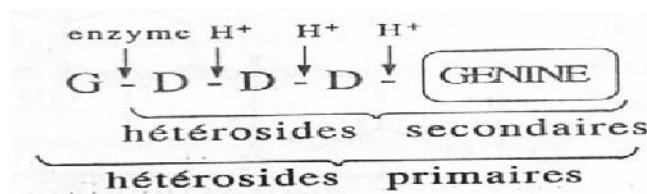
C-3-Liaison partie osidique – génine :

La partie osidique est liée à la génine par l'OH en C3.

La partie osidique est constituée d'un ose (ouabaine) ou d'un oligosaccharide de 2 à 4 oses, on distingue :

Hétérosides primaires : présents dans la plante fraîche, comportent une molécule terminale de glucose.

Hétérosides secondaires : dans la plante sèche les hétérosides primaires s'hydrolysent en hétérosides secondaires.



D-Biogenèse :

E-Action physiologique :

-Action cardiaque :

Améliorer le débit cardiaque ; cette action a été définie autrefois par la règle empirique des « 3R » de Potain : ils ralentissent, renforcent et régularisent les battements cardiaques.

Les hétérosides cardiotoniques présentent des actions :

- **inotrope +** : Ils augmentent la force et la vitesse de contraction du myocarde ce qui se traduit par une augmentation du débit cardiaque;
- **chronotrope -** : qui se traduit par une diminution de la fréquence cardiaque;
- **dromotrope -** : on observe un ralentissement de la vitesse de conduction à la jonction auriculoventriculaire.

-Action diurétique :

Une augmentation du débit rénal

Une diminution des pressions veineuses.

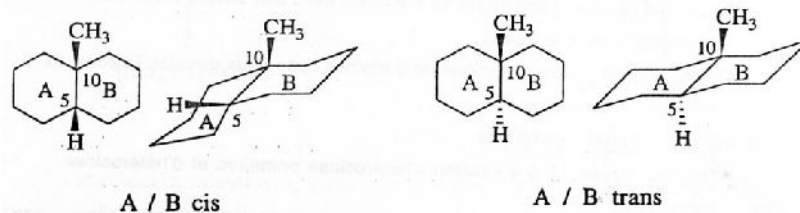
F-Relation structure-activité :

1-Eléments indispensables :

- cycle lactonique insaturé sur C17
- OH en 14
- Configuration 17 β (cycle lactonique) et 14 β OH.
- Configuration spatiale des cycles C et D cis.
- L'OH en 3 ne sert qu'à assurer la liaison avec la partie osidique.

2-Eléments importants :

-Configuration A/B cis du noyau stéroïque

3-Eléments influants :

-fraction osidique : augmente l'activité.

-nombre d'hydroxyle des génines : diminue la liposolubilité.

G-Métabolisme et pharmacocinétique :

Importance des propriétés physico-chimiques (rapport hydro-lipophilie)

HC	Ouabaïne	Digoxine	Digitoxine
Liposolubilité	nulle	+	+++
Voie adm.	Parentérale	<i>per os</i>	<i>per os</i>
Absorption digestive	très faible	60-80%	90-100%
Fixation protéique	nulle	25%	90%
Elimination	rénale (très rapide)	rénale (rapide)	50% rénale (lente)
Délai d'action (I.V.)	5 mn	20 mn	2h00
Persistance	1-2 j	1 sem.	2 à 3 semaines

Métabolisme : liposolubles : hépatique (réduction C-20)

H-Propriétés physicochimiques extraction, caractérisation et dosage :

Propriétés physicochimiques : sont des substances solides, incolores et de saveur amère.

1-Stabilité :

-la présence du cycle lactone fragilise les molécules, ouverture du cycle lactonique en milieu alcalin.

-les génines sont actives sur la lumière polarisée et les hétérosides sont fréquemment lévogyre.

2-Solubilité et extraction:

Les hétérosides sont plus ou moins solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

Les processus extractifs mettent en œuvre des alcools de titre variable.

Selon les cas on recherchera les hétérosides primaires ou les hétérosides secondaires.

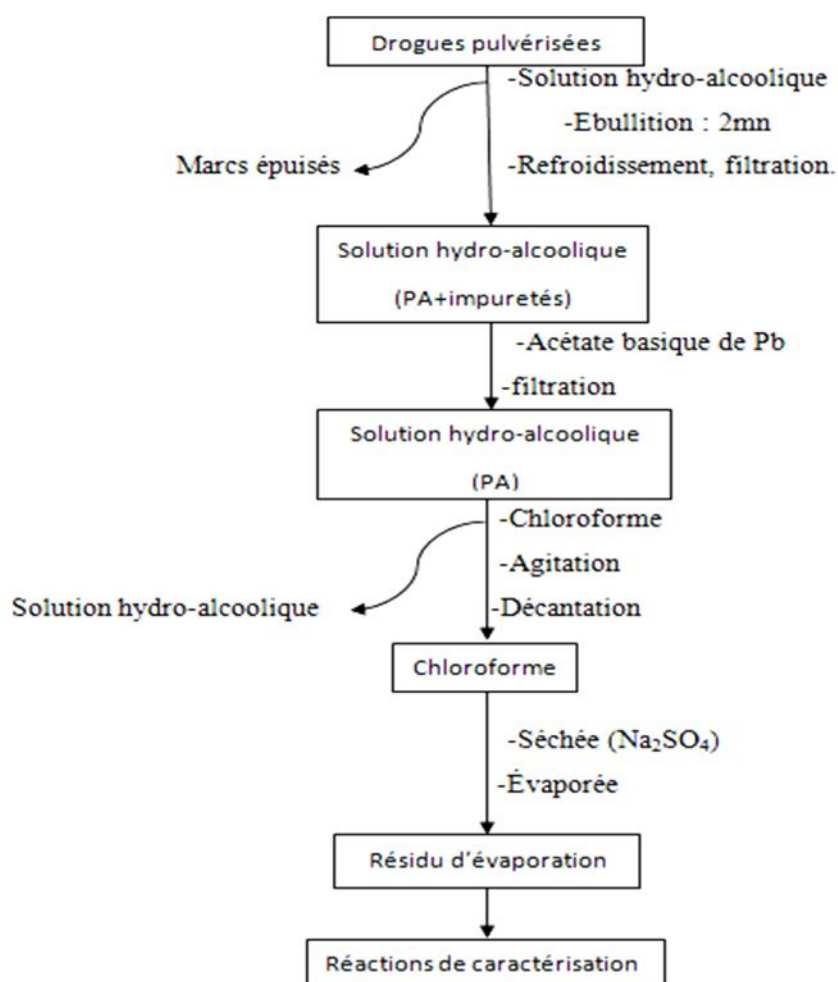
Les hétérosides primaires : il faut utiliser les plantes fraîches et limiter l'enzymolyse de la chaîne osidique;

Les hétérosides secondaires : on favorisera la dégradation enzymatique spontanée.

La séparation des différents hétérosides passe par :

- réextractions par solvants non miscibles,
- chromatographiques sur colonne
- cristallisation.

Extraction :



3-Characterisation : sur un extrait purifié et concentré

3-1-Réactions colorées :

δ Sur des sucres :

Réaction de Keller-Killiani : Résidu d'évaporation + 2ml d'acide acétique glacial + 1goutte de FeCl_3 à 2%

Déposer cette solution avec précaution sur 2ml d'acide sulfurique après quelques instants, il se forme à la surface de contact des deux liquides un anneau rouge brunâtre et la couche supérieure acétique prend une coloration bleu vert.

δ Sur les génines :

Toujours hydrolyser et extraire par solvant organique.

à Spécifiques du squelette stéroïdes :

Réaction de Liebermann : Résidu d'évaporation + anhydride acétique + H_2SO_4 ? coloration rouge brunâtre puis vert.

à Spécifiques du noyau lactonique (cardénolides) :

Toutes basées sur dérivés aromatiques nitrés/ OH^- :

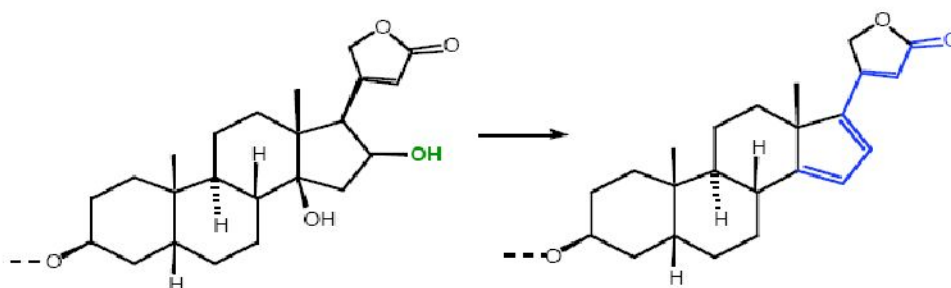
Réaction de Baljet : Résidu d'évaporation + NaOH + Ac picrique? coloration orange

Réaction de Kedde : Résidu d'évaporation + NaOH + Ac 3,5-dinitrobenzoïque ?

coloration rouge

Réaction de Raymond-Marthoud : Résidu d'évaporation + NaOH + *méa*-dinitrobenzène? coloration violet (fugace, très sensible)

3-2-Réactions de fluorescence : (cardénolides du groupe B) :



Réaction de Pesez : H_3PO_4

Réaction de Swendsen-Jensen : $\text{CCl}_3\text{-COOH}$

Réaction de Fauconnet :

Réaction Tattje : en milieu phospho-sulfurique + FeCl_3 + chauffage? col rouge.

3-3-CCM : réaction de Kedde ou en UV après pulvérisation de $\text{CCl}_3\text{-COOH}$

4-Dosage :

à *Physico-chimique* :

•global des cardénolides : extraction des hétérosides-hydrolyse-isolément des génines-spectrocolorimétrie (Kedde)

•particulier : HPLC.

à *dosage biologique* : DL50, DMM.

I-Emploi :

1-Indications

- Insuffisance cardiaque chronique globale
- Arythmies supraventriculaires

2- Contre-indications

- Blocs auriculo-ventriculaires
- Tachycardie ventriculaire

3 - Conduite du traitement

- Traitement d'attaque : dose de charge ? concentration active
- Traitement d'entretien : remplacement des quantités inactivées et éliminées

Posologie adaptée aux variations individuelles et aux caractéristiques pharmacocinétiques de l'hétéroside cardiotonique utilisé.

N.B.Coefficient chimiothérapeutique étroit (environ 2)

? accident thérapeutiques possibles (arythmies ventriculaires)

-Dose élevées mortelles.

II-DROGUES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES :

A-Les drogues à génine cardénolide :

1-Les Digitales

1-1-Digitale pourpre : *Digitalis purpurea* L ; Scrophulariaceae.

ø Plante :

-> D. pourprée : herbacée bisannuelle, silicole d'Europe occidentale.

Fleurs pourpres sur hampe florale.

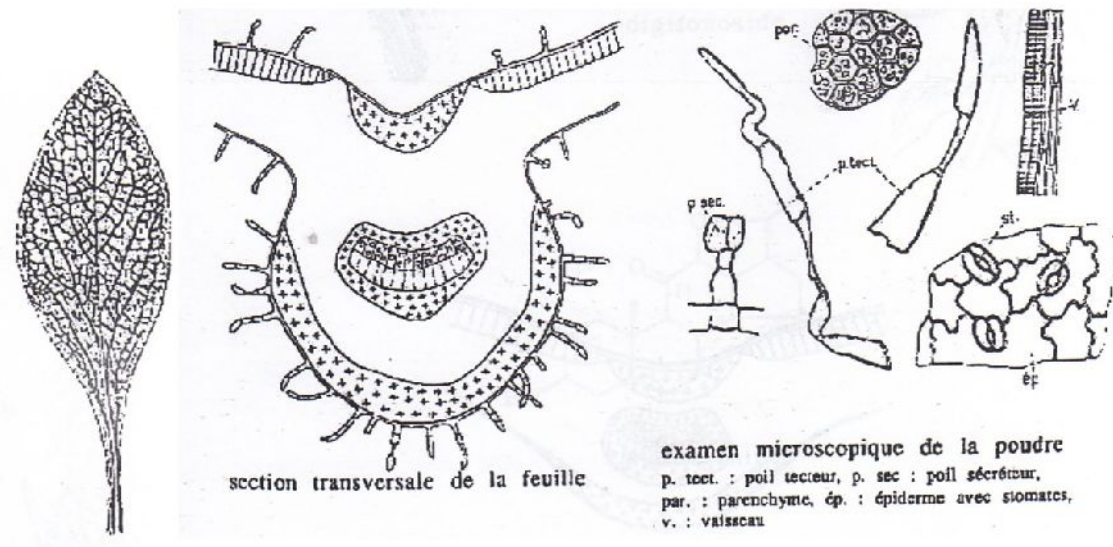
Fruit = capsule.



ø Drogue :

Les feuilles sont ovales d'un aspect gaufré et pubescentes à la face inférieure.

Microscopiques : Poils tecteurs pluricellulaires unisériés, finement ponctués, étranglés, article terminale à extrémité arrondie.



Récolte : 2^{ème} année de végétation au moment de la floraison.

Conservation : dessiccation délicate (température modérée)

ø Composition chimique :

Matières banales :

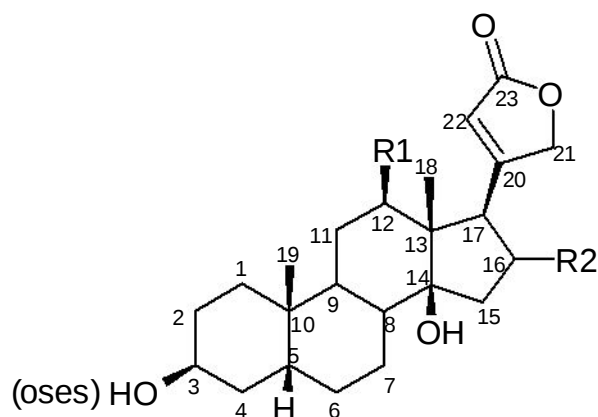
Eau, matières minérales, acides organiques, enzymes

- Flavonoides : lutéolol = lutéoline DCI

- Saponosides stéroïdiques : digitonoside... (Davantage dans les graines)

- Digitanol-hétérosides : diginoside...

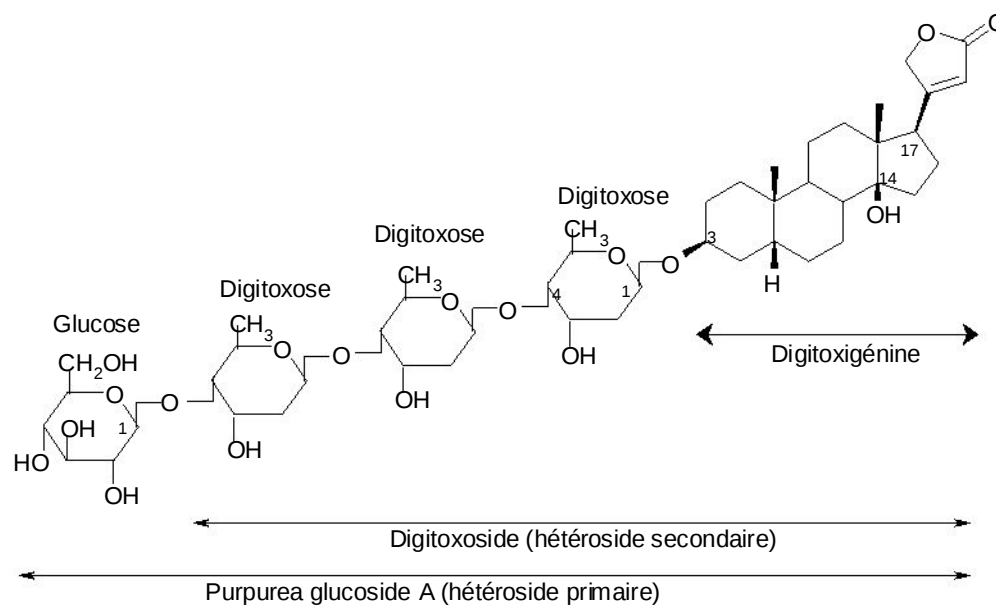
Principes actifs : 0,1 à 0,4% cardénolides



Génines	R1	R2
Digitoxigénine	H	H
Gitoxigénine	H	OH
Gitaloxigénine (16 formyl-gitoxigénine)	H	O-O-CH
Digoxigénine	OH	H
Diginatigénine	OH	OH

Hétérosides cardiotoniques de *Digitalis purpurea* L

	Génines		
	Série A	Série B	Série E
Oses	Digitoxigénine 2OH en 3 et 14	a) Gitoxigénine 3OH en 3,4 et 16	b) Gitaloxigénine 16 formyl- gitoxigénine
β-glucose + 3 digitoxose	Purpurea glucoside A	Purpurea glucoside B	glucogitaloxoside
3 digitoxose	digitoxoside	gitoxoside	gitaloxoside
1 glucose		gitoroside	



1-2-Digitale laineuse : *Digitalis lanata* Ehrh

ø Plante :

Herbacée vivace, calcicole

Tige velue au sommet

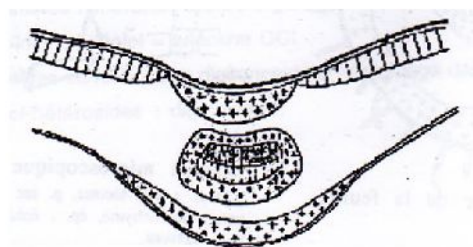
Fleur blanc-grisâtre à calice velu

Cultivée (Europe, USA) - culture peu exigeante – sélections

ø Drogue :

Feuilles : aspect "rayé", glabre

Microscopiquement : Epiderme supérieur épaissi



section transversale de la feuille

Récolte et conservation : dessiccation délicate (température modérée)

ø Composition chimique :

Principes actifs : hétérosides cardénolides 0,5 à 1%

1-3-Propriétés pharmacologiques et emploi des digitales:

Les drogues ne sont pas utilisées en nature ni sous formes galéniques. Elles servent exclusivement à l'extraction des hétérosides cardiotoniques.

Les hétérosides des digitales ont une action cardiotonique type et secondairement diurétique

Sont principalement utilisées

- la digitaline, qui a une très bonne absorption intestinale. Elle agit après une période de latence et son élimination est lente;
- la digoxine, qui a une bonne absorption intestinale. Son action et son élimination sont plus rapides que celles de la digitaline.

Nom	DCI	Formes	Sources d'extraction
DIGOXINE NATIVELE®	DIGOXINE	-Comprimés sécables -Sol buv (pédiatrie) -Sol inj (adultes,pédiatrie)	Digitale laineuse
HEMIGOXINE NATIVELE®	DIGOXINE	Comprimés	Digitale laineuse
DIGITALINE NATIVELE®	DIGITOXINE	Comprimés	Digitale laineuse
CEDILANIDE®	Désacétyl- lanatoside C	Solution injectable IV	Digitale laineuse

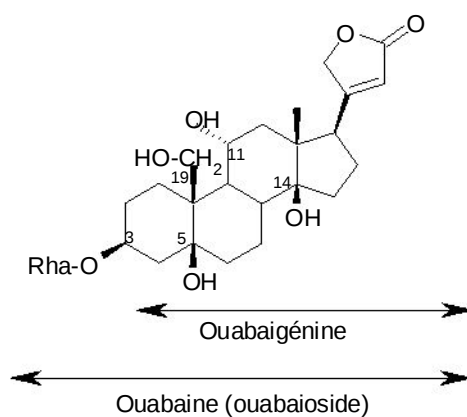
2-Strophantus : *Strophantus gratus* DC Apocynaceae.**ø Plante :**

Buissons sarmenteux ou grandes lianes.

Feuilles entières opposées.

Fleurs de types 5 à corolle blanche à rose avec des lobes prolongés d'appendice.

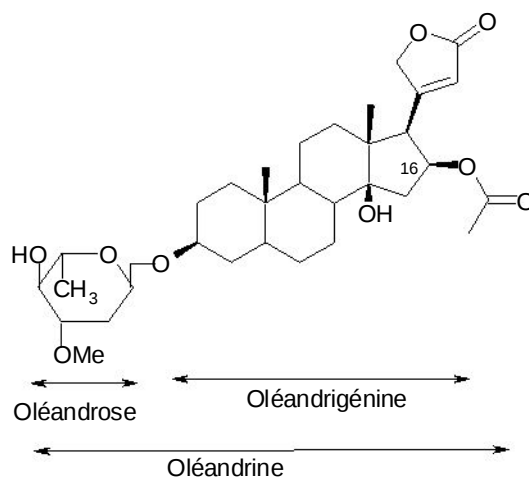
Fruits sont constitués par 2 follicules.

ø La drogue : graines.**ø Principe actif** : 3 à 7% ouabaïne**ø Emploi** : ouabaïne n'est plus utilisé (un cardiotonique d'urgence).**3-Laurier rose**: *Nerium oleander* L; Apocynaceae.

Arbuste ornementale de la région méditerranéenne.

ø Drogue : feuilles.

Principes actifs : 1,5% cardénolides ; oléandrine.



B-Les drogues à génine bufadiénolide :

La scille : *Urginea maritima* (L.) Baker, Liliaceae.

Il existe deux variétés

-Scille blanche: dite d'Italie (Malte, Grèce)

-Scille rouge: dite d'Espagne (Algérie)

• La plante :

La scille est une plante méditerranéenne, vivace par un bulbe volumineux formé d'écaillés emboîtées et dont la masse peut atteindre 3 à 4 kg.

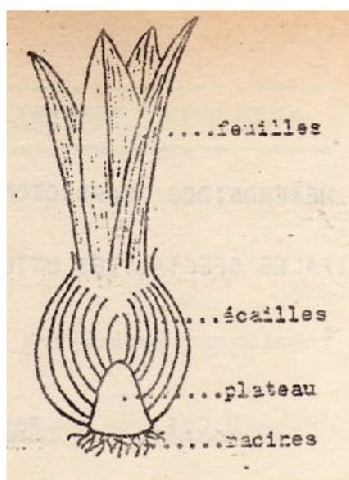
Les feuilles sont entières, lancéolées;

Les fleurs. 3-mères à sépales pétaloïdes.

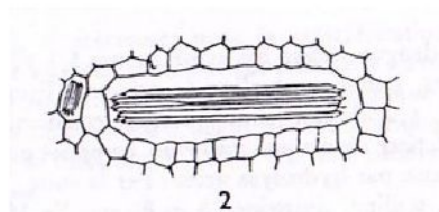
• La drogue :

Les écaillés moyennes, épaisses et charnues, sont découpées transversalement pour faciliter le séchage. De ce fait, la drogue se présente en lanières cornées de coloration variable; hygroscopique, elle se conserve mal.

La coupe et la poudre sont caractérisées par la présence de grosses raphides d'oxalate de calcium, isolées ou groupées en paquets.



Raphides



La récolte se fait à la fin de l'été.

• Composition chimique :

? Substances banales :

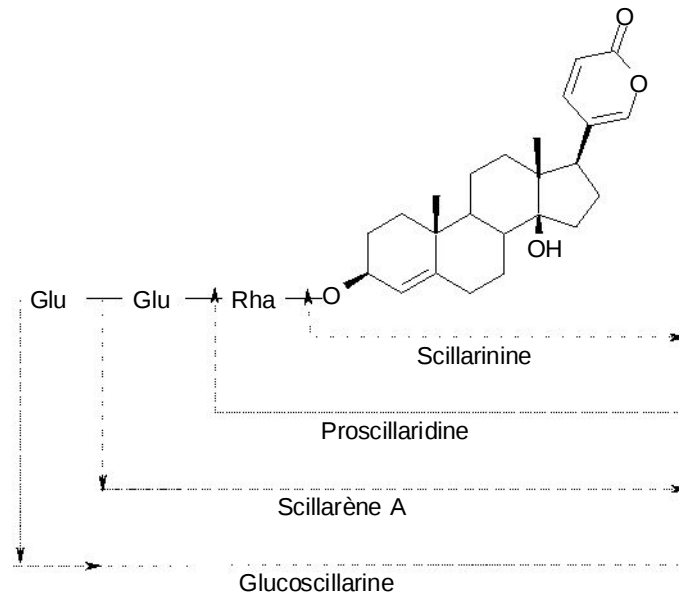
-Oxalates de Ca^{++} ,

-Mucilages,

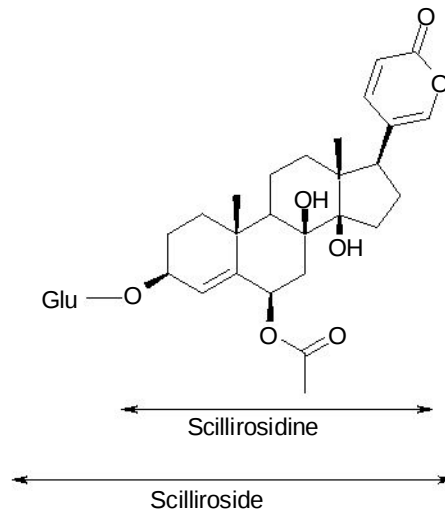
-Flavonoïdes

-Tannins.

? Principes actifs : 4 % de bufadiénolides. Les constituants majoritaires sont des hétérosides de la scillarénine ou scillarigénine.



Pigments anthocyaniques et scilliroside chez la scille rouge uniquement.



Œ Propriétés physiologiques :

- cardiotonique.
- diurétique.
- propriétés raticides de la scille rouge.

Œ Emplois :

- Extraction de **Proscillaridine A (TALUSIN®)**
- scille rouge fraîche : raticide