

Plantes à hétérosides cardiotoniques

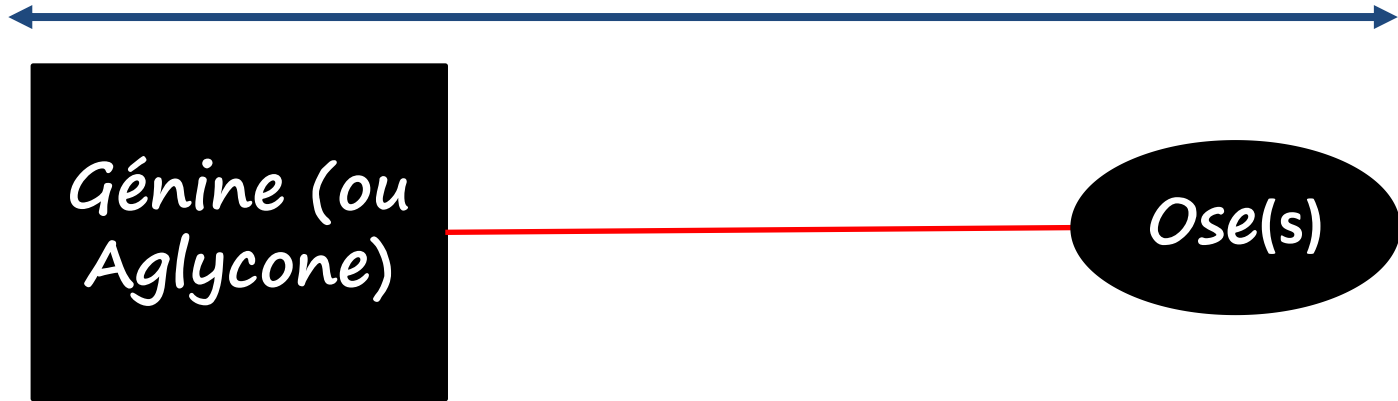
Pr Alioune Dior FALL

Introduction

**Utilisation dans l'insuffisance
cardiaque.**

**Leur découverte a révolutionné la
thérapeutique dans ce domaine.**

HETEROSIDE



Génine: apolaire
Ose: polaire



Hétéroside: polaire

Introduction (suite)

- Les HCT furent isolés pour la première fois de la digitale laineuse (*Digitalis lanata*, *Scrophulariaceae*) d'où **Nativel** a isolé la **digitaline** en 1868 et que l'on baptisa **digitoxine** en Allemagne (1875).
- Plus tard d'autres hétérosides cardiotoniques importants furent découverts à partir des ***Strophanthus*, Apocynacées africaines** utilisées comme **poisons de flèche**.

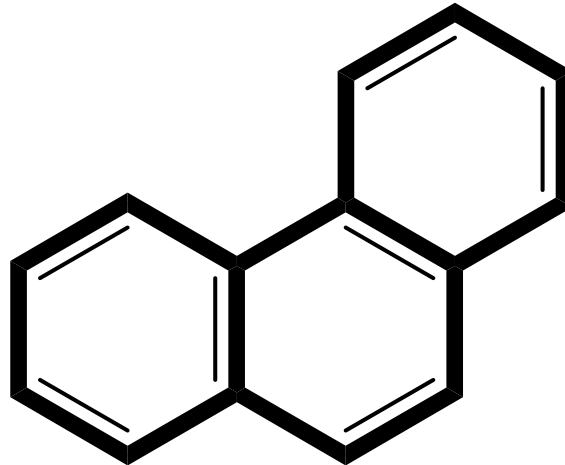
A. GENERALITES SUR LES HCT

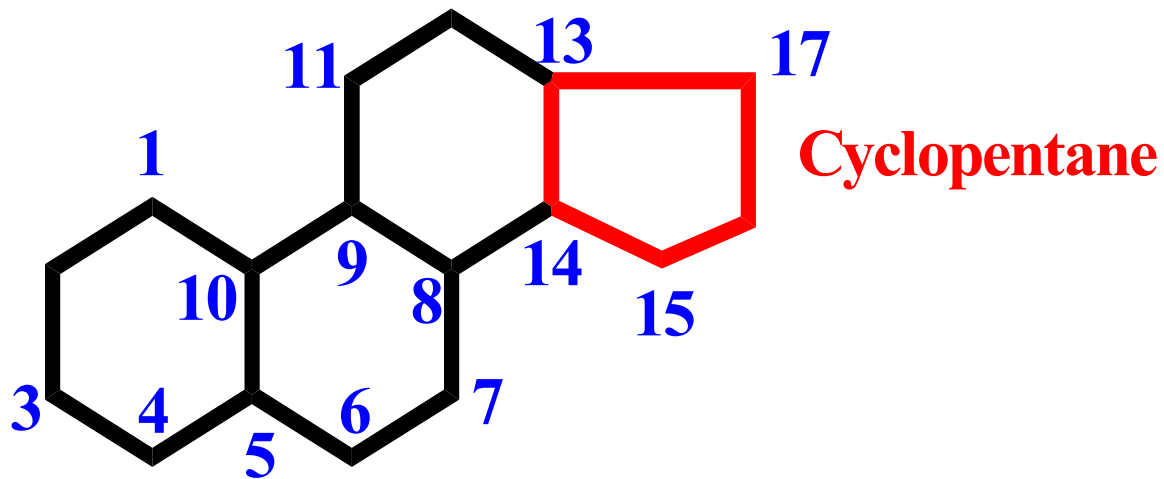
I. Structure

Comme tous les hétérosides, les HCT sont constitués d'une génine et d'une fraction osidique.

I. 1. La génine est de nature **stéroïdique** avec un squelette **cyclopentano-perhydrophénanthrène**.

Phénanthrène





Perhydrophénanthrène

Cyclopentano perhydrophénanthrène

Sur ce noyau on retrouve des éléments de structures constants :

- les jonctions A/B et C/D de configuration Z**
- en 17 un cycle lactonique insaturé**
- en 3 un hydroxyle alcoolique secondaire**
- en 14 un hydroxyle alcoolique tertiaire.**

On peut trouver des hydroxyles supplémentaires en 1, 5, 11, 12, et 16.

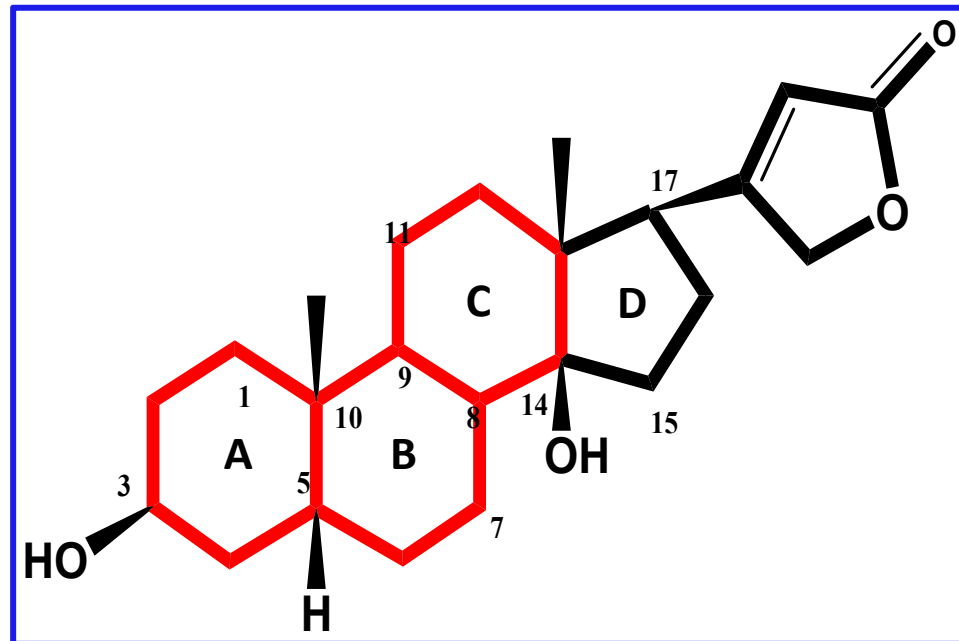
Parfois le méthyle en 10 est oxydé en alcool primaire ou en aldéhyde

En outre, **selon la nature du cycle lactonique en 17**, on distingue deux types de génines :

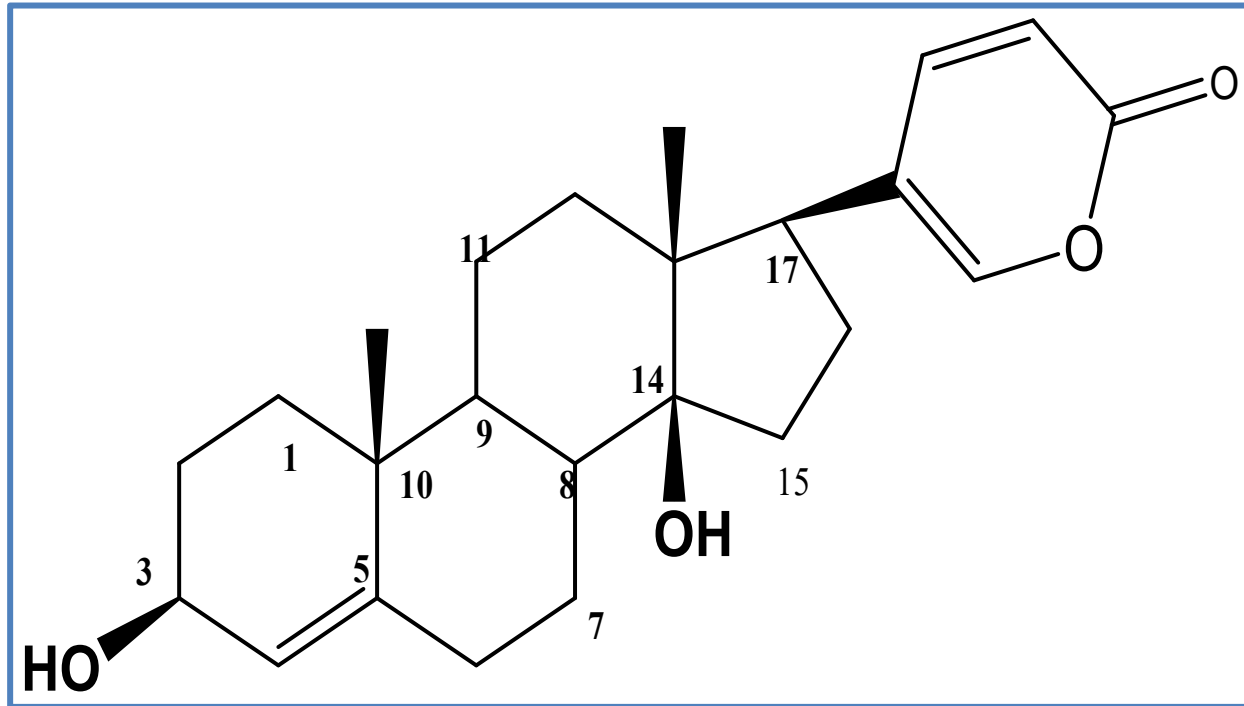
- Les **cardénolides**, à cycle lactonique pentagonal (**buténolides**). Ce sont les cardiotoniques **les plus répandus** ; on les retrouve dans les plantes suivantes : Digitales, Strophanthus, *Thevetia*, Laurier rose, Muguet, Adonis.

- Les **bufadiénolides ou bufanolides**, à cycle lactonique hexagonal (**pentadiénolides**). Ils sont **peu répandus** ; on les trouve dans la Scille et l'hellébore noir, également dans le venin de certains crapauds.

Structure de base d'une génine d'un HCT cardénolide



Structure de base d'une génine d'un HCT bufadi nolide



I. Définition et structure (suite)

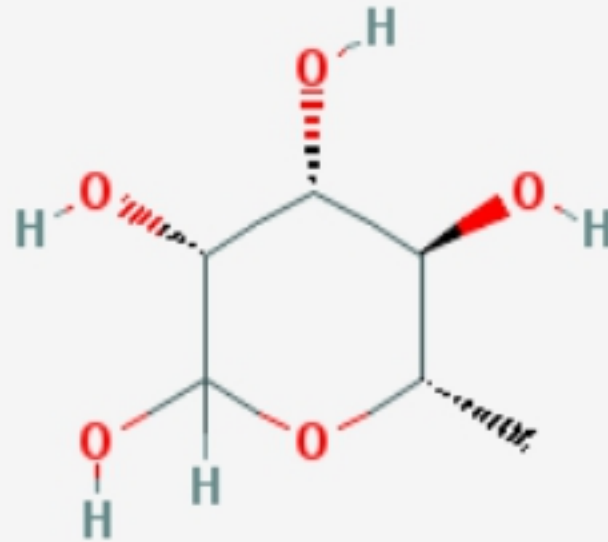
I. 2. La partie glucidique

Elle est constituée par des oses fixés sur l'hydroxyle en 3 de la génine.

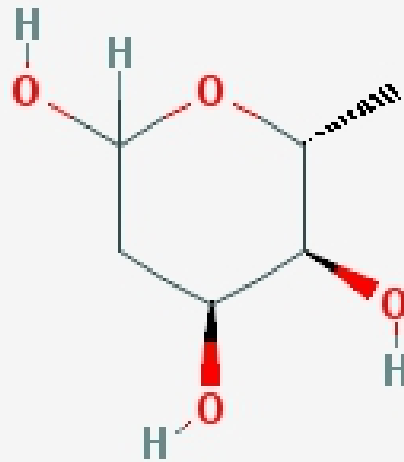
Parmi les oses on trouve notamment des hexoses (glucose) et surtout des désoxy-oses dont certains sont particuliers aux cardiotoniques :

- ✓ désoxy-6-hexoses (Rhamnose, D-digitalose et L-thévétose),
- ✓ désoxy-2-méthylpenstoses (D-digitoxose, D-cymarose et L-oléandrose).

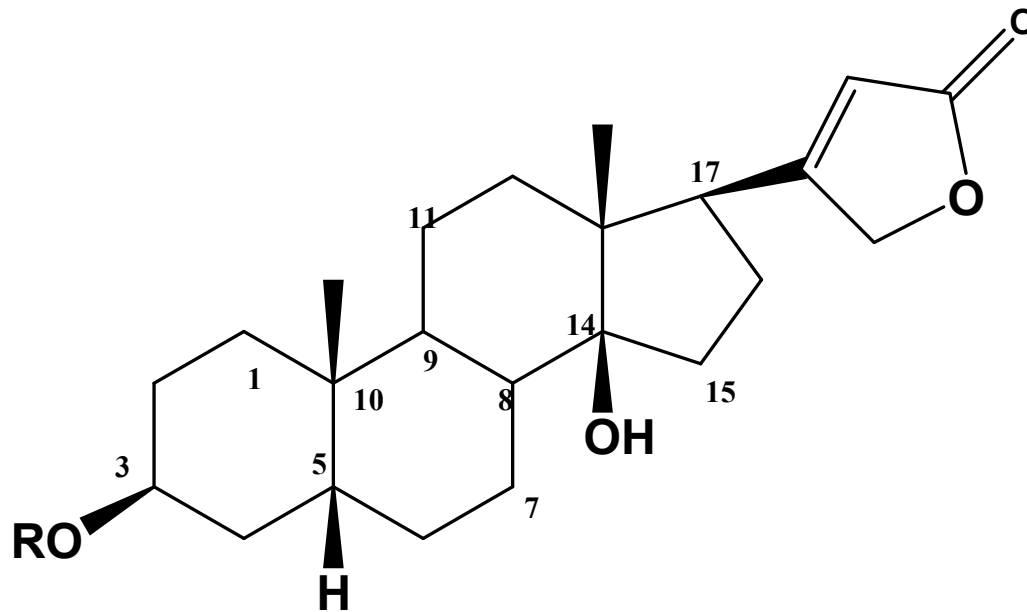
Rhamnose



D- digitoxose



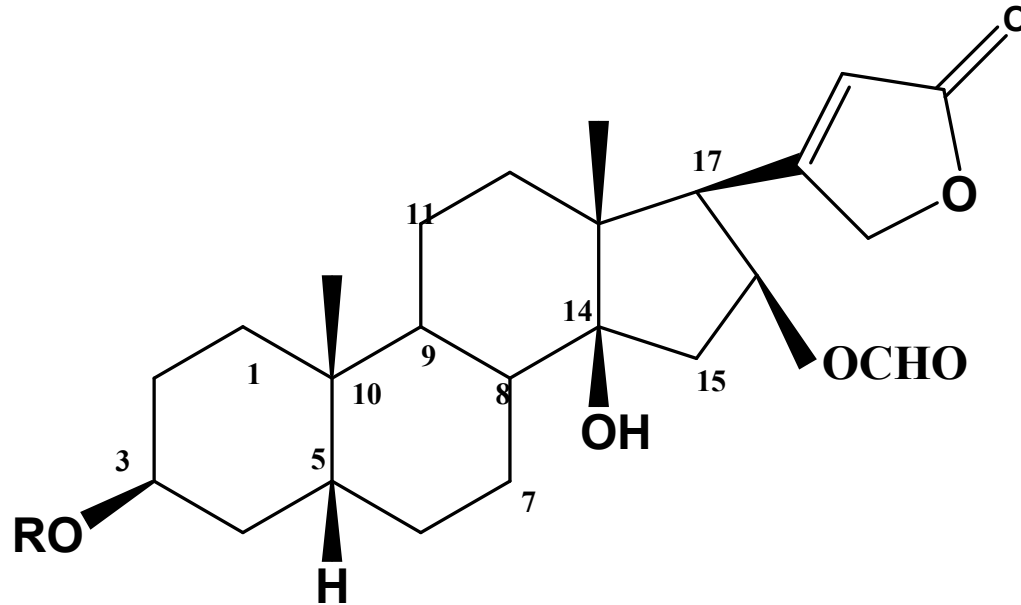
Digitoxigénine (R=H)



Digitoxine : R=3 digitoxoses

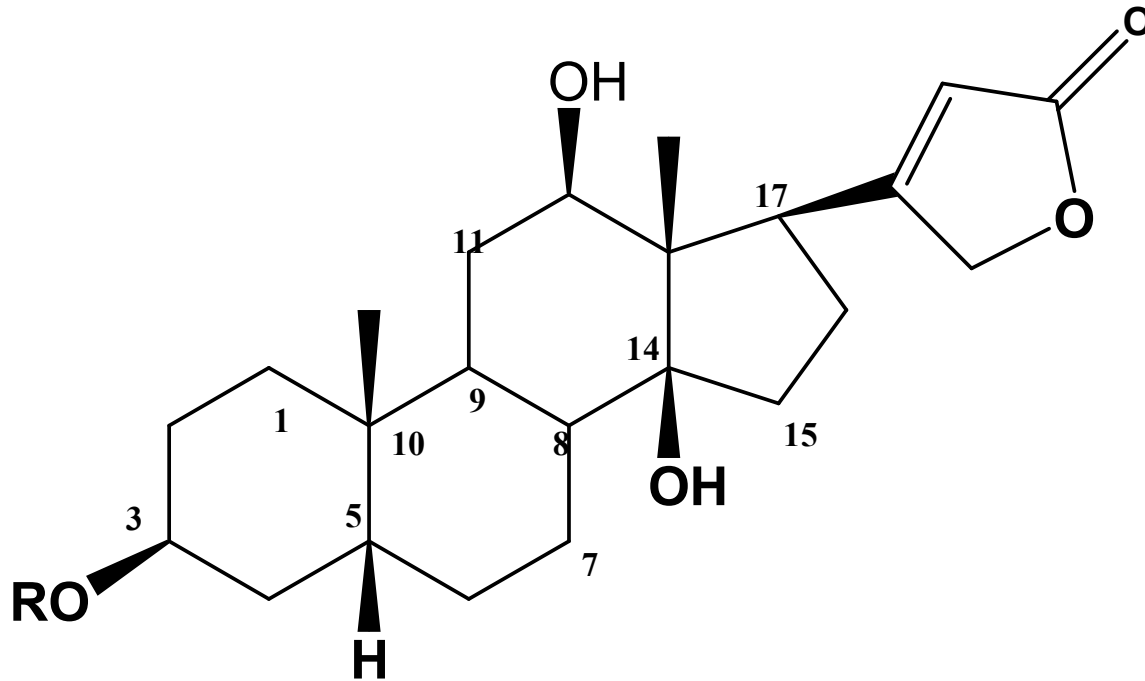
Thévétine B: R = thévétose + 2 glucoses

Gitaloxigénine (R=H)



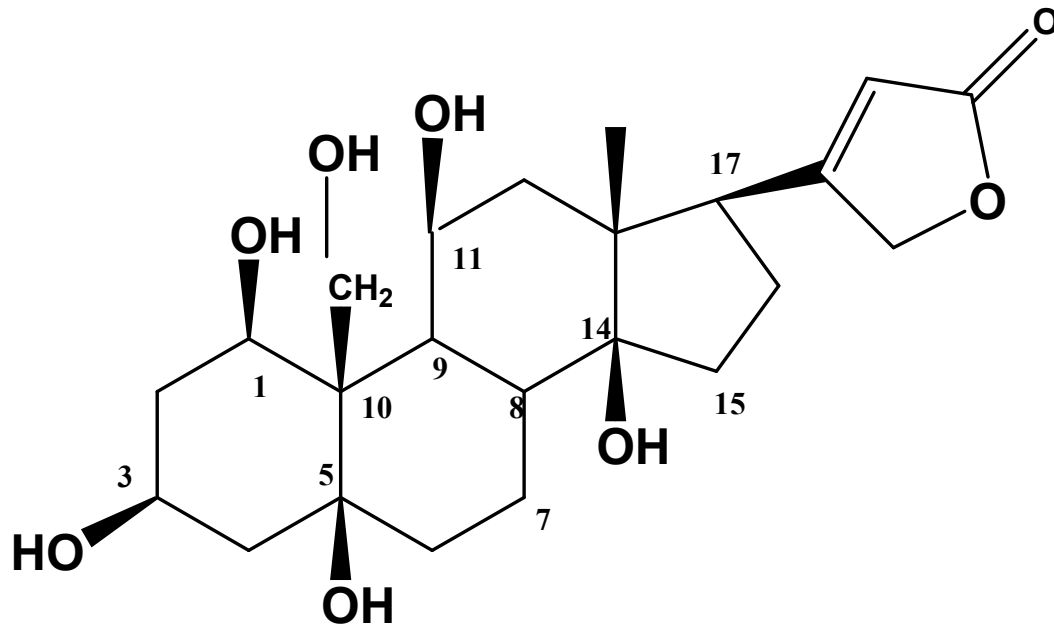
Gitaloxine: R= 3 digitoxoses

Digoxigénine (R=H)

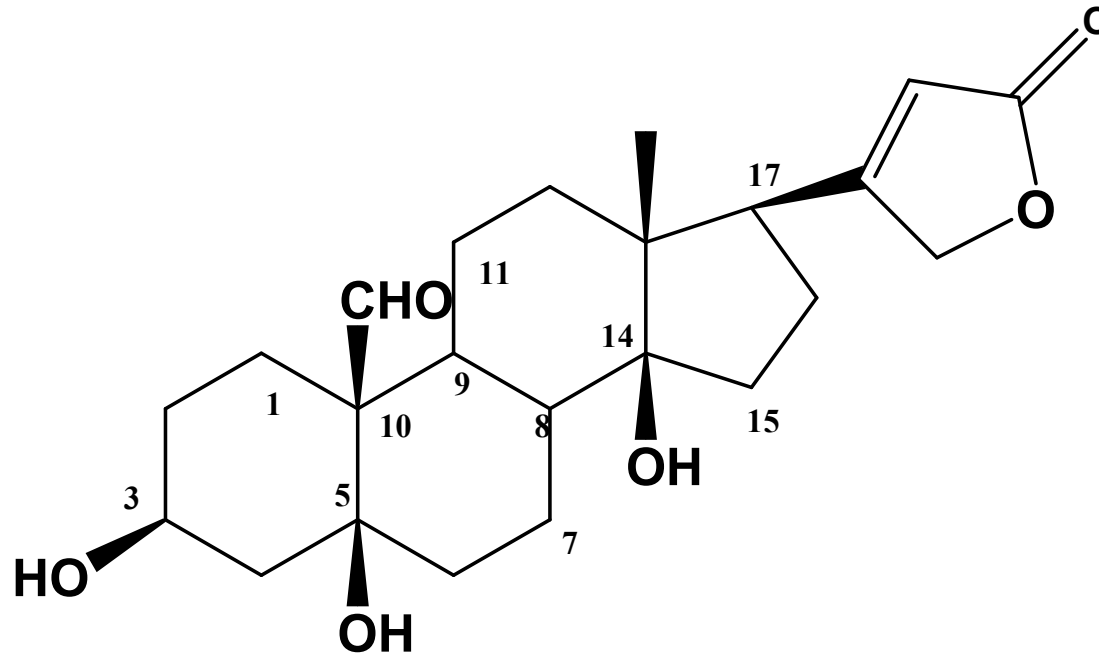


Digoxine: R= 3 digitoxoses

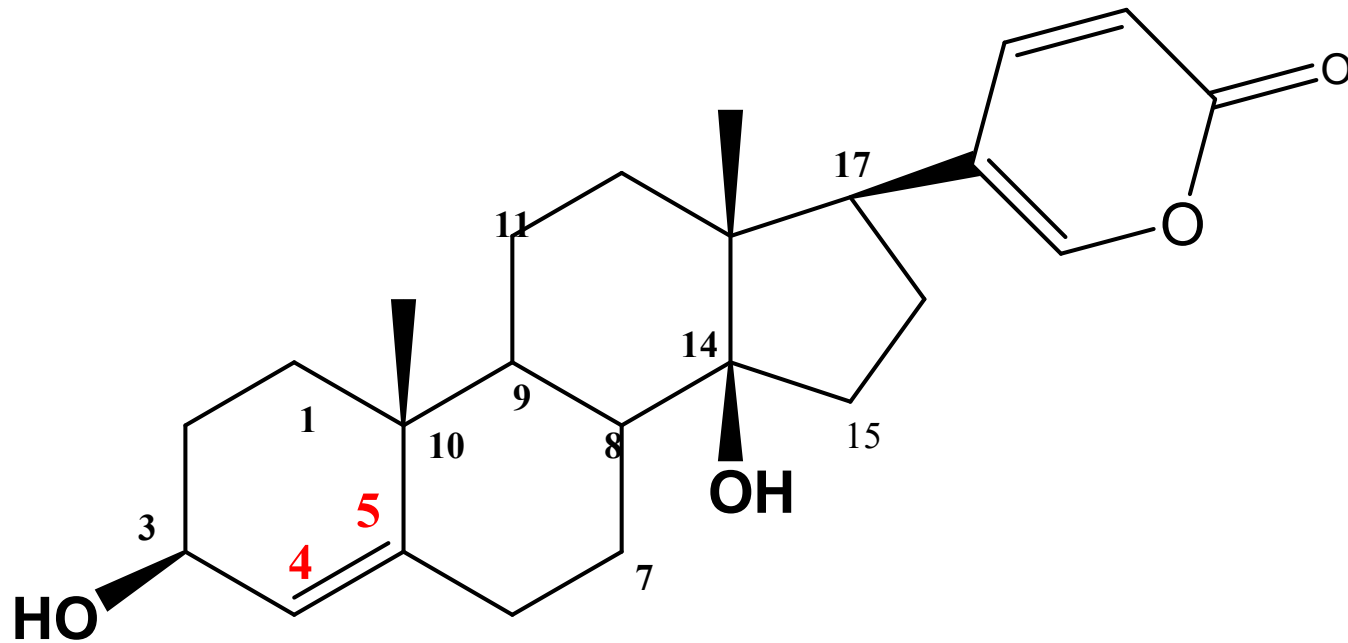
Ouabaigénine



Strophantidine= Convallatoxigénine



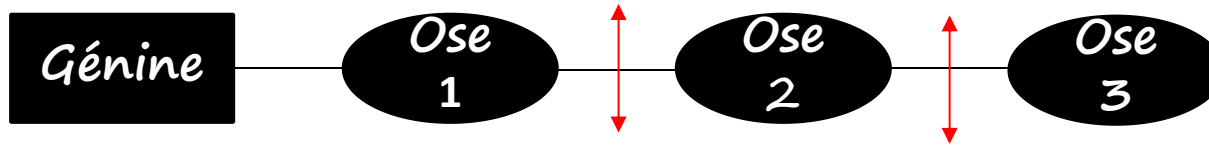
Scillarénine



Scillarène A (en 3: rhamnose + glucose)

Glucoscillarène = Scillarène A + glucose terminal

Hétéroside primaire (plante fraîche)



**Hétérosides
secondaires
(plante séchée)**



I. Définition et structure (suite)

I.3. Relation structure activité

On trouve des éléments de structure **indispensables** à l'activité cardiotonique et des éléments qui **modifient** cette activité.

Éléments indispensables

- Configuration Z de la jonction A/B ou alors présence de double liaison en 4-5 (chez les bufadiénolides) et jonction C/D à configuration Z.
- Cycle lactonique insaturé en 17β
- Hydroxyle en 3β .

I. Définition et structure (suite)

Elements de structure modifiant l'activité

- Présence d'une **chaîne osidique en 3** : les sucres influent sur la solubilité et renforcent considérablement l'activité cardiotonique. Les hétérosides primaires sont en général plus actifs que les secondaires.
- la présence **d'hydroxyles supplémentaires sur la génine** est importante pour la pharmacocinétique des molécules (influence sur l'absorption des HCT).

II. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET ESSAIS

II.1. Propriétés physico-chimiques

- Les hétérosides cardiotoniques sont plus ou moins solubles dans l'eau (solubilité influencée par le nombre d'oses fixés en 3), solubles dans l'alcool, **souvent assez solubles dans le chloroforme** (cas de la digitaline), mais insolubles dans le benzène et l'éther de pétrole.
- Les hétérosides cardiotoniques sont des molécules fragiles: **en milieu alcalin**, il y a ouverture du cycle lactonique et épimérisation en 17 (17 β donne 17 α).

II. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET ESSAIS

II.2. Caractérisation et dosage

La caractérisation des HCT s'effectue à partir d'extraits alcooliques, souvent après une délipidation (c'est le cas des graines de *Strophanthus*).

La caractérisation se fait par des **réactions colorées** et par **CCM** principalement.

II.2.1. Réactions colorées

Caractérisation des génines

➤ Caractérisation du noyau lactonique par des dérivés nitrés en milieu alcalin :

- Baljet (**acide picrique**) + NaOH donne une coloration orangée stable (**peu sensible**).
- Kedde (**acide 3,5 dinitrobenzoïque**)+NaOH: coloration rouge plus stable (**sensible**).
- Raymond-Marthoud (**métadinitrobenzène**) + NaOH : coloration violette fugace (**très sensible**).

II.2.1. Réactions colorées (suite)

b) Caractérisation des génines

➤ **Caractérisation du noyau stéroïdique** par la réaction de Liebermann-Buchard :

la solution chloroformique + anhydride acétique + H_2SO_4 concentré donne une coloration variable.

II.2.2. CCM

Elle se fait sur plaque de silice.

Il est souvent nécessaire de recourir à une CCM bidimensionnelle pour séparer les hétérosides.

On opère en présence d'hétérosides cardiotoniques témoins et on révèle par le réactif le Baljet ou celui de Kedde.

II.2.3. Dosage des hétérosides cardiotoniques

- Dosage physicochimique

✓ Colorimétrie utilisant les réactions de Kedde et de Baljet.

✓ Dosage pondéral : méthode pratiquée par l'industrie.

- Dosage biologique: il vise à estimer la cardiotoxicité qui est en rapport direct avec l'activité cardiotonique : DL_{50} chez la grenouille et dose minimale mortelle chez le cobaye.


III. ACTION PHARMACOLOGIQUE DES HCT

III.1. Principales actions

L'action thérapeutique fondamentale des HCT est **l'augmentation du débit cardiaque** dans l'insuffisance cardiaque.

Action cardiaque

Cette activité obéit à la règle de Potain dite « règle des **3R** (**R**enforce, **R**égularise et **R**alentit les mouvements cardiaques). On distingue plusieurs effets :

- Effet inotrope positif: **augmentation de la force de contraction du myocarde**. La pompe à Na, commandée par le Na⁺-K⁺ ATPase, est inhibée par les hétérosides cardiotoniques,  diminution du potassium et une augmentation du sodium et montée du calcium ionisé.



Action cardiaque (suite)

- Effet chronotrope négatif : les HCT ralentissent la fréquence cardiaque.

- Autres effets : ils découlent des précédents.

L'effet dromotrope négatif: ralentissement de la conduction au niveau du faisceau de His

L'effet bathmotrope négatif: diminution de l'excitabilité anormale du myocarde.

→ Action sur le système nerveux central

On observe en particulier une **stimulation des centres du vomissement et des centres visuels** ; ce sont plutôt des effets indésirables qui traduisent un surdosage.

→ Action au niveau des reins

Les HCT exercent une action **diurétique** indirecte par l'amélioration du débit sanguin entraînant une augmentation de la filtration glomérulaire et, par conséquent, de l'élimination urinaire.

III.2. Pharmacocinétique des HCT

Ici, le nombre d'hydroxyles sur la génine est d'une grande importance. On distingue :

- **les molécules peu hydroxylées** : elles sont plus liposolubles, **sont rapidement absorbées *per os***. Par contre leur action est lente et leur élimination est retardée.

- **les molécules très hydroxylées** : elles sont non liposolubles, non adsorbées par voie digestive ; **l'administration est parentérale**, l'action est rapide et fugace (élimination rapide).

III.3. Tentatives d'amélioration de l'activité des HCT

Malgré les nombreuses recherches entreprises, l'apport des modifications de structure en vue de l'amélioration des propriétés des HCT naturels et la réduction de leur toxicité s'est révélée faible jusqu'à ce jour. Les dérivés naturels demeurent toujours les seuls utilisés.

B) PLANTES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES

I. SCROFULARIACEAE

Digitalis purpurea,

*Digitalis lanata*¹

Poussent en Europe.

Droque = feuilles

Les principes actifs sont des HCT.



Feuilles de <i>Digitalis purpurea</i>	Feuilles de <i>Digitalis lanata</i>
<p>0,1 à 0,4% d'HCT:</p> <p>Groupe A (digitoxigénine):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Digitoxine -Purpurea glucoside A (digitoxine + glucose terminal) 	<p>0,5 à 1% d'HCT:</p> <p>Groupe A (digitoxigénine):</p> <ul style="list-style-type: none"> - lanatoside A (acétyl-purpurea glucoside A)
<p>Groupe B</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sous groupe gitoxigénine: Gitoxine et purpurea glucoside B (gitoxine+glucose terminal). -S/groupe gitaloxigénine: Gitaloxine et glucogitaloxine 	<p>Groupe B</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sous groupe gitoxigénine: Gitoxine, acétylgitoxoside, purpurea glucoside B et lanatoside B (acétyl-purpurea glucoside B) -Sous groupe gitaloxigénine: Acétyl gitaloxoside et lanataglucoside E
	<p>Groupe C (digoxigénine): digoxine, acétyl digoxine et lanatoside C</p>
	<p>Groupe D (diginatigénine): lanatoside D</p>
<p>Flavonoïdes, saponosides, hétérosides non cardiotoniques (stéroïdiques)</p>	

L'action de la drogue totale sur le cœur est due à l'ensemble des hétérosides cardiotoniques qui agissent en synergie.

Les saponosides et les flavonoïdes augmentent l'effet cardiotonique et agissent sur la diurèse.

B. PLANTES A HETEROSIDES CARDIOTONIQUES

II. APOCYNACEAE

II.1. Les *Strophantus* (graines)

- *Strophantus gratus*²,

HCT: ouabaïne

- *S. hispidus*,

- *S. kombe*.



-*S. kombe*.

CHIMIE DES GRAINES

Les graines renferment 20 à 30% de lipides. Les principes actifs sont des cardénolides, présents à des teneurs particulièrement élevées.

- *Strophantus gratus* renferme 3 à 7% d'HCT. :
ouabaïne (le sucre est le rhamnose).

- *Strophantus kombe* et *S. hispidus* renferment 5 à 10% HCT: **K-strophantosides**. L'hétéroside primaire est le K-strophantoside γ , K-strophanthosides α et β sont les hétérosides secondaires.

La génine (le Strophantidine ou cymarigénine) est moins hydroxylée que l'ouabaïgénine et possède une fonction aldéhyde en 10.

Emplois des *Strophantus*

- Extraction de l'ouabaine de *S. gratus*.
- L'ouabaine est administré en urgence par voie I.V. en ampoule dosée à 0,25 mg (Ouabaine ArnaudND, Ouabaine AguettantND).

II.2. Autres Apocynacées à HCT

*Thevetia neriiifolia*³ ou laurier jaune des Indes

Ces **graines** sont riches en huile et renferment 5% de cardénolides dont le principal est la **thévétine**, mélange de thévétoïdes A et B.

La thévétine fut jadis utilisée pour sa propriété cardiotonique intermédiaire entre la digitaline et l'ouabaine.



II.2. Autres Apocynacées à HCT

*Nerium oleander*⁴ ou

laurier rose (feuilles)

Les feuilles renferment
des HCT cardénolides

dont le principal est

l'oléandroside

(oléandrine) qui, par

hydrolyse donne

l'oleandrogénine (acétoxy-16 β
gitoxigénine) et l'oleandrose.



II.2. Autres Apocynacées à HCT (suite)

Les Acokantheras

Ce sont des arbustes d'Afrique orientale, d'où l'on a extrait pour la première fois l'ouabaïne à partir des graines et des racines : *Acokanthera schimperi* et *A. ouabaïo*.

Apocynum cannabinum ou chanvre du Canada

Plante herbacée d'Amérique du Nord dont le **rhizome** renferme un cardénolide, le cymaroside utilisé aux USA.

III. LES LILIACEES

a) Le Muguet : *Convallaria majalis*

Drogue : plante fleurie qui contient 0,1 à 0,3% de cardénolides représentés principalement par la convallatoxine. L'activité cardiotonique de cette dernière est rapide, mais fugace ; elle a en outre une action diurétique.

b) La scille = *Urginea scilla* ⁵

Chimie des écailles du bulbe

- Substances banales : sels minéraux, mucilages, fructosannes et flavonoïdes
- 0,4% de **bufadiénolides**

Urginea scilla (chimie: suite)

- 0,4% de bufadiénolides constitués par :

* des osides de la Scillarigénine = Scillarénine

- Glucoscillarène A h.c. primaire
- Scillarène A het.card. secondaire.
- Proscillaridine A

* Le Scilliroside trouvé uniquement dans la Scille rouge.

Emplois de la Scille

La proscillaridine A est un produit à élimination rapide, utilisée dans les insuffisances cardiaques (0,5 à 1mg/24H).

La Scille rouge sert en plus à préparer des appâts empoisonnés raticides.

Conclusion

Les plantes à hétérosides cardiotoniques sont aujourd'hui presque exclusivement utilisées pour l'extraction des hétérosides.

La **pharmacocinétique**, intimement liée à la structure moléculaire, est particulièrement importante à connaître pour l'utilisation efficace d'un cardiotonique (**absorption, accumulation et élimination**).

Objectifs

- 1. Reproduire les structures de base d'un hétéroside cardiotonique (cardénolide et bufadiénolide).**
- 2. Expliquer la pharmacocinétique des HCT.**
- 3. Enumérer les propriétés pharmacologiques des HCT.**
- 4. Décrire les réactions de caractérisation des génines d'HCT.**
- 5. Citer 5 plantes à HCT de genres différents (binôme latin, famille, drogue).**