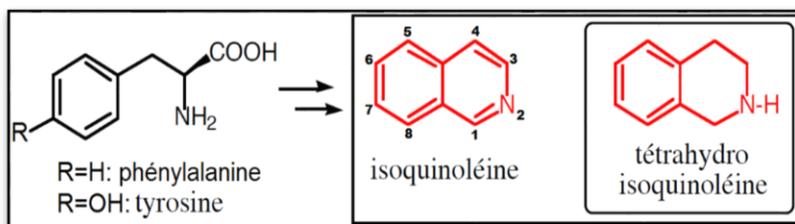


ALCALOÏDES ISOQUINOLEIQUES (TYPE MORPHINANE)

INTRODUCTION

- Les alcaloïdes isoquinoléiques dérivent de la phénylalanine et de la tyrosine.
- Le motif structural de base de ces composés est l'isoquinoléine qui est le plus souvent sous forme tétrahydrogénée ; la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.

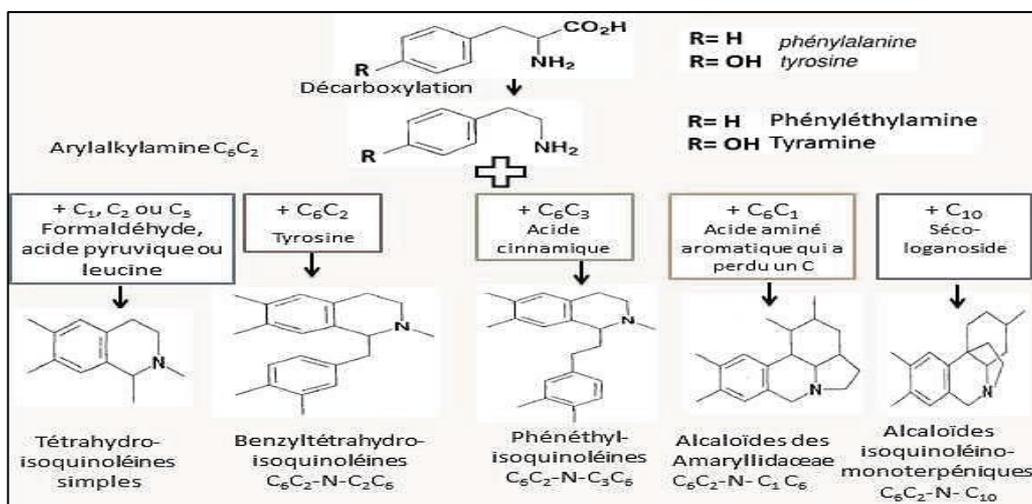


1. GENERALITES

1.1. Classification et biogenèse

- En fonction de la nature du ou des précurseurs qui réagissent avec l'acide aminé aromatique pour former la structure finale, on distingue cinq groupes d'alcaloïdes:

- ✓ **Tétrahydroisoquinoléines simples**
- ✓ **Benzyltétrahydroisoquinoléines**
- ✓ **Phénéthylisoquinoléines**
- ✓ **Alcaloïdes des Amaryllidaceae**
- ✓ **Alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques**



1.2. Répartition Botanique

- **Tétrahydro-isoquinoléines simples** → Caryophyllales
- **Benzyltétrahydro-isoquinoléines :**
 - Types : Morphinanes, Tétrahydroisoquinoléines simples, ...etc. → Papaveraceae (*Papaver*, *Chelidonium*,...etc.)
 - Aporphines → Monimiaceae (*Peumus: Boldo*)
 - Curares (Bisbenzylisoquinoléines) et Morphinanes → Menispermaceae
 - Protoberbérines et alcaloïdes dérivés → Fumariaceae (*Fumaria*),Renonculaceae (*Hydrastis*):
- **Phénéthylisoquinoléines** → Colchicaceae
- **Alcaloïdes des Amaryllidaceae** → Amaryllidaceae
- **Alcaloïdes isoquinoléino-monoterpéniques**→ Rubiaceae.

2. PAVOT : *Papaver somniferum* L. PAPAVERACEAE

2.1. La plante

2.1.1. Description

- Plante annuelle à tige principale dressée de 1 m- 1,5 m.
- A feuilles alternes, glabres et le plus souvent vert glauque, celles de la base sont pennatiséquées, et celles du sommet sont simplement dentées.
- A fleur, solitaire, actinomorphe. Son calice comprend deux sépales caducs. La corolle est formée de quatre pétales à préfloraison chiffonnée.
- Le fruit est une capsule sphérique ou oblongue renfermant une multitude de graines minuscules.
- Après incision, toutes les parties de la plante laissent s'écouler un latex blanc. (Sauf les graines).

2.1.2. Variétés

- Le *Papaver somniferum* comprenait anciennement de nombreuses variétés et races, qui se différencient par la couleur des fleurs, des graines, la forme et les dimensions de la capsule.

Variété	Origine	Fleurs	Capsule	Graines
Var. glabrum Boss	Asie mineure	Pourpres	Globuleuse, large (10cm), déhiscente	noir violacé
Var. album D.C (Pavot blanc)	Inde, Turquie et Iran	blanches	ovoïde (4-8cm) indéhiscente	blanc jaunâtre
Var. nigrum D.C. (Pavot noir, ou œillette)	Europe (climat tempéré froid)	Violacées	subglobuleuse, déhiscente	gris ardoise

- Ils ont considérés par la suite qu'il existe trois sous-espèces de *P. somniferum* :
 - ✓ Deux cultivées : ssp. *somniferum* et ssp. *songaricum* Basil
 - ✓ Une sauvage : ssp. *setigrum* (DC.) Corb.

2.2. Les drogues

- **Feuille**
- **Capsules**
- **Graines** : Elles sont de très petite taille, de couleur variable selon les variétés. Elles ont un tégument réticulé de coloration variant du blanc jaunâtre au noir violacé. Dépourvues en alcaloïdes, elles sont utilisées comme source d'une huile riche en acides gras insaturé.
- **Opium brut** : C'est le latex recueilli après incision des capsules encore vertes de *Papaver somniferum* L. et soumis ensuite à une dessiccation, plus ou moins poussée. Il contient au minimum 10% de morphine et au minimum 2% de codéine (Par rapport au latex séché). Il n'est destiné qu'à servir de matière première dans la fabrication de préparations galéniques. Il n'est pas délivré tel quel.
- Opium de l'Inde est le latex épaissi obtenu par incision des capsules de diverses variétés de *Papaver somniferum* L. (selon la **Ph. fse 9^e éd.**).

2.2.1. Production

2.2.1.1. Culture en climat chaud

- **Source de production de l'opium** : A partir de plantes de culture ; *P. somniferum* var. *album*.
- **Règlementation** : La production licite de l'opium est strictement réglementée et prise en charge par les Nations Unies par l'intermédiaire de l'Organe international de contrôle des stupéfiants.
- **Conditions culturelles** : Certaines conditions sont nécessaires pour des rendements en alcaloïdes convenables, parmi :
 - Le sol : sablonneux-limoneux, convenablement irrigué.
 - L'altitude : 300 à 1700 m.

2.2.1.2. Culture en climat tempéré froid

- L'amélioration des pavots et la mise au point des procédés d'extraction particuliers, permettent actuellement de produire la majeure partie des alcaloïdes utilisés en thérapeutique, à partir de « la paille de pavot ».
- Il existe deux possibilités de récolte :
 - ✓ Soit la récolte a lieu à maturité complète, lorsque les feuilles sont desséchées et les graines riches en huile ; on obtient alors la paille de pavot.
 - ✓ Soit la récolte en vert, trois semaines environ après la floraison, ce « Pavot vert » est riche en alcaloïdes mais doit être déshydraté rapidement. Le pavot vert est le tiers

supérieur de la plante avant maturité de la capsule.

✓ Les principaux pays producteurs de paille de pavot sont l'Australie, l'Espagne, la France et la Turquie.

▪ **Conditions de culture** : Un sol préparé, convenablement fumé.

2.2.2. Caractères botaniques de l'opium

2.2.2.1. Caractères macroscopiques

- Il se présente sous forme de masses brun-noir de taille variable, plus ou moins molles, brillantes, homogènes, devenant dures et cassantes après séchage.
- L'odeur est terreuse caractéristique (rappelant celle du chocolat).
- La saveur est âcre et amère

2.2.2.2. Caractères microscopiques

-Examinée au microscope, une suspension d'opium brut dans une solution d'hydroxyde de potassium à 20 g/l présente les éléments suivants :

- Granulations de latex agglomérées en masses irrégulières et filaments allongés brun-clair.
 - Fragments d'épicarpe formés de cellules polygonales à paroi épaisse, délimitant un lumen étoilé, (aspect de « peau de léopard »)
- Et peuvent également être présents :
- Quelques débris de vaisseaux.
 - Cristaux réfringents plus ou moins allongés.
 - Grains de pollen arrondis.
 - Débris de fibres allongés.
 - Poils de taille variable à pointe effilée et des grains d'amidon en petit nombre, introduits lors de la manipulation du latex.

2.2.3. Composition chimique

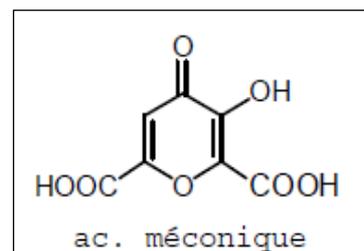
2.2.3.1. Opium

a. Constituants banaux

- Eau : 10 à 15%
- Matières minérales : 5 à 10%
- Sucres : 20%
- Acides organiques :

- Acide méconique (plus de 5%) est l'acide hydroxy- γ -pyrone-dicarboxylique. Il n'existe que chez un nombre très limité de pavots et peut être utilisé comme **marqueur d'identité**.

- Acide lactique, fumarique, oxaloacétique .



b. Principes actifs

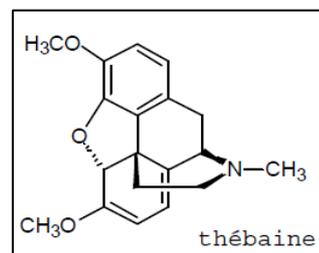
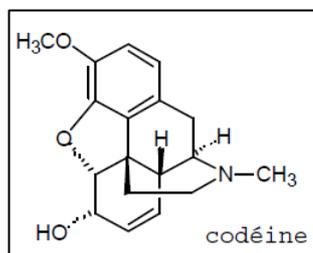
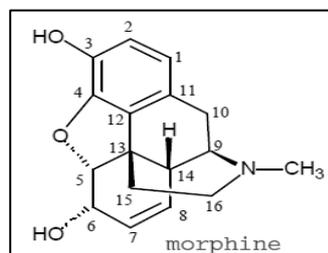
Ce sont des alcaloïdes dont la teneur varie de 10 à 20%. Ils sont classés en 4 groupes principaux :

b.1. Groupe à noyau morphinane : morphine, codéine, thébaine.**▪ Morphine**

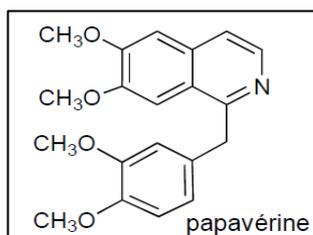
- C'est l'alcaloïde majoritaire du groupe morphinane et le plus abondant dans l'opium : 10 à 12%.
- C'est une molécule pentacyclique.
- Elle possède cinq centres asymétriques : Seul l'énantiomère naturel (lévogyre) est actif (5R, 6S, 9R, 13S, 14R).
- Elle possède une fonction alcool (C-6), une fonction phénol (C-3).

▪ Codéine

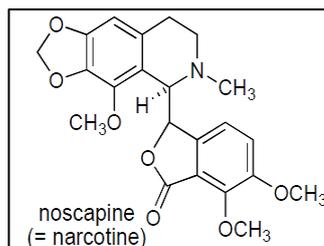
- C'est l'éther méthylique de la morphine.
- Sa teneur est de 2,5 à 5%.

▪ Thébaine : Sa teneur est faible : moins de 2%.**b.2. Groupe à noyau benzyltétrahydroisoquinoléine**

- Ce groupe comprend la papavérine accompagnée d'alcaloïdes voisins mineurs (laudanine, laudanosine).
- La teneur de l'opium en papavérine est de 0,5 à 1%

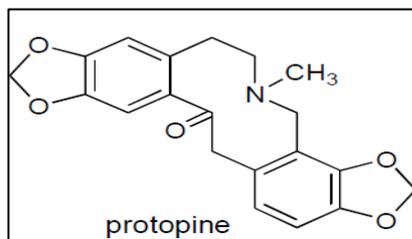
**b.3. Groupe à noyau phthalyltétrahydroisoquinoléine**

- La noscapine (= narcotine) est le chef de file de ce groupe. Sa teneur varie de 3 à 8%.
- La noscapine est accompagnée de petites quantités de narcéine et de narcotoline.



b.4. Groupe à noyau isoquinoléine ouvert

- C'est le groupe de la protopine. C'est un groupe mineur (protopine, cryptopine, allocryptopine).
- Ces alcaloïdes ne sont pas spécifiques ; ils sont retrouvés dans d'autres Papaveraceae et d'autres familles.



b.5. Autres alcaloïdes

Le *P. somniferum* élabore d'autres types structuraux : aporphines (isoboldine), protoberbérine, ...etc.

2.2.3.2. Autres drogues

- Les différentes drogues renferment des teneurs variables en alcaloïdes totaux mais faibles que celle de l'opium.

La drogue	Capsules	Feuilles	Paille de pavot
Teneur en alcaloïdes totaux	0,2 à 0,3%	0,05%	0,3%

- Les graines ne renferment pas d'alcaloïdes mais 40 à 45% d'huile.

2.2.4. Propriétés physicochimiques

❖ Morphine

- Base tertiaire susceptible de donner des sels.
- La fonction phénol confère des propriétés particulières :
 - Solubilité dans les solutions d'hydroxydes alcalins et alcalino-terreux par formation de morphinate (phénate) et solubilité classique des alcaloïdes. Cette propriété est mise à profit pour son extraction.
 - Propriétés réductrices vis-à-vis du nitrate d'argent ammoniacal, de l'acide iodique, du ferricyanure de potassium ; elle permet également de caractériser la molécule en présence de sels ferriques.
 - Formation d'éther pour la fonction phénolique en C-3 et d'ester pour la fonction alcoolique en C-6. (En plus des dérivés naturels comme la codéine, il existe des dérivés hémisynthétiques)

❖ Codéine

- Elle n'a pas de fonction phénol libre et donc, ne possède pas de propriétés réductrices et ne se colore pas par le chlorure ferrique.
- Elle est soluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, insoluble dans les solutions aqueuse alcalines.

❖ Noscapine

- Base très faible,
- Ses sels sont insolubles dans l'eau froide, ce qui permet d'extraire cet alcaloïde ou de l'éliminer de certaines préparations galéniques.
- Sa structure lactonique la rend sensible aux pH alcalins.

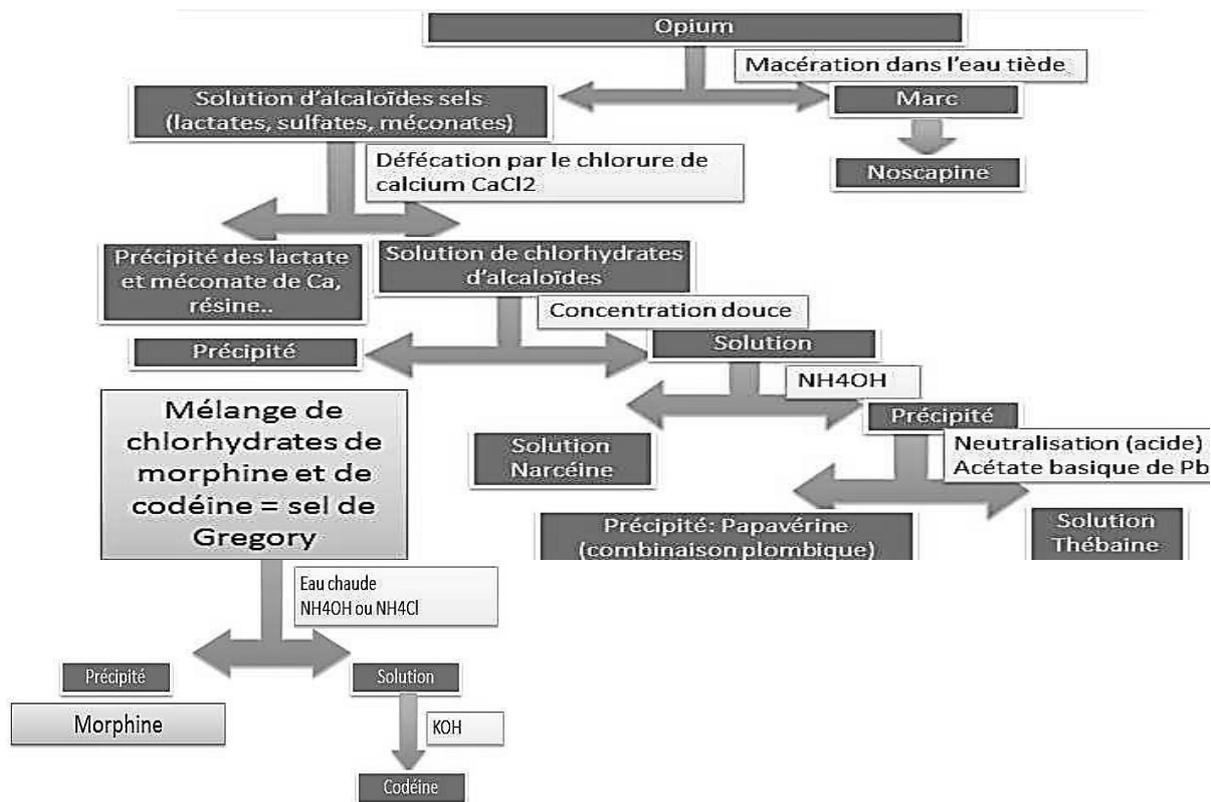
2.2.5. Extraction des alcaloïdes

On distingue deux méthodes classiques d'extraction selon la matière première utilisée, soit :

- Extraction des alcaloïdes de l'opium
- Extraction des alcaloïdes de la paille de pavot

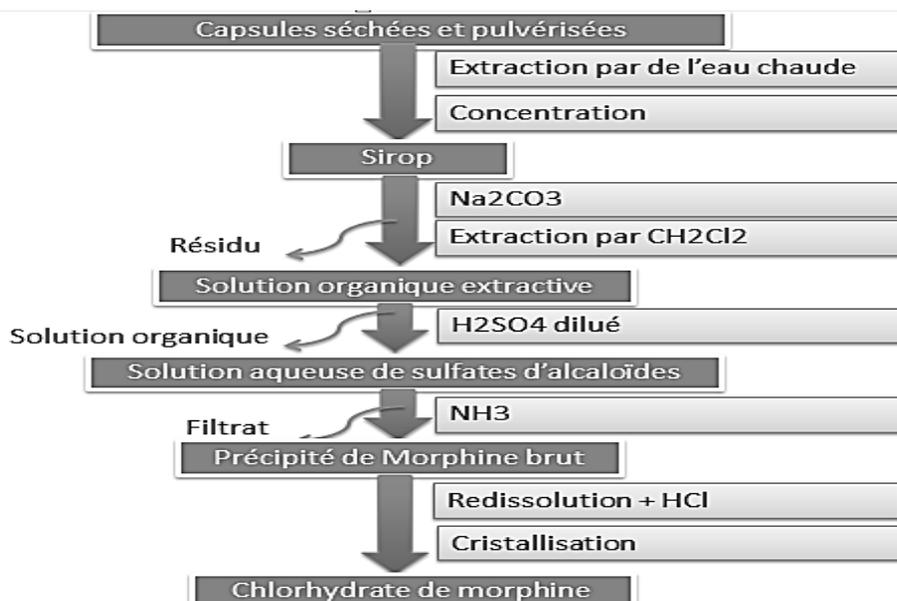
2.2.5.1. Extraction des alcaloïdes de l'opium

- C'est la méthode de Robertson-Grégory.
- C'est une extraction à l'eau suivie d'une défécation par le chlorure de calcium.
- La cristallisation par concentration du filtrat donne le sel de Grégory, mélange de chlorhydrate de morphine et de codéine.
- La solution aqueuse chaude de sel est additionnée d'ammoniaque et permet d'obtenir la précipitation de la morphine.



2.2.5.2. Extraction des alcaloïdes des capsules et de la paille de pavot

- C'est la méthode Kabay.
- La drogue est mise à macérer dans une solution aqueuse légèrement alcaline.
- Cette solution est épuisée par un alcool non miscible à l'eau.
- L'addition d'ammoniaque précipite la morphine.



- Les procédés actuels utilisent des résines échangeuses d'ions et des précipitations sélectives.
- Les méthodes industrielles se basent sur la préparation des alcaloïdes à partir de la paille de pavot via le concentré de paille de pavot obtenu par extraction solide-liquide à l'aide d'un solvant.

2.2.6. Essais

2.2.6.1. Essais botaniques

Vérification des caractères macro et microscopiques de la drogue.

2.2.6.2. Essais physicochimiques

➤ Qualitatif

- **L'acide méconique** : extrait aqueux acide de l'opium + FeCl₃ => coloration rouge.
- **La morphine (Réaction de Marquis)**. réactif sulfoformolé + résidu d'extraction d'alcaloïdes bases => coloration rouge
- **La porphyroxine** (papavérubine D) : En milieu chlorhydrique à chaud = coloration rouge intense.
- **CCM**

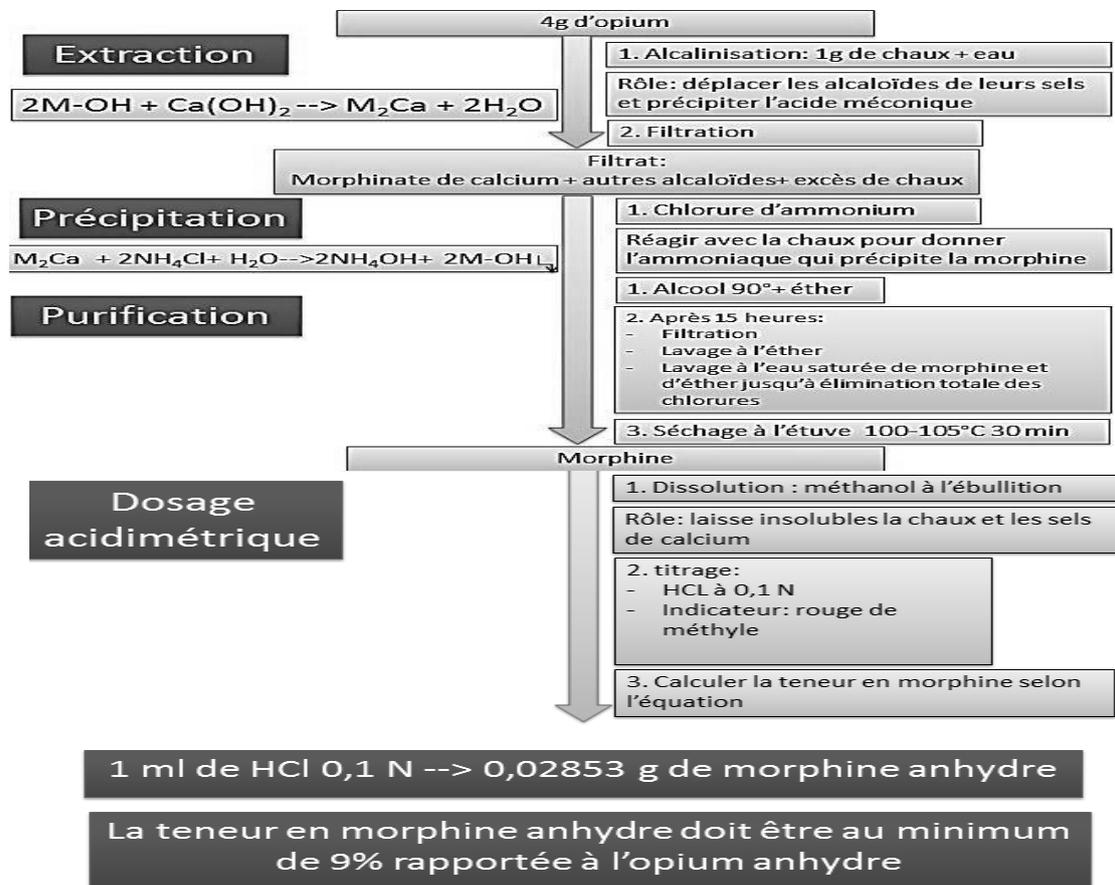
- Solvant : Acétone-toluène-éthanol-ammoniacal à 25% (45-45-7-3 v/v) (Ph. fse 9^e éd.)

- Révélation à l'iodobismuthate de potassium dilué extemporanément au 1/10 dans HCL 0,1N

➤ Quantitatif

- Teneur en eau : ≤ 15% - Dosage de la morphine : Il peut se faire selon différentes méthodes :

✓ Méthode de la Pharmacopée française IX :



✓ Autres méthodes

- Méthode colorimétrique et spectrophotométrique
- CPG après silylation
- HPLC.
- Chromatographie liquide sur colonne (Ph. eur. 6^e éd.).

2.2.7. Propriétés pharmacologiques**2.2.7.1. Action de la drogue totale : Opium**

- Hypnoanalgésique ; Elève le seuil de perception de la douleur.
- Antispasmodique ,antitussive et anti diarrhéique.
- Euphorisante.

2.2.7.2. Action des alcaloïdes purs**a. La morphine****a.1.Effets centraux**

- Au niveau du SNC : Excitant à faible dose et dépresseur à dose plus forte.

- Action analgésique.
- Effets respiratoires : dépression respiratoire dose-dépendante.

a.2.Effets périphériques

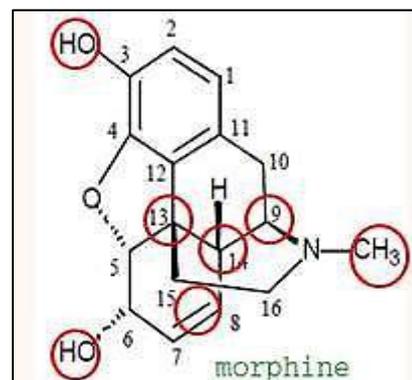
- Effets digestifs : nausées, vomissements, antidiarrhéique.
- Au niveau cardiaque : bradycardisant, vasodilatation et hypotension
- Diminution de toutes les sécrétions.

b.La codéine

- Puissant Antitussif.
- Anti diarrhéique majeur.
- Analgésique Faible.
- Papavérine: Spasmolytique et vasodilatateur.
- Noscapine: Antitussive , spasmolytique et convulsivante à forte dose.

2.2.8. Relation structure activité

- Estérification ou étherification de l'hydroxyle en C-3 diminuent l'activité analgésique.
- L'inversion de la configuration en C-9 et en C-13 fait disparaître l'activité.
- L'alcool en C-6 et l'insaturation en 7,8 ne sont pas strictement indispensables.
- L'introduction d'un OH en C-14 augmente l'activité analgésique
- La substitution sur l'azote est déterminante : Le remplacement du méthyle par des petits radicaux alkyle transforme la molécule en antagoniste pur ou partiel de la morphine.



2.2.8. Emplois

- **Les capsules** : elles sont utilisées en décocté pour leur propriétés analgésiques ; elles constituent avec la racine de Guimauve les espèces calmantes (Ph Fr.XIIe Ed.) employées en gargarisme.
- **Les feuilles** : On les utilise en usage externe (lotions, liniments) pour leurs propriétés .Elle rentrent dans la composition de l'huile de Jusquiame composée ou Baume tranquille.
- **Paille de Pavot ou Pavot vert** : Extraction des alcaloïdes.
- **L'opium** : Ses préparations et le concentré de paille de pavot sont classés comme stupéfiants.
- **Morphine** : Employée sous forme de chlorhydrate ou de sulfate comme antalgique non spécifique (**MORPHINE COOPER®**)
- **L'héroïne** : le diacétyl-morphine,sa production, sa mise sur le marché et son emploi

sont interdit.

- **Codéine** : Antalgique des affections douloureuses de l'adulte, y compris les algies cancéreuses, ex : ALGISEDAL®, CODOLIPRANE®, DAFALGON CODEINE®
- **Noscapine** : Traitement de la toux non productive. Exp : TUSSISEDAL®
- **Papavérine** : comme spasmolytique . Exp : ACTICARBINE®
- **Thébaïne** : Matière première pour la synthèse de la codéine et d'autres molécules agonistes ou antagoniste de la morphine.

2.2.9. Toxicité

➤ Intoxication aigüe

- Mort par dépression respiratoire (asphyxie) et cardiaque pour une dose de 0.1 à 0.15g de morphine chez un adulte **non toxicomane**.

➤ Intoxication chronique ou toxicomanie

La morphinomanie caractérisée par :

- Une tolérance.
- Une dépendance psychique et physique

Conclusion

- Les besoins de l'industrie pharmaceutique mondiale en alcaloïdes isoquinoléiques sont couverts par l'extraction à partir de la paille de pavot.
- La morphine, dont la plus grande partie est transformée en dérivés utilisés en thérapeutique, est à l'origine de la morphinomanie, qui alimente également une pratique mortelle et en expansion, l'héroïnomanie.