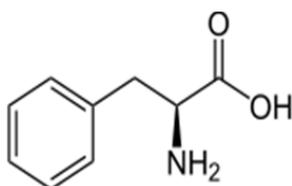


## ALCALOÏDES À NOYAU TROPOLON

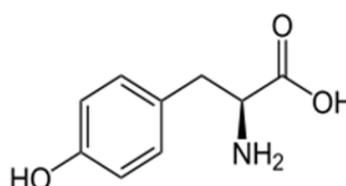
### 1. Définition

Les alcaloïdes à noyau tropolon sont issus du métabolisme des acides aminés aromatiques. Ce sont des alcaloïdes dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine.

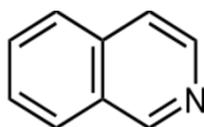
Le motif structural de ces alcaloïdes est « l'isoquinoléine » ou plus fréquemment, le 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.



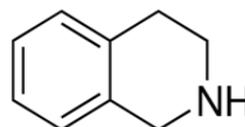
Phénylalanine



Tyrosine



Isoquinoléine

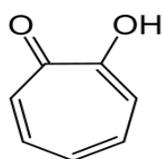


1,2,3,4-Tétrahydro-isoquinoléine

## 2. Structure chimique

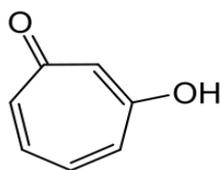
Le noyau tropolone est un composé, porteur d'un groupe hydroxyle structure, tricyclique comportant deux cycles heptagonaux ; leur atome d'azote est extracyclique.

- Il existe trois isomères :



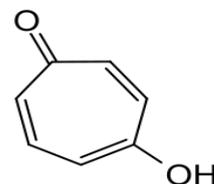
$\alpha$ -tropolone

(1,2-tropolone, le plus stable)



$\beta$ -tropolone

(1,3-tropolone)



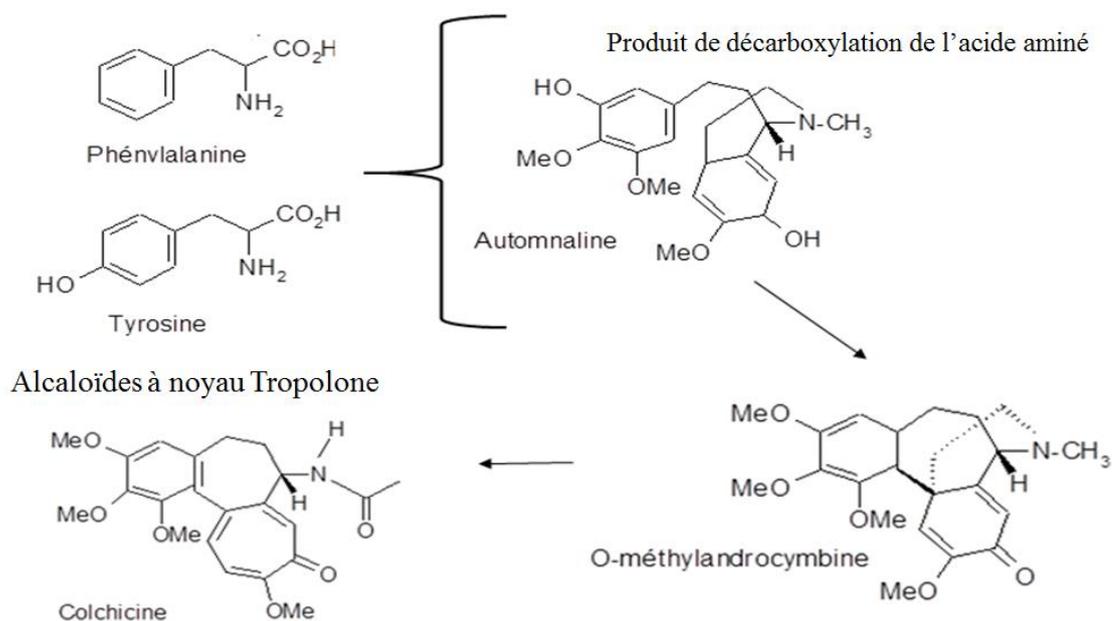
$\gamma$ -tropolone

(1,4-tropolone)

## 3. Biogénèse

Le précurseur de ces alcaloïdes est la phénylalanine et la tyrosine est précurseur du noyau tropolon.

La biogénèse se fait par couplage oxydatif phénolique.



## 4. La plante

- Le colchique d'automne, *Colchicum autumnale* L., est une plante herbacée du genre *Colchicum*. Famille des Colchicaceae ou Liliaceae.
- Nom vernaculaire: safran des pays ;

- Plante herbacée de 10 à 30 centimètres de haut.
- Vivace par un bulbe tunique.
- Les feuilles sont oblongues, linéaires, le fruit est une petite capsule trilobulaire rappelant une noix; la pérennité de l'espèce est assurée par un bulbe.

Le colchique se caractérise par un cycle végétatif très particulier :

- En automne ; apparaissent 1 à 3 fleurs de couleur rose-mauve, tubulées, de type 3, d'où le nom d'espèce automnale.
- Au printemps suivant; se développe une rosette de feuilles allongées, rubanées, à nervures parallèles.
- Au sein de cette rosette, se forme le fruit. Il est constitué par une capsule à trois loges renfermant de nombreuses petites graines.
- Un bulbe de remplacement se développe contre l'ancien et donne à l'automne une nouvelle hampe florale.

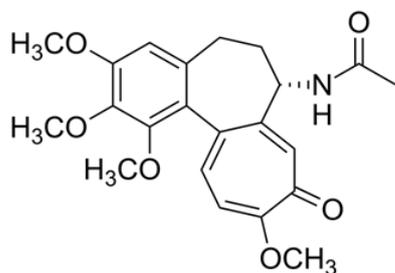
## 5. La drogue

- Les graines Colchicine constituent la drogue.
- La graine est petite, globuleuse et particulièrement dure. Son tégument brun rougeâtre est finement ponctué, se développe sur un côté de la graine en formant un strophiole qui renferme de l'amidon.

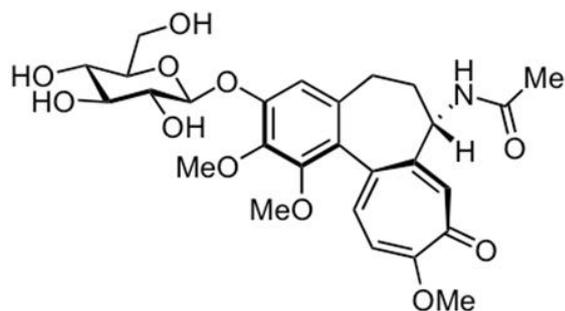
## 6. Composition chimique

- **Eau** dont la teneur est de 3 à 5%.
- **Matières minérales** dont la teneur est de 4 à 5% .
- **Des substances de réserve** avec un fort pourcentage en lipides (20 à 25%).
- **Des alcaloïdes totaux** avec une teneur très variable, de 0,3 à 1,2 %.
- Ces alcaloïdes sont presque tous des amides non basiques ou faiblement basiques. Qui ont en commun un noyau tropolone. Certains d'entre eux existent à l'état hétérosidique (colchicoside).
- **Le principal alcaloïde** est la **colchicine** (0,6% en moyenne); sa structure est tricyclique, dérive d'une benzocycloheptano-tropolone; l'azote extranucléaire est impliqué dans une fonction amide a une faible basicité.
- Il existe 4 **groupements méthoxylés** et un groupement cétonique.

- Autre alcaloïde en quantités minime (0,4%), le **colchicoside** qui est un gluco-alcaloïde, ou glucoside de la 2-déméthylcolchicine.



Colchicine



Colchicoside

## 7. Propriétés physico-chimiques

La colchicine possède une structure amidique qui lui confère une des solubilités particulières:

- Elle est soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'eau (surtout froide),
- Sensible à la lumière, elle est photoisomérisée en luminocolchicines (pharmacologiquement inactives) sous l'influence des lumières ultra-violet.

## 8. Extraction

- L'extraction de la colchicine, pratiquée habituellement sur la graine, peut aussi concerner les bulbes.
- L'extraction est possible par l'eau ou par une solution hydro-alcoolique
- La réextraction par l'alcool permet de séparer colchicosides dans (l'eau) et alcaloïdes hétérosidiques (dans le chloroforme).
- La colchicine peut être cristallisée à partir de la phase chloroformique après lavage de celle-ci par une solution alcaline.
- Il faut éviter l'élévation de la température en milieux aqueux, acide ou alcalin, ce qui provoquerait l'hydrolyse.

## 9. Essais

- **Botaniques** : Consiste à vérifier les caractères macroscopiques de la drogue.

- **Physicochimique** : On peut caractériser la colchicine par chromatographie sur couche mince, ...etc.

## 10. Propriétés pharmacologiques

- **Antiinflammatoires**
  - Utilisée dans le traitement de crises aiguës d'arthrites cristallines provoquées par des cristaux d'urate de sodium.
- **Action antigoutteuse**
  - L'action de la colchicine s'exerce lors des accès aiguës de goutte : C'est une action essentiellement anti-inflammatoire sans intervention au niveau du métabolisme de l'acide urique ;
  - La colchicine diminue la phagocytose des cristaux d'urate, à l'origine de la libération d'enzyme provoquant des lésions tissulaires et l'inflammation.
- **Action anti tumorale**
  - La colchicine possède une action antiméiotique anciennement connue ; elle bloque la division cellulaire au stade de la métaphase.
  - Elle est trop toxique pour être utilisée comme agent anti-tumoral.
- **Toxicité**
  - La dose toxique est voisine des doses thérapeutiques ; l'intoxication aiguë est caractérisée par une atteinte rénale, médullaire (troubles hématologiques), neuromusculaire et une dépression respiratoire par atteinte bulbaire.
  - L'intoxication est mortelle dans 30 à 40% des cas.

## 11. Emplois

- Le **colchique** n'est pratiquement plus utilisé aujourd'hui sous forme galénique ; il sert surtout à l'**extraction** de la **colchicine**.
- La **colchicine** est **employé** comme **antiinflammatoires** dans le traitement de crises aiguës d'arthrites, en tant que **myorelaxant**.
- **Spécialités pharmaceutiques**: BIOGARAN®, QUALMED®, IREX®, MYOPLEGE®.
- La **colchicine** est **contre indiquée** en cas d'insuffisance rénale grave et **d'insuffisance hépatique sévère**.

- **Produit d'hémisynthèse**, le **thiocolchicoside** qui possède des propriétés **décontracturantes musculaire** ; il est utilisé en **rhumatologie**.