

Le 13/04/2020

Alcaloïdes quinoléiques

Quinquinas: *Cinchona divers* RUBIACEAE

Pr. BOUGHANDJIOUA . AMOURA N





Introduction

Les quinquinas sont des arbres originaires de la Cordillère des Andes et appartiennent à la famille des Rubiacées. Leurs écorces contiennent des alcaloïdes quinoléiques utilisés pour leurs propriétés toniques, fébrifuges, anti malariques et antiarythmiques. Parmi les différentes espèces utilisées, seul le Quinquina rouge est officinal.

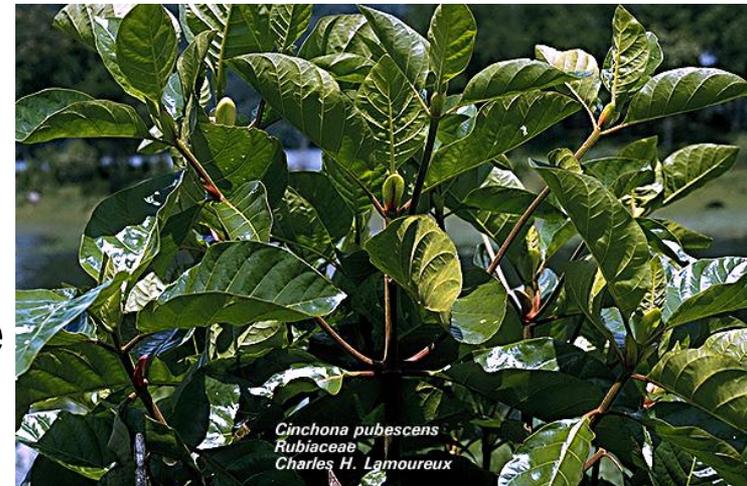


A- La plante

1. Etudes botanique des *Cinchona* :

a) Description: il existe de nombreuses espèces du genre *Cinchona* (40), se sont tous des arbustes ou arbres de 15 à 20m de hauteur.

- Feuilles opposées, pétiolées, pourvues de 2 petites stipules souvent caduques.
- Le limbe est entier, coriace, elliptique ou ovale, à nervation pennée.





- Les fleurs en grappes de cymes terminales, de type 5, blanches ou rosées: la corolle est tubuleuses puis évasée en 5 lobes, le calice est pubescent à 5 dents.
- Le fruit est une petite capsule oblongue déhiscente avec des graines petites ailées, aplaties.





2. Les espèces utilisées : le genre *Cinchona* comporte une 40^{ème} d'espèces, les principales utilisées:

- **Quinquina rouge** : *Cinchona succirubra* Pavon

C'est l'espèce **officinale**, particulièrement robuste (Équateur).

- **Quinquina jaune** : *Cinchona calisaya* Weddel.

Assez riche en alcaloïdes (Pérou, Bolivie).

- **Quinquina gris** : *Cinchona officinalis* L.

Espèce aromatique est utilisable en liquoristerie (Colombie, Pérou)

- **Quinquina ledgeriana** : *Cinchona ledgeriana*

Variété de quinquina jaune.



- il existe des hybrides en particulier :

Cinchona hybrida = C. ledgeriana x C. succirubra

Cinchona robusta = C. officinalis x C. succirubra



B- la drogue:

- 1- **Nature**: Ecorce du tronc et des branches
 - 2- **Source** : la production de la drogue provenait autrefois des Quinquinas sauvages et des Quinquinas de **cultures**. Seuls ces derniers sont utilisés **aujourd'hui**.
- **Espèces cultivées:**
- **Quinquina rouge** (*C. succirubra*): espèce la moins exigeante et la plus vigoureuse; utilisée surtout comme porte-greffe, car ses écorces sont peu riche en quinine.
 - **Quinquina ledgeriana**: l'espèce la plus cultivée en raison de la richesses en alcaloïdes et en quinine.
 - **Quinquina jaune**: assez riche
 - **Hybrides**: *C. hybrida* et *C. robusta*.



3- Culture et récolte:

- **La culture** est difficile et nécessite des conditions strictes:
 - **Altitudes** : 1000 à 3000m : c'est un facteur très important pour la production des alcaloïdes
 - **Climat**: tropical chaud , température assez élevée voisine de 15-20°C en moyenne, car les quinquinas ne supportant pas la gelée.
 - **Humidité**: de l'atmosphère doit être élevée 74-90% et régulière, les jeunes plants doivent se développer à l'abri du soleil.
 - **Le sol**: riche en humus, argilo-siliceux, les fumiers et engrais verts sont favorables à la croissance.



❖ Pays producteurs:

- Le Zaïre est devenu le premier fournisseur du marché mondial à côté de l'Indonésie.
- Pays africains: Burundi, Cameroun, Kenya
- Pays américains: Pérou, Bolivie, Équateur.



- **Récolte** : quand les arbres atteignent 7 à 10 m on procède à un écorçage des arbres; on détache les écorces en frappant d'abord à l'aide de maillets puis en utilisant des couteaux d'os ou d'acier inoxydable (tanin).
- Séchage au soleil ou à l'air chaud.



Remarque:

L'écorce se régénère partiellement et après quelques années et plusieurs écorçages, les arbres sont arrachés.



4 - Caractères des écorces:

1. Quinquina rouge: « espèce officinale »

a) **Caractère macroscopique:** les écorces sont de forme variable : se présentent en tuyaux enroulés (petites branches et rameaux) ou en gros fragments aplatis (écorce du tronc), les fragments peuvent atteindre 30cm de long et 2 à 6 mm d'épaisseur.

La surface est gris brunâtre ou brun-rouge, fissurée longitudinalement, fréquemment garnie de lichens.





- La surface interne est brun rougeâtre foncé.
- L'odeur est faiblement aromatique , la saveur amère et astringente.





b) Caractères microscopiques:

→ Coupe transversale:

- Suber très développé formé de cellules à parois minces et contenu brun-rougeâtre.
- Un phelloderme réduit
- Parenchyme cortical formé de cellules allongées tangentiellement, renferme des petits grains d'amidon, des cellules à sable d'oxalate de Ca, cellules sécrétrices à gomme et à tanins
- Liber formé de cônes liberiens étroits et sinueux ces cônes sont séparés par des rayons médullaires bi ou trisériés; ils renferment des fibres épaisses sclérifiées caractéristiques des Cinchona



→ **Poudre:** brun rouge, les éléments caractéristiques sont:

- Les fibres libériennes, fusiformes, jaunâtres atteignant 1,5mm de long, leur paroi est épaisse, striée, lumen est étroit et présente des canalicules à base élargie (en entonnoir).
- Aussi fragment de suber foncé
- Débris de parenchyme à cellules polygonales, avec amidon en très petits grains, oxalate de Ca sous forme de sable et cellules à tanins.



2. Autres quinquinas:

- **Quinquina jaune:** écorce généralement privée de suber, jaune fauve, la cassure est très fibreuse, l'odeur peu aromatique et saveur très amère mais peu astringente. La poudre est de couleur jaune.
- **Quinquina ledgeriana:** variété de quinquina jaune donc l'écorce a des caractères voisins.
- **Quinquina gris:**
Écorce beaucoup plus mince, est très enroulée, la surface externe est gris-brun, l'odeur est agréable, la saveur astringente et peu amère. La poudre est de couleur chamois.



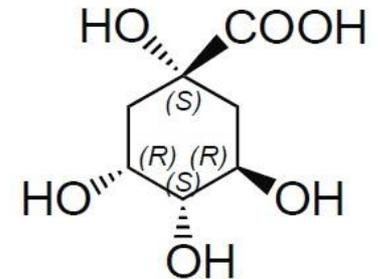
5- Composition chimique:

a) Constituants secondaires:

Eau 5-10%, matières minérales 4-5%, amidon, trace d'huile essentiel, acides organique: **acide quinique.**

Tanins catéchique 3 à 5%: acide quinoannique donnant par oxydation un phlobaphène ou rouge de quinquina.

Principe amer (**intervient dans l'amertume de la drogue**): quinoside (glucoside).



Acide quinique

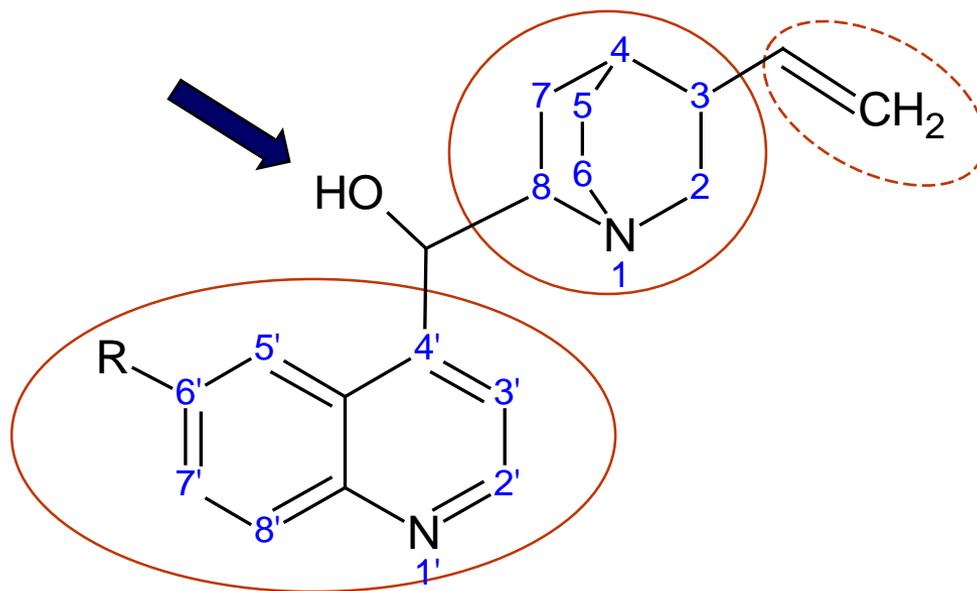


b) **Principes actifs:** constitués par des alcaloïdes dont la teneur varie selon les espèces entre **3 et 15%**:

- Quinquina rouge : 4,5 à 8,5%
- Quinquina jaune: 3 à 7%
- Quinquina gris: 5 à 8%
- Quinquina ledgeriana: 5 à 14%



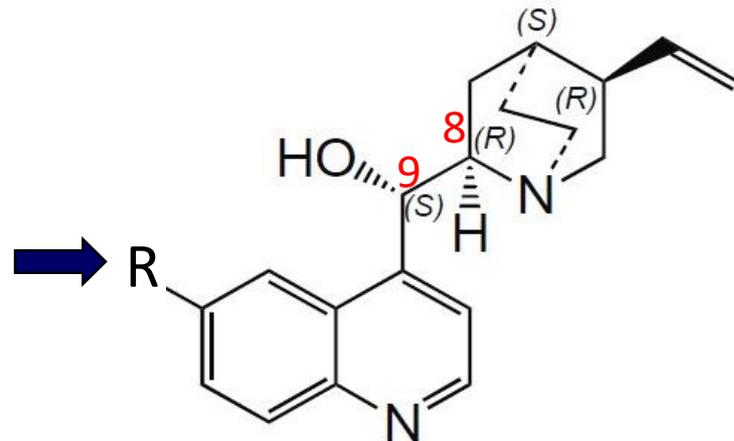
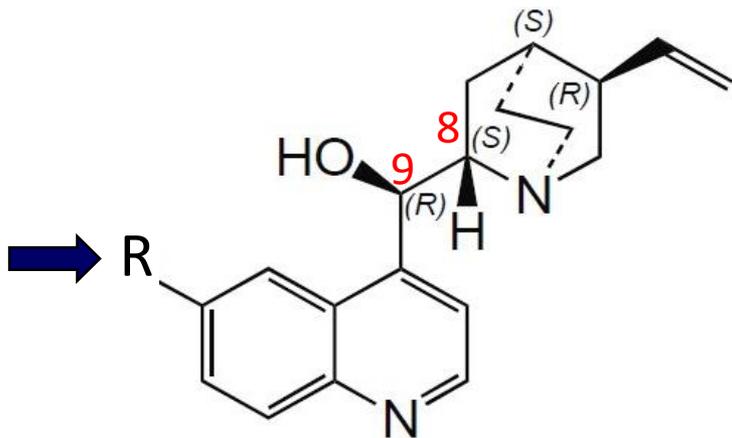
1. Les alcaloïdes dérivés de la quinoléine: se sont les « principaux alcaloïdes », sont dérivés du noyau quinoléine relié, par une fonction alcool II^{aire} à un noyau quinuclidique porteur d'une chaîne vinyliée.





À ce groupe appartiennent 4 **bases** principales réparties en 2 couples de stéréoisomères:

- quinine et quinidine (porteurs d'un groupement méthoxylé en 6')
- cinchonine et cinchonidine d'autre part.



R = OCH₃ : (-) quinine (8S, 9R)
R = H : (-) cinchonidine (8S, 9R)

R = OCH₃ : (+) quinidine (8R, 9S)
R = H : (+) cinchonine (8R, 9S)



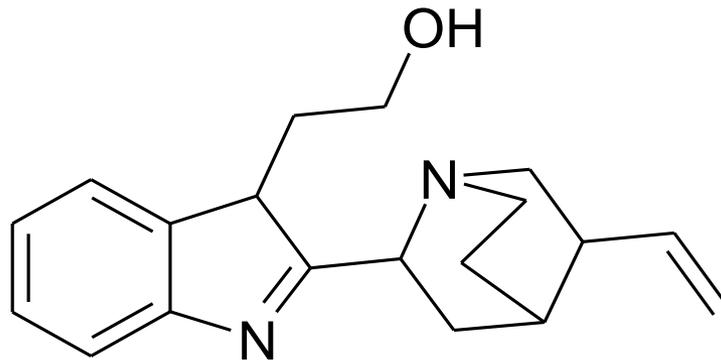
Teneur relative en quinine:

(% par rapport aux alcaloïdes totaux):

- Quinquina rouge = 30 à 60%
- Quinquinas jaune = $\geq 50\%$
- Quinquina gris = $\leq 50\%$
- Quinquina ledgeriana = $\geq 80\%$



2. **Alcaloïdes mineurs**: sont nombreux mais minoritaires et n'existent qu'à l'état de trace dans les écorces officinaux mais sont largement majoritaires dans les feuilles. Exemple : **cinchonamine** (intermédiaire dans la biogenèse des alcaloïdes quinoléiques).



cinchonamine



6. Biogenèse et localisation:

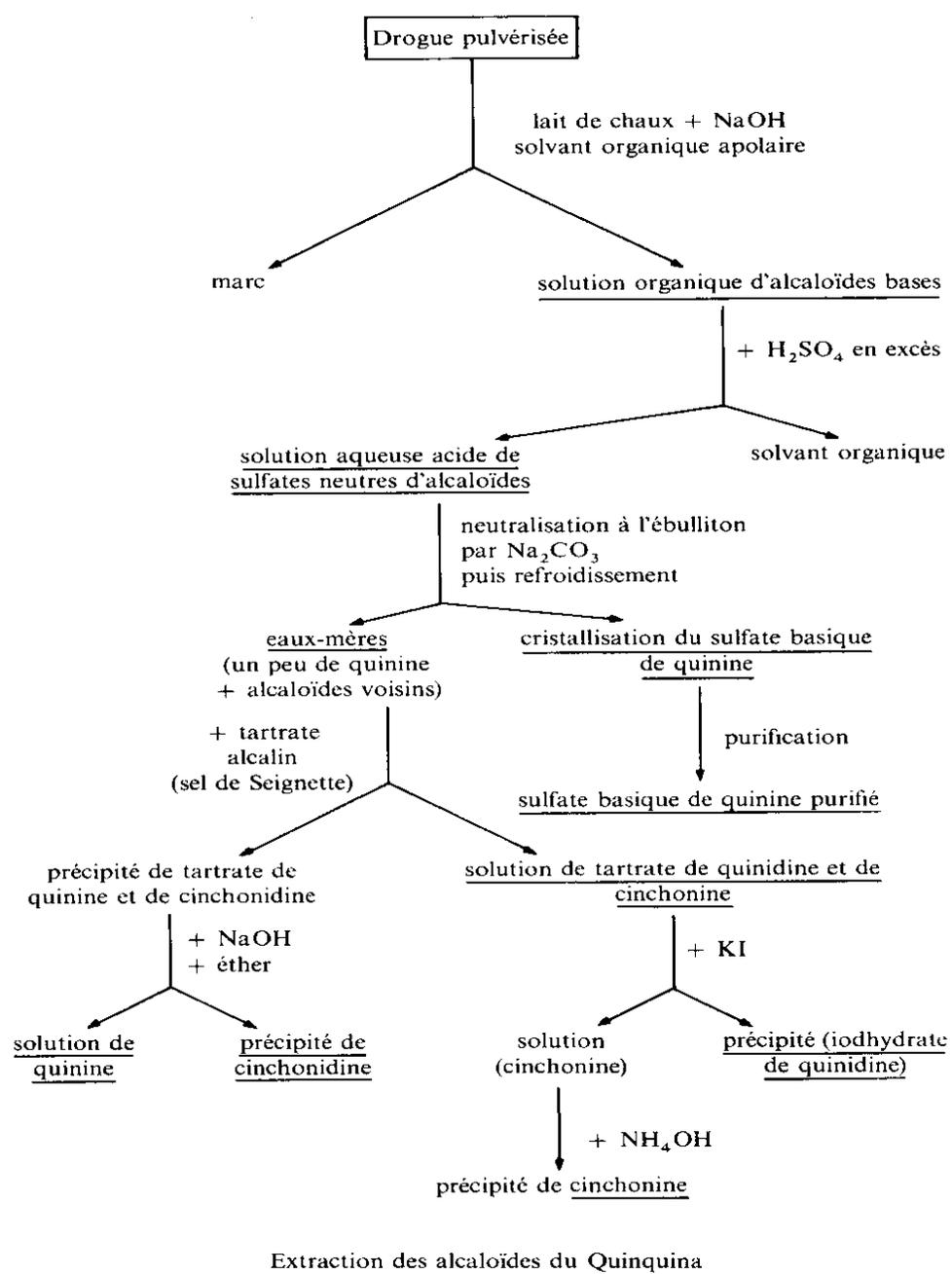
- Les alcaloïdes s'accumulent dans les écorces, surtout celles de la base du tronc.
- Dans les tissus les alcaloïdes sont combinés aux tanins et l'acides quinique. On les trouve surtout dans les tissus parenchymateux de la zone corticale: parenchyme cortical et parenchyme libérien.



7.Extraction:

Extraction:

s'effectue à partir d'écorces de divers *Cinchonas*, notamment *Cinchona calisaya* et *C. ledgeriana*.



Extraction des alkaloïdes du Quinquina



8. Essais :

a) **Essai botanique**: l'examen morphologique et anatomique des écorces de Quinquina permettent de les distinguer de celles de Rubiacées voisines ex : *Cascarilla* (quinquina de Colombie). On recherche surtout les fibres libériennes sclérifiées à aspect caractéristique.

b) **Essai physicochimique**:

1- **Qualitatif**:

Réactions de caractérisation:

- Non spécifiques: R° de précipitation avec les réactifs généraux des alcaloïdes.
- Spécifique: pour la quinine et quinidine (alcaloïdes méthoxylés), **négatives** avec cinchonine et cinchonidine



1) Fluorescence: les 2 en solutions donnent avec les acides oxygénés une fluorescence bleue intense en lumière UV, et qui disparaît par addition d'HCl.

2) Réaction colorées:

- Réaction dite de la « **thalléoquinine** »: la quinine et la quinidine en solution sulfurique diluée sont traitées par un oxydant (eau de brome, eau de chlore) jusqu'à disparition de la fluorescence, l'addition d'ammoniaque au milieu fait apparaître une coloration vert émeraude, soluble dans chloroforme.



- Réaction dite de « l'érythroquinine »: on opère comme précédemment mais après addition d'eau de brome on ajoute une solution saturée de ferricyanure de K ; après alcalinisation par l'ammoniaque il se forme une coloration rouge violacée, soluble dans le chloroforme.

3)CCM: par rapport à des témoins :

- Témoins: Quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine
- Réactifs de révélation: iodoplatinate



2. Quantitatif:

Dosage des cendres totales : < 6%

Dosage des alcaloïdes totaux: à partir des écorces de quinquina rouge par:

- **1) Spectrophotométrie:** par une mesure de l'absorbance à 2 longueur d'onde (316 et 348nm) correspondant au max d'absorption des 2 groupes quinine/ quinidine, cinchonine/cinchonidine) d'une solution de chlorhydrate d'alcaloïdes totaux ; obtenue selon le protocole classique suivant:



- Extraction de la poudre de drogue par HCl dilué à chaud
- Alcalinisation NaOH
- Extraction des alcaloïdes bases par CHCl_3
- Après évaporation du solvant, le résidu est repris par l'éthanol, puis par HCL 0.1 N
- Mesure de l'absorbance.
- Calcul de la teneur en % .

Le quinquina officinal contient au minimum 6.5% d'AT dont 30% à 60% d'alcaloïdes de type quinine.

- 2) d'autre méthodes de dosage par **porotométrie, HPLC fluométrie.**



9. Action pharmacologique:

1. Action des alcaloïdes:

a) Quinine:

**** action antimalarique:** c'est un toxique cellulaire agissant sur les Protozoaires spécialement sur le Plasmodium: *P. vivax, falciparum, malarae et ovale*.

La quinine agit essentiellement sur les formes asexuées des Plasmodiums ou schizontes « schizonticide »

- Peut être utilisé à titre préventif ou curatif.
- L'action est rapide et n'entraînant aucune résistance des parasites.



L'activité antimalarique serait liée à la fonction alcool secondaire unissant le noyau quinoléique au noyau quinuclidique (la réduction de l'OH secondaire supprime l'activité antimalarique).

**** Autres actions:**

- Au niveau du SN: faible propriétés analgésique et antipyrétique (que sur les fièvres d'origine paludéenne)
- Au niveau cardiaque: comme la quinidine mais à un degré moindre, diminue l'excitabilité, la conductibilité et la contractilité.
- Au niveau des fibres lisses, elle est stimulante, ocytocique mais abortive qu'à très fortes doses.



- La quinine est un tonique amer à faible dose

- b) Quinidine:** (produite essentiellement par héli synthèse à partir de la quinine) principalement un anti arithmétique « régulateur du rythme ».

- C'est un antifibrillant intervenant directement au niveau des propriétés électrophysiologique des cellules ardiaques, diminue l'excitabilité du myocarde, ralentit la repolarisation, déprime la contractilité et diminue la vitesse de conduction auriculaire et intraventriculaire.

- La quinidine, aussi efficace sur le *Plasmodium*, n'est pas utilisée comme antimalarique en raison de ses effets plus marqués sur la conduction cardiaque.



2. Action de la drogue totale:

- À faible dose, la poudre de Quinquina rouge est tonique amère, astringente (tanins);
- À dose plus forte, elle a surtout une action anti malarique.



10. Intoxication: « cinchonisme »

Apparaît pour des doses forte en quinine (> à 1g/24h); se traduit par:

- Bourdonnement d'oreille, vertige.
- Parfois trouble de la vue
- Hyper sensibilité (réaction allergique) chez certains sujets.

À dose plus forte, on observe des troubles rétiniens, de l'hypotension, des convulsions.

La mort peut survenir par fibrillation ventriculaire ou par collapsus.



11. Emploi:

a) Préparation de formes galéniques: « Quinquina rouge »

Les formes galéniques sont utilisées comme tonique amer, excitant des fonctions digestives et contre la grippe et les maladies infectieuses.

- Poudre : 2 à 5g par jour
- Extrait mou aqueux : 2 à 6g
- Teinture an 1/5: 2 à 15g
- Vine de quinquina rouge : 15 à 30g

En usage externe: la poudre est astringente et antiseptique contre les ulcères, les escarres, dans les démangeaisons et desquamations du cuir chevelu avec pellicules.



b) Extraction des alcaloïdes: (quinine, quinidine)

« Quinquina jaune et quinquina ledgeriana et hybrides »

1. La quinine: sous forme de sels officinaux: sulfate basique, et de chlorhydrate.

Indication:

a) Principale indication c'est le traitement de l'accès palustre, proposée aussi en prophylaxie en cas de résistance aux autres antipaludiques.

Posologie: (adulte)

- **Curatif**: pers os, 1.5 à 2g/24h en 3 prises, pendant au moins 3 jrs (5-6jrs en moyenne)



- **En prophylaxie** : les doses dépassent rarement 0,5g/j.
En cas de vomissement, d'accès grave ou pernicious, la voie **parentérale** est préconisée.

Spécialités:

SURQUINA° 250mg en cp

SURQUINA° 254mg/ml sol pour perf

QUINIMAX° cp

QUININE SULFATE LAFRAN°: cp



Contre indication:

- Trouble de la conduction auriculo-ventriculaire
- À dose élevée, elle provoque des troubles neuro sensoriels : bourdonnement d'oreille, trouble de la vision, hypoacousie), des troubles de la conduction intraventriculaire et auriculoventriculaire et des manifestations digestives.
- Risque d'hypoglycémie lors de l'administration par IV.
- Ne doit pas être associée à l'astémizole.



b) Traitement symptomatique des affections fébriles et/ou douloureuses ainsi que les états grippaux.

Les spécialités sont toujours en des associations avec un plusieurs autres composés actifs: acide ascorbique, caféine, camphre, codéine, eucalyptol, paracétamol, phénacétine...



c) Autres utilisations:

- Troubles fonctionnels de l'éréthisme cardiaque, palpitation, angoisses...en association avec: papavérine, phénobarbital, extrait d'aubépine= **OKIMUS°**
- Sclérose des hémorroïdes, traitement des fissures anales: **KINURÉA H°** = chlorhydrate de quinine et urée (sol. Inj.).
- Traitement d'appoint des crampes musculaires: en association avec la thiamine = **HEXAQUINE°**



2. Quinidine: sous forme de sel (sulfate, gluconate) à la dose de 0.5 à 1g /24h:

sont prescrit pour maintenir le rythme sinusal après fibrillation auriculaire, d'un flutter et dans la tachycardie ventriculaire (surtout en traitement préventif)

Contre indication:

- Torsade de pointes
- Blocs auriculo-ventriculaire
- Insuffisance cardiaque non compensée
- Hypersensibilité à l'alcaloïde