

I. Hétérosides cardiotoniques

1. Généralités sur les hétérosides

Ce sont des substances qui sont **issues de la voie des terpènes**.

Ils ont toujours été connus comme plante toxique puis comme plante potentiellement thérapeutique dont la 1^e a été la Digitale retrouvée en Égypte dans le papyrus d'Ebers pour en arriver à l'isolement de la digitaline par Nativelle.

On les retrouve dans de nombreuses **familles botaniques** :

- *Asparagaceae* (muguet, scille)
- *Apocynaceae* (Strophanthus, Cerbera, Laurier Rose)
- *Ranunculaceae* (Hellebore, adonis)
- *Plantaginaceae* (Digitale)
- *Fabaceae* (coronille)
- *Crassulaceae* (kalanchoé)
- *Celastraceae* (fusain)

On le trouve aussi dans le **monde animale** chez les papillons monarques toxique car il se nourri d'une feuille d'Astépias lorsqu'il est à l'état de chenille. Les hétérosides cardiotoniques de l'Astépias se retrouvent chez le papillon afin de lui procurer un moyen de défense efficace.

De la même manière avec le Crapaud communs *Bufo bufo* qui est capable de synthétiser des bufadiénolide. En Asie il existe certaines couleuvres qui sont capables de manger ces crapauds sans s'intoxiquer donc se pourvoient à leur tour des hétérosides cardiotoniques qui permettent de se défendre contre certains prédateurs.

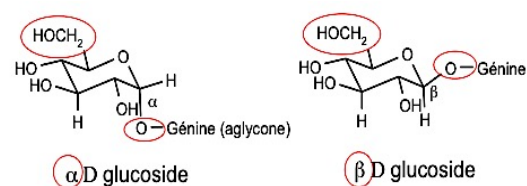
→ Classe thérapeutique répandue historiquement et dans la nature mais aussi très variée.

2. Biogénèse des hétérosides

D'un point de vue biogénétique, les hétérosides cardiotoniques prennent leurs origines de dérivés triterpéniques qui résultent d'une **accumulation d'unités isopréniques à 5C**, qui se succèdent les unes à la suite des autres jusqu'aux triterpènes C30 Stéroïdes.

Les stéroïdes sont constitués d'un **squelette cyclopentanophénantrénique** sans les méthyls des triterpènes. Un hétéroside est l'assemblage d'une génine terpénique avec un sucre. Celui ci peut être sous forme α ou β selon la position de la liaison O à la génine.

- α si le OH hémiacétalique est du côté opposé à CH₂ OH
- β si le OH hémiacétalique est du même côté que CH₂ OH



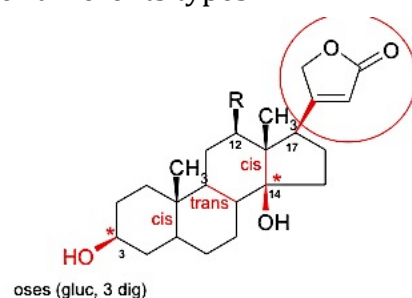
On trouve aussi des **sucres particuliers Désoxyoses** qui sont des sucres méthylés ou acétylés dépourvus de - OH caractéristique des hétérosides cardiotoniques. Souvent cette génine est liée à plusieurs désoxyoses acétylés et au final un glucose. Celui ci, à la récolte de la plante, on a une métabolisation des molécules qui fait qu'il sera éliminé par mécanisme enzymatique afin de donner des hétérosides secondaires utilisés en thérapeutique.

Puis il va y avoir **cyclisation** de ce dérivé terpénique linéaire pour donner différents types d'hétérosides cardiotoniques qui se **différencient par leur lactone** :

- Lactone à 5 sommets : cardénolides (génine en C23).
- Lactone à 6 sommets : bufadiénolide (génine en C24).

Du pont de vue de la **relation structure activité** on remarque :

- Succession de configuration CIS/TRANS/CIS des cycles
- OH en 3 β et 14 β



oses (gluc, 3 dig)

- Lactone insaturée très réactive qui va conditionner l'activité cardiotonique

3. Extraction

Extraction de la pharmacopée

Les **désoxyoses** vont permettre **d'augmenter la polarité** donc ils seront solubles dans des solvants moins polaires que l'eau (éthanol). La **génine** seule quant à elle, sera soluble dans les **solvants apolaires** comme le chloroforme. Elle s'effectue en plusieurs étapes :

- Extraction de l'hétéroside avec un solvant hydro alcoolique (polaire) à chaud.
- + Acétate de plomb (ou Mg) pour chélater les chlorophylles et les pigments
- Centrifugation ou défécation « plombique » pour se débarrasser des impuretés
- Extraction des hétérosides au chloroforme
- Purification par chromatographie ou cristallisation.

Extraction industrielle

À partir de feuilles séchées de *Digitalis lanata*, les feuilles sont **séchées à une T°C < 50°C** pour favoriser l'enzymolyse et avoir 3 désoxyoses sur la génine (sans glucose terminal). On transforme les feuilles en poudre et faire macérer en **milieu hydro éthanolique** puis on passe n milieu basique pour permettre de désacétyler certains sucres. (Attention pas de base trop forte pour ne pas couper l'activité en hydrolysant la lactone) Enfin, on peut récupérer par **extraction liquide/liquide** la digoxine dans la phase aqueuse. Le fait d'être passé en milieu basique a salifié les - OH présent sur la génine et donc on a un hétéroside soluble dans une phase aqueuse c'est pourquoi la digoxine est présente dans la phase aqueuse.

4. Caractérisation

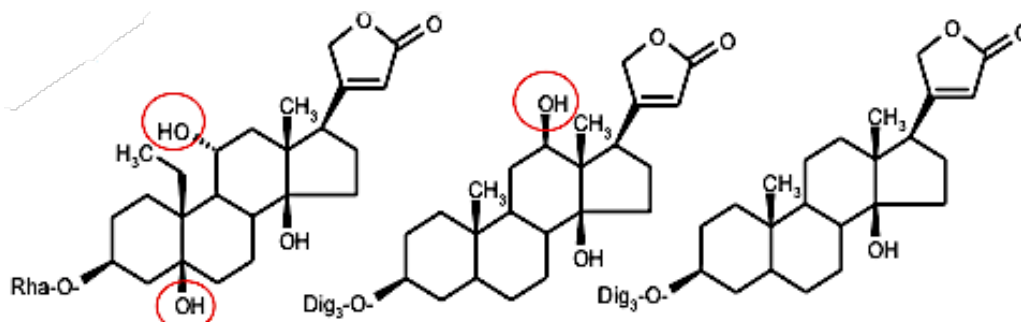
Les réactions colorées pour caractériser les hétérosides cardiotoniques :

- **Oses** = réactions colorées, qui permettent de caractériser les sucre 2,6-désoxyoses → réactions de **Pesez, Keller Kiliani**.
- **Génines** = réactions de **Kedde ou de Baljet** (addition aromatique sur lactone) ou des réactions de **Jensen** (déshydratation OH en 14 ou en 16 : fluorescence sur CCM).

Le **dosage est proche de l'extraction**:

- Extraction à partir de la poudre.
- Défécation plombique
- Hydrolyse acide pour couper le sucre et mettre la génine de côté pour récupérer la génine dans le chloroforme
- Caractérisation de la génine par des réactions de Kedde, de Baljet ou spectrométrie à 540 nm.

5. Pharmacologie



Pharmacognosie cardiovasculaire

Hétérosides cardiotonique	Ouabaïne <i>Stropanthus sp</i>	Digoxine <i>Digitalis lanata</i>	Digitoxine <i>Digitalis purpurea</i>
Liposolubilité	-	+	+++
Nombre de - OH	3	2	1
Voie d'administration	IV	PO	PO
Absorption digestive	< 5%	70%	95%
Métabolisme	Rénal	Rénal	Hépatique
Délai d'action	5 min	20 min	2h
Durée	2j	1 sem	3 sem

Les hétérosides cardiotoniques vont bloquer la pompe Na/K ATPase de la cellule myocardique ainsi qu'une diminution des catécholamine et du système rénine angiotensine aldostérone. Le Na intracellulaire va augmenter pour faire rentrer davantage de Ca, on a donc une contraction musculaire plus intense mais plus rare → Effet inotrope +, Chronotrope -, Dromotrope - et Bathmotrope +.

→ **3 règles de Potain** : Renforce, Ralentit et Régularise les battements cardiaques.

C'est donc médicament très intéressant pour l'insuffisance cardiaque mais il est à marge thérapeutique étroite donc on ne peut pas avoir d'amélioration par hémi synthèse et il nécessite une attention particulière pour les inducteurs/inhibiteurs enzymatiques (Millepertuis, pamplemousse).

Médicaments sur le marché et spécialités contenant des hétérosides cardiotoniques :

- **DIGOXINE® Nativelle** : Liste 1.
- HEMIGOXINE®.
- Solution buvable pédiatrique ou Forme injectable.

Indication :

- Insuffisance cardiaque à bas débit
- Troubles du rythme supraventriculaire

Effets indésirables si surdosage :

- Nausées, vomissements.
- Effets visuels (vision jaune et troubles de la perception des formes) et neurosensoriel (confusion, névralgie)
- Effets cardiaques (plus rares : bloc auriculo-ventriculaire, bradycardies sinusales).

Traitements des surdosages :

- Anticorps anti-digoxines.
- Atropine = Alcaloïde bradycardisant à faible dosage puis entraîne une tachycardie si surdosage
- Correction des troubles minéraux : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie

6. Plantes à hétérosides cardiotoniques

a. *Digitale*



Les digitales sont des plantes souvent bisannuelles dont on utilise la drogue sèche pour en extraire ses hétérosides appartenant à la liste 1.

Digitale pourpre - *Digitalis purpurea* dont on utilise la feuille sèche contient 0,1% à 0,4% de digitoxine donc 10g de plante sèche sont mortelle (arrêt de commercialisation en 2005).

Pharmacognosie cardiovasculaire

Digitale laineuse – *Digitalis lanata* dont les feuilles et calices contenant > 1% de digitoxine d'où on extrait la digoxine cultivées en Hollande et USA. C'est la seule utilisée en France.



b. Plantes toxiques à hétérosides cardiotoniques

Ce sont des **plantes toxiques** qui n'ont pas d'applications dans le monde médical :

- **Apocynaceae**
 - *Strophantus ssp* dont la graine est un poison de chasse en Afrique et anciennement en France : Ouabaïne en urgence en IV.
 - Laurier rose - *Nerium oleander* dont quelques feuilles sont mortelles.
- **Asparagaceae** :
 - Scille – *Drimia maritima* qui sont des bulbes à bufadiénolides dont la scilioside auparavant utilisé comme raticide.
 - Muguet : cardénolides sauf dans le bulbe entraînant de rares intoxications (sauf confusion avec l'ail).
- **Ranunculaceae** : Helleborus contenant bufadiénolides n'engendrant que des intoxications du bétail.

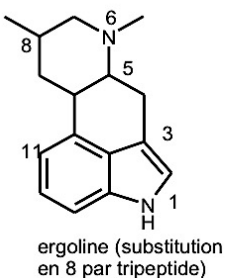
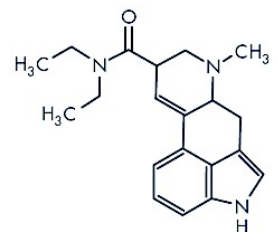
II. Alcaloïdes

C'est une substance issue du monde végétale caractérisé par son **azote intracyclique** qui peut interagir avec d'autres molécules et qui est pourvu de propriétés pharmacologiques assez importantes.

1. Dérivés de l'ergot de seigle

Le 1^e alcaloïde qui a énormément marqué l'histoire, c'est l'Ergot de seigle - *Claviceps purpurea*. C'est un champignon Ascomycète endophyte poussant sur le blé capable de synthétiser une mycotoxine. A partir des sclérotés on va isoler des dérivés de l'ergot utilisés pour la fabrication des pains au moyen âges à l'origine du « Feu sacré de St Antoine ». Suite à la consommation des pains on observe : refroidissement des membres au niveau des extrémités, une diminution de la sensibilité, des gangrènes, des délires ...Par la suite, on s'est rendu compte que ces phénomènes de vasoconstriction et de contractions musculaires étaient **intéressants d'un point de vue pharmacologique** afin de stopper une hémorragie utérine due à l'accouchement.

Par la suite en 1938, Stoll et Hoffman découvrent accidentellement le **LSD** (diéthylamide de l'acide lysergique) qui a un effet hallucinogène suite à la recherche de nouveaux vasoconstricteurs.



Actuellement il est produit par isolement du champignon dans un fermenteur et au bout d'une semaine, on a une grosse quantité d'ergot. On obtient donc notre ergot par **fermentation** ou par **culture sur céréale**. La biosynthèse industrielle se fait à partir du **tryptophane afin d'obtenir l'ergoline**.

L'ergot était une molécule très utilisée même si elle a une faible marge thérapeutique avec de nombreux effets secondaires. Il était utilisé comme **ocytocique** (provoquant contraction utérine),

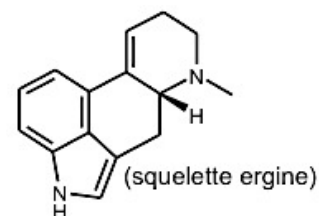
vasculotrope, antiparkinsonien. Aujourd'hui l'indication majeure est la **migraine** pour un effet sur la contraction musculaire et vasculaire. Leur action pharmacologique se fera par analogie de structure avec les neuromédiateurs : Sérotonine, Dopamine, Noradrénaline.

Pharmacologiquement, on peut avoir des **effets contraires selon la dose administrée** (par exemple vasoconstricteur à faible dose et vasodilatateur à forte dose). La pharmacologie peut également **changer selon la nature des substituants et leur solubilité** : s'ils sont hydrosolubles, ils auront un tropisme plutôt musculaire et s'ils sont liposolubles, ils auront un tropisme vasculaire. Ces dérivés ont des effets psychotropes, hallucinogènes, entraînent une mydriase. La pharmacologie de ces produits est donc très large et difficilement maîtrisable.

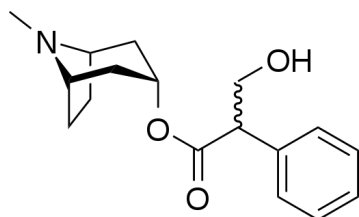
Les produits naturels sont encore utilisés, l'**ergométrine** qui n'est plus utilisée en France mais surtout dans les missions humanitaires car c'est un puissant ocytocique (contraction utérine) qui permet d'arrêter les hémorragies utérines pour les femmes qui accouchent en dehors des hôpitaux. Il y a aussi l'**ergotamine** : antimigraineux par action α adrénergique à faible dose permettant une vasoconstriction contrecarrant les vasodilatations de la migraine – GYNERGENE CAFEINE®

On peut faire de la **pharmacomodulation** par hydrogénation ou méthylation des produits en 9 – 10 pour un effet antagoniste soit des catécholamines → Dihydroergotamine - DIERGOSPRAY®

Il existe aussi le Lisuride – AROLAC® contenant un squelette ergine utilisé contre l'hyper prolactinémie, gynécomastie chez l'homme et le blocage de la lactation.



2. Alcaloïde tropanique - Atropine



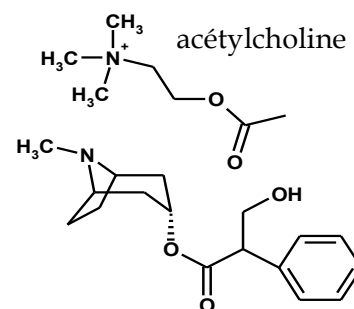
C'est un mélange racémique dont l'isomère lévogyre S est l'Hyoscyamine. C'est un ester de tropanol et d'acide tropique qui est extraction par succession de phases acide/basique à partir de *Brugmansia sanguinea* ou *Duboisia myoporoïdes* de la famille des Solanaceae.

Indication en IV :

- Bradycardie sinusale.
- Blocs auriculo-ventriculaires.
- Pré-anesthésie.
- Antidote des anti-cholinestérasiques (insecticides organophosphorés et carbamates, galantamine...)
- Mal des transports en patch pour la Scopoline - SCOPODERM®

L'hyoscyamine est un inhibiteur des récepteurs muscariniques qui aura des **effets parasympholytiques** à cause de l'analogie de structure avec l'acétylcholine :

- Bradycardie puis tachycardie à haute dose
- Relâchement des fibres lisses: vasodilatation, baisse du péristaltisme intestinal, rétention urinaire, bronchodilatation.
- Diminution des sécrétions salivaires, bronchiques, gastriques, sudorales
- Mydriase, cycloplégie (pas d'accommodation), augmentation de la pression intra- oculaire.
- Agitation, confusion, hallucination, insomnie

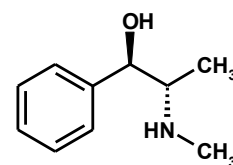


3. Ephédrine & Pseudoéphédrine

Historiquement, l'éphédrine était isolée de l'*Ephedra* – *Ephedraceae* asiatique mais actuellement synthétisée ou par fermentation via *Saccharomyces cerevisiae*. L'éphédrine est une molécule assez simple mais ce n'est **pas un alcaloïde vrai** car l'azote n'est pas intracyclique.

En France on utilise plus précisément la pseudoéphédrine qui est un énantiomère particulier de l'éphédrine. C'est un **sympathomimétique indirect** qui inhibent le stockage vésiculaire des catécholamines. Ce sont de petites molécules capables de passer la barrière hémato-encéphalique.

Ils sont utilisés en IV comme stimulant cardiaque lors d'hypotension pendant l'anesthésie avec un effet β adrénergique EPHEDRINE® AGUETTANT à 0,1 mg/kg toutes les 4h.



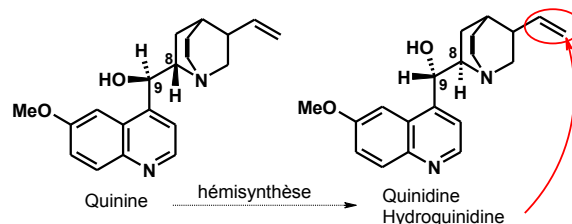
- (-) Ephédrine
- (+) Pseudoéphédrine

L'éphédrine est vendue à l'officine est utilisée en application locale en tant que **vasoconstricteur** (effet α -adrénergiques) pour diminuer la sécrétion nasale RHINAMIDE®, auriculaire OSMOTOL® ou antiémétique TRANSMER® (attention aux détournements car peut être considéré comme un stupéfiant). La **balance bénéfique/risque est assez contestable** : il peut avoir un passage des molécules au niveau du SNC en entraînant des céphalées, angoisse, tremblement ...

4. Alcaloïde indolo monoterpénique

a. Quinidine

Le **Quinquina** – *Cinchona spp* de la famille des Rubiaceae est un **antipaludique** très proche structuralement de la quinidine, produit d'hémisynthèse par inversion du carbone asymétrique mais de moins en moins utilisé car possède de nombreuses résistances. C'est une hydroquinidine indoloquinoléique.

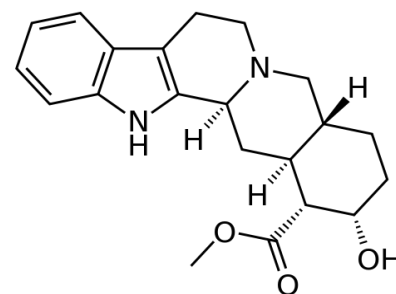


La **quinidine** est un **antiarythmique** de classe 1A - SERECOR® bloquant sur les canaux sodique voltage dépendant et baisse la vitesse de conduction ce qui a un effet inotrope négatif et elle a également des propriétés antipaludiques.

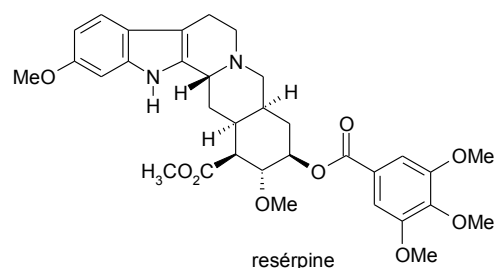
On observe un effet secondaire très particulier : Cinchonisme caractérisé par des troubles neurosensoriels, digestif et cardiaque.

b. Yohimbine

Elle est issue de *Pausinystalia Yohimbe* est traditionnellement utilisée pour ses propriétés **aphrodisiaques** car c'est un antagoniste présynaptique α -2 adrénergique provoquant l'érection - YOCORAL. Elle est également utilisée dans le traitement d'appoint de **l'hypotension orthostatique**.



c. Résépine

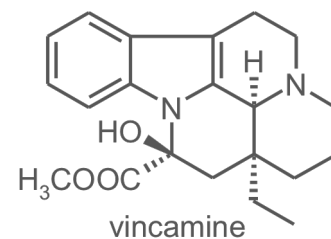


Elle est issue de *Rauwolfia serpentina*. Il s'agit d'un groupement mono-terpénique (sachant que c'est issu du tryptophane). C'est un alcaloïde de type yohimbane utilisé traditionnellement comme **aphrodisiaque** et **antihypertenseur** (effet sympatholytique). Ce médicament est rarement utilisé.

d. Vincamine

Elle est issue de la Petite Pervenche – *Vinca minor* (apocynaceae).
Il s'agit d'un indolo-monoterménique.

La vincamine est plutôt utilisée en phytothérapie et provoque une **vasodilatation** par augmentation de glycolyse et donc de la pCO₂ (par consommation d'O₂) en association avec de la rutine. Il est indiqué pour le **déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé**.



III. Héparines

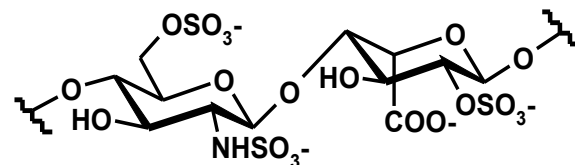
1. Généralités

Les héparines sont des **polysaccharides polyanioniques glycosaminoglycanes polysulfatés** produits par les cellules mastocytaires de la cavité péritonéale et des poumons.

Leur nom vient du fait qu'on les a **extraites du foie du chien**

pour la 1^e fois. Ce sont des mucopolysaccharides sulfatés car ils sont extraits de la muqueuse de l'intestin de porc ou du poumon de bœuf (faible rendement : 1 porc = 1 ampoule).

Ce sont des longs polymères de poids moléculaires variable de 4000 à 30 000 Da, avec une dominance entre 12 000 et 15 000 Da. Il y a une **structure de 5 sucres** (pentasaccharide) nécessaires à la liaison à l'antithrombine.



Extraction :

- Intestin de porc et muqueuse porcine
- Protéolyse en milieu basique + Extraction aqueuse + Filtration
- Récupération de l'extrait aqueux contenant l'héparine impure
- Précipitation de l'héparine par ammonium quaternaire ou purification sur résine échangeuse d'ions
- Récupération du précipité d'héparine
- Solubilisation par NaCl + Acidification
- Récupération de l'héparine hydrosoluble
- Précipitation à l'éthanol + Filtration
- Précipité de sels d'héparine HNF

2. HBPM

Les héparines non fractionnées ont des effets secondaires (thrombopénie) une ½ vie trop brève et sont trop hétérogènes, donc on essaie d'obtenir des héparines de meilleure qualité. On a l'idée de couper les **héparines non fractionnées** pour obtenir les **HBPM**: héparines de bas poids moléculaire.

On les obtient de manière industrielle par **désamination nitreuse** : on obtient **Dalteparine + Nadroparine**. On peut aussi utiliser la **voie enzymatique** (héparinase contenu dans *Flavobacterium heparinum*), on obtient la **tinzaparine**. Ou on fait une **dépolymérisation d'un ester benzylique** en milieu alcalin : on obtient l'**enoxaparine**.

→ Caractérisation possible des différentes HBPM par chromatographie

Les propriétés pharmacologiques sont toujours **anticoagulantes** mais différentes car les **héparines non fractionnées** interagissent avec le **facteur IIa** alors que les **HBPM** auront **très rarement un effet anti-IIa** avec une activité modérée car très sensible au milieu (pH, enzymes ...)

Comme ce sont des produits dérivés d'animaux, il y a eu des **problèmes d'intoxication**. En 2008 on

s'est rendu compte que les héparines provenaient de cartilage de porc modifié avec la présence de chondroïtine persulfatée qui a provoqué chez certaines personnes des **chocs anaphylactiques**. Aujourd'hui les **contrôles sont très rigoureux** par détection RMN notamment.

3. Emplois

On utilise principalement des héparines fractionnées :

- Héparine sodique (seule en IV sinon SC)
- Héparine calcique – CALCIPARINE ®
- Dalteparine – FRAGLINE ®
- Énoxaparine - LOVENOX ®
- Tinzaparine - INNOHEP ®
- Nadroparine – FRAXIPARINE ®

Autres spécialités :

- Danaparoïde : mélange de glycosaminoglycanes sulfates issus de muqueuses intestinales de porc : antithrombotique – ORGARAN® assimilé aux héparines de bas poids moléculaire pentosane sulfate.
- Usage externe :
 - HEMOCLAR® : héparine sodique utilisé contre les échymoses
 - FLECTOR® Crèmes pour cicatrisation, hémorroïdes, problème de circulation.

4. Hirudines

Il existe d'autres peptides de 65 AA d'origine naturelle anticoagulantes : ce sont les hirudines qui sont des **protéines** (enchaînement d'acides aminés) qui sont des inhibiteurs directs irréversible de la thrombine (Facteur IIa).

Les **sangsues** sécrètent les hirudines, c'est pour cela qu'on utilise les sangsues pour la cicatrisation, revascularisation... **L'hirunothérapie** est assez spécifique : on pose la sangsue sur la plaie afin qu'elle puisse manger les tissus morts, ou on peut utiliser les spécialités à base d'hirudines afin de permettre une meilleure cicatrisation.

L'hirudine est **obtenue par recombinaison génétique** à partir de *Saccharomyces cerevisiae*

- Desirudine – REVASC® : Hirudine sans sulfate pour la prévention des thromboses veineuses après prothèses
- Lépirudine – REFLUDAN® : Hirudine tronquée de 2 AA utilisé comme anticoagulant si thrombopénie induite par l'héparine

IV. Phytothérapie de l'insuffisance veineuse

La plante classique pour les affections du **cœur** est **l'Aubépine** car il aura tendance à diminuer les palpitations et à calmer les patients tout en facilitant le retour veineux.

Concernant les **vaisseaux sanguins** on a de nombreuses plantes :

- Circulation veineuse (tanins, anthocyanes, flavonoïdes, coumarines, saponosides).
- Anti hypertensif (olivier, if).
- Hypocholesterolémiant (soja: phytosterols et phytostanols, fibres végétales)
- Antimigraineux (Partenelle graine : sesquiterpènes)
- Autres principes actifs d'origine naturelle : salicylés, statines, huiles grasses, arnica.

Les plantes vont augmenter le tonus veineux (**veinotrope**) et diminuer la perméabilité vasculaire au

Pharmacognosie cardiovasculaire

niveau des capillaires pour diminuer les oedèmes (en diminuant le passage de l'eau vers les tissu périphériques). Elles appartiennent à la voie des polyacétates et shikimates :

- Plantes à flavonoïdes : *Sophora japonica* (rutine) et *Dimorphandra*, citrus (polyphénols).
- Plantes à anthocyanes : *vigne rouge*, *myrtille*, *cassis*, *aubépine* (polyphénols chargés).
- Plantes à tanins : *hamamélis*, *noisetier*.
- Plantes à coumarines : *mélilot*, *marronnier d'inde* (propriétés veinotropes et anticoagulantes).
- Plantes à saponosides : (terpénoïdes, pas de polyphénols) : *marronnier d'Inde* (graine), *petit houx*, *ficaire*, *hydrocotyle*.

1. Plantes à Flavonoïdes

Ce sont des pigments C6 – C3 – C6 polyphénols réducteurs à propriétés veinotropes qui vont favoriser la circulation sanguines. Ils **limitent la dégradation de l'acide ascorbique** (effet donneur d'hydrogène) ce qui permet la biogenèse du collagène donc une meilleure élasticité vasculaire. Ils **captent les radicaux libres (anti-oxydant)** diminuant l'altération des parois vasculaires.

Ils ont un **effet d'inhibitions enzymatiques** (sur des enzymes qui sont responsables de la dégradation de la paroi des vaisseaux) de :

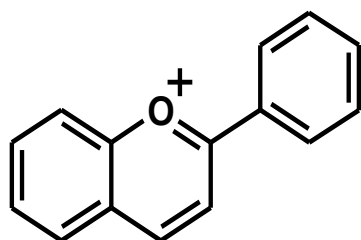
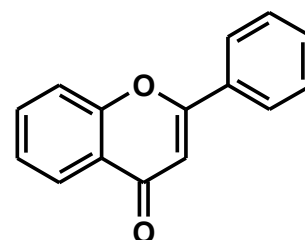
- Hyaluronidase, qui protège la paroi vasculaire.
- Élastase, phosphodiesterase de l'AMPc.
- Catéchol-O-méthyltransférase (COMT) augmente les catécholamines et donc la résistance vasculaire

Ils activent la proline oxydase permettant le pontage des chaînes de collagène des parois veineuses.

Ils sont synthétisés par condensation de 3 Malonyl Co A de la voie des polyacétates et un Cinnamoyl CoA de la voie des shikimates puis cyclisation.

Produits dérivés d'hémisynthèse:

- Rutine – ESBERIVEN®
- Trihydroxyéthylrutine – VEINAMITOL®
- Flavone dioxyacétate – INTERCYTON®



Ce sont des molécules en C6-C3-C6, des pigments, substances très colorées en rouge. Ils sont présents dans la vigne rouge, myrtille, cassis ...

Ce sont des polyphénols **chargés + du à l'ion flavonium**. Elles ont également des effets **anti radicalaires, inhibitions enzymatiques** et un effet **régénérant de l'acide ascorbique** ce qui stabilise le collagène et protège donc les vaisseaux permettant de lutter contre l'insuffisance veineuse et la crise hémorroïdaire. Ils favorisent également la régénération de la rhodopsine.

Indication : Crise hémorroïdaire & Jambes lourdes

3. Plantes à Tanins

Ce sont des **polymères de très haut poids moléculaire** :

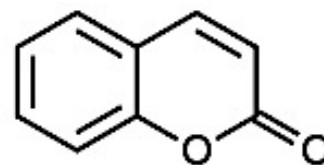
- Tanin hydrolysable gallique par estérification d'un glucose par des acides galliques
- Tanin condensé catéchique issu de polymérisation de flavonoïdes

Ils ont des effets **antioxydants, inhibiteurs enzymatiques** permettant de fixer les protéines.

Indication : Crise hémorroïdaire + Jambes lourdes.

4. Plantes à coumarines

Mélilot – *Melilotus officinalis* Ce sont des polyphénols avec une activité **veinotonique qui entre en compétition avec la vitamine K**. Le problème c'est qu'il peut y avoir une polymérisation et obtention du dicoumarol qui est un anticoagulant (AVK) lors de sa contamination fongique qui le dimérise en acide 2 Hydroxycinamique = **Dicoumarol**.



Produit AVK :

- Acénocoumarol – SINROM®
- Tiocoumarol – PREVISCAN®

Marronnier d'Inde – *Aesculus hippocastnum*

On peut utiliser la graine contenant des saponosides triterpéniques à génine de type oléane à propriétés diurétique et anti inflammatoire. Ici on utilise l'écorce qui contient des coumarines simples et des flavonoïdes. Ils peuvent être utilisés contre **l'insuffisance veineuse** et la **crise hémorroïdaire**.

Contre indication des plantes médicaments :

- Anticoagulant & Antiagrégant plaquettaire contre indiqué avec l'ail, salicylés, Harpagophytum, Ginkgo Biloba, Éleuthérocoque, Ginseng, Gingembre soja
- Antihypertenseur contre indiqué avec la réglisse
- Digitaliques à faible marge thérapeutique contre indiqué avec :
 - Hausse de Digoxinémie avec le Ginseng (interaction avec la PGP, pamplemousse inhibiteur enzymatique)
 - Baisse de Digoxinémie contre indiqué avec le millepertuis car fort inducteur enzymatique