

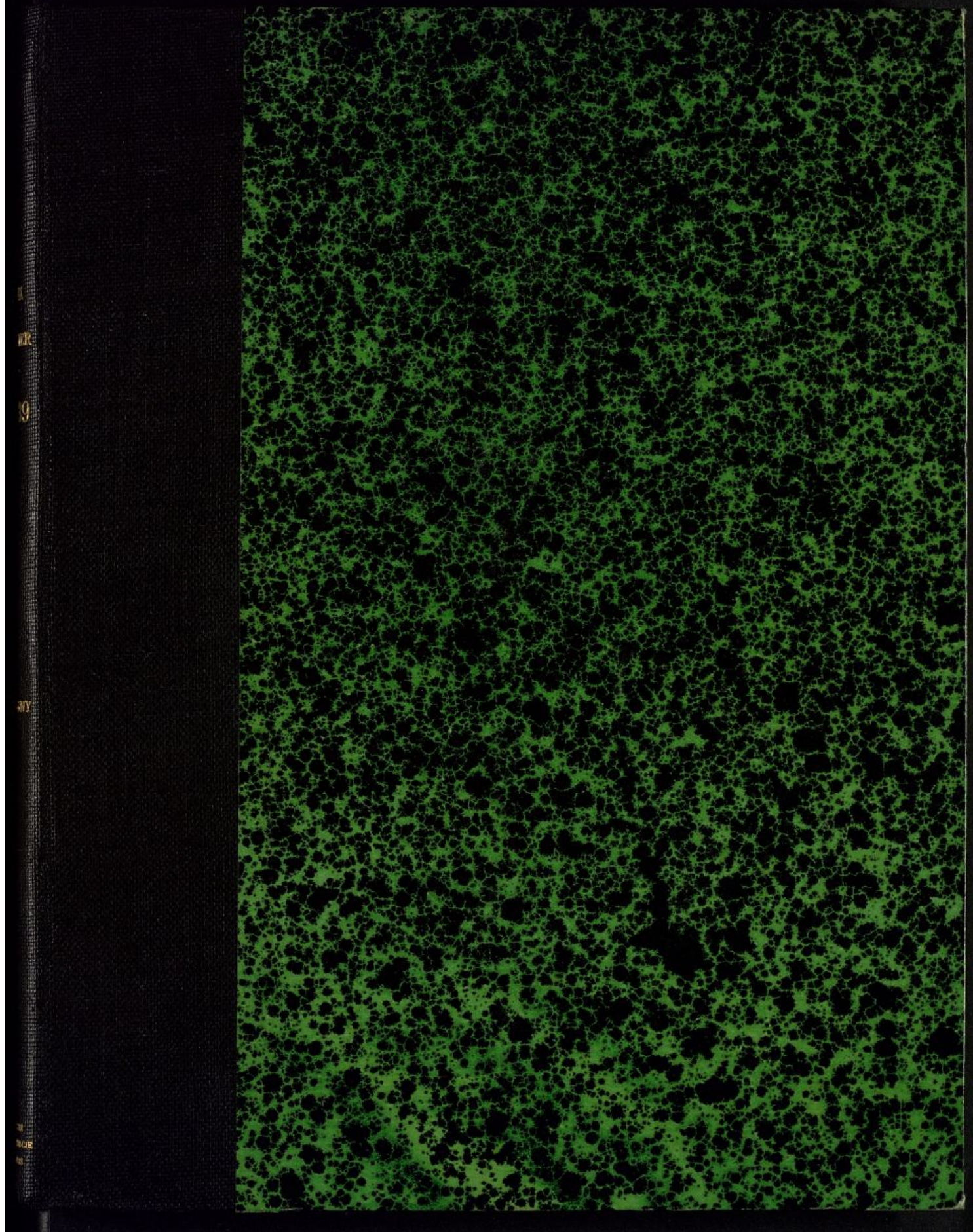
Bibliothèque numérique

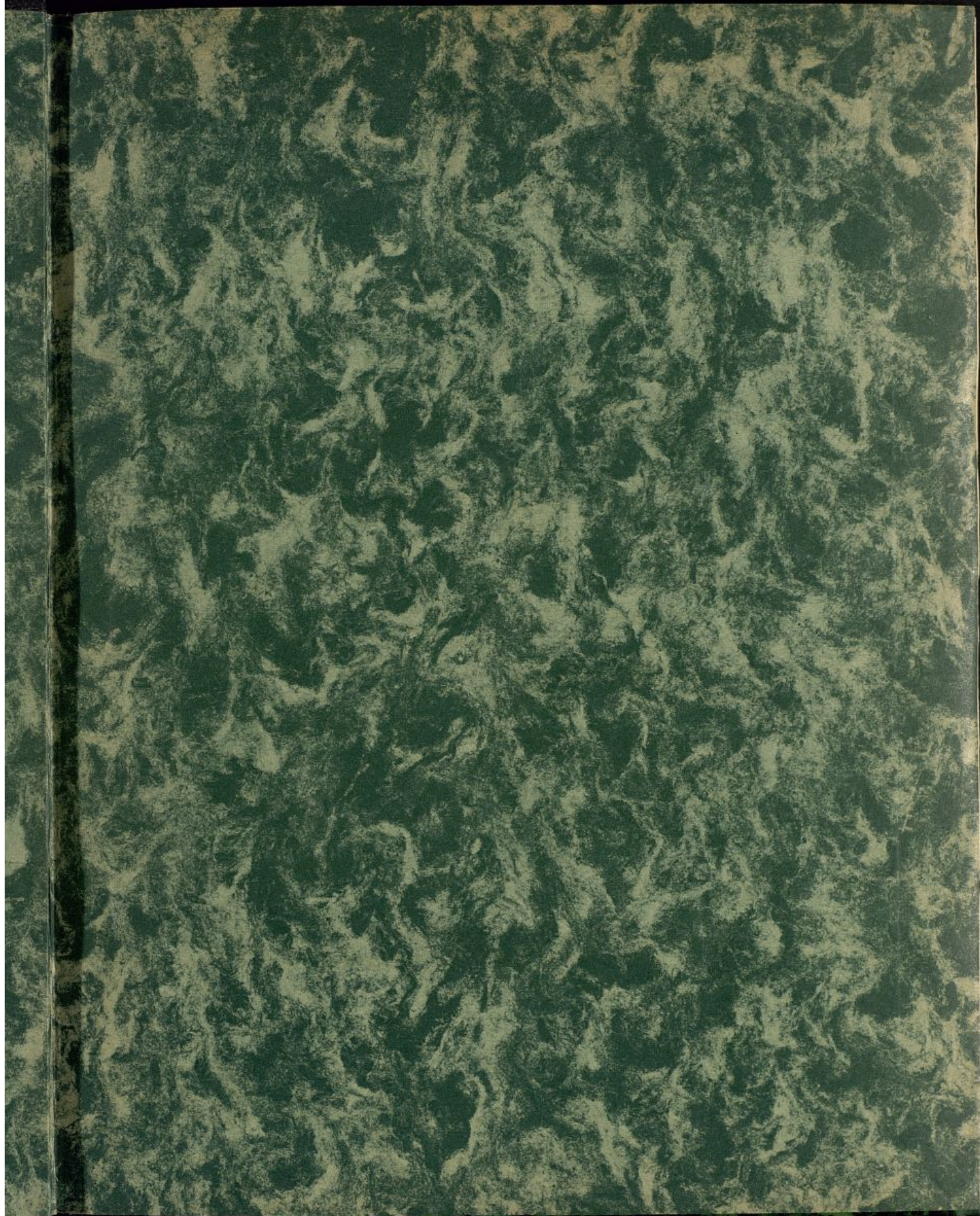
medic@

**Soligny, Denise. - Les Helléborées
médicinales et toxiques, aconits
exceptés**

1939.

Cote : BIU Santé Pharmacie Prix Menier 1939





Prix Mènier 1939

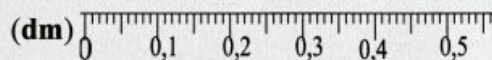
Les Helléborées
médicinales et toxiques
Aconits exceptés



Couronné

Prix Mènier
par
M^{lle} Denise Soligny

1939



Introduction

Cette année le sujet donné pour le Prix Mennier était le suivant : "Les Helleborées médicinales et toxiques, Aconits exceptés - nous en avons fait la bibliographie et nous avons malheureusement constaté que toute la partie botanique avait été étudiée avec tous les détails désirables - Nous en avons donc établi une monographie aussi serrée et complète que possible - Du point de vue chimique, nos efforts se sont portés sur le Delphinium Consolida L. plante qu'il nous était facile de cultiver, et nous avons essayé de déterminer sa richesse en alcaloïde et sa toxicité



Plan du Mémoire

- 1) Introduction
- 2) Plan du mémoire
- 3) Historique : Renommée et Popularité des Helleborées depuis l'Antiquité
- 4) Situation des Helleborées dans la classification botanique :
 - ① Caractères généraux
 - 1°) Caractères botaniques extérieurs
 - 2°) Caractères anatomiques
 - ② Liste des Genres, nombre d'espèces, Principales espèces connues.
- 5) Etude botanique et chimique
Propriétés physiologiques - Emploi

genre Caltha

généralités

Etude anatomique de *C. palustris*

Remarques sur *C. dioica* folia

Localisation et Caractères microchimiques des principes actifs

Composition chimique

Propriétés physiologiques

Emploi

genre Trollius

Caractères anatomiques

Composition chimique

genre Helleborus

Origine géographique - Caractères extérieurs

Etude anatomique

- { H. niger
- { H. foetidus
- { H. viridis

Localisation des glucosides dans les différentes espèces

Composition chimique

1° glucosides des Hellebores

Historique de leur découverte

Etude comparative de l'Helleborine et l'
Helleboréine

Action physiologique

2° Alcaloïdes des Hellebores

3° Résumé de la composition chimique

Emploi

genre Eranthisgenre CoptisHistorique de la drogue, origine géographique
et botanique

Espèces trouvées sur le marché

Caractères anatomiques

Etude chimique - Emploi

genre Isopyrum

Répartition géographique

Caractères anatomiques

Localisation et Réactions microchimiques des alcaloïdes

Etude chimique { Plantes à CNH
Les alcaloïdesgenre Nigella

Caractères extérieurs et généralités

Caractères anatomiques

Localisation des principes actifs

Etude chimique

genre Aquilegia

généralités - Description

Caractères anatomiques

Recherche microchimique des principes actifs

Etude chimique

Genre Delphinium

Caractères extérieurs et Répartition géographique

Caractères anatomiques

Recherche de la falsification des graines de
D. Staphisagria par celles de D. ConsolidaLocalisation et Recherches microchimiques des
principes actifs

Etude chimique

1- Composition chimique de D. Staphisagria

2- D. Consolida

matière colorante des fleurs

Huile et alcaloïde { Historique
Recherches originales

3- D. Ajacis

4- D. elatum

5- Delphinium orientale

6- Toxicité des Delphinium d'Amérique

Physiologie

Genre Actaea1^{re} A. spicata

Caractères extérieurs et Répartition géographique

Caractères anatomiques

Recherche microchimique des principes actifs

Etude chimique

2^{de} A. racemosa

Caractères extérieurs et Répartition géographique

Caractères anatomiques

Recherches microchimiques

Etude chimique

Action physiologique et Usages en médecine

Genre Xanthorrhiza

Anatomie

Composition chimique

Emploi

Historique

Renommée et Popularité des Helléborées

depuis l'antiquité

La famille des Renonculacées a toujours joui d'une certaine célébrité [1] par sa richesse en plantes vénéneuses ou officinales. Dès la plus haute antiquité, plusieurs d'entre elles étaient connues comme toxiques tandis qu'on attribuait à d'autres des propriétés curatives aussi extraordinaires que chimériques. Ces propriétés merveilleuses étaient déjà à ces époques reculées considérées comme dérivant de principes immédiats spéciaux renfermés dans ces végétaux. Faut-il citer Paeonia officinalis qui entrait dans toutes les recettes des sorciers du Moyen-Age ? Les Anémone et les Clematis ont eu aussi leur heure de célébrité. Quant aux différentes plantes que l'on désigne par Hellébore et qui ont donné leur nom à la tribu que nous nous proposons d'étudier, il est certain que ce sont elles qui ont produit le plus d'effet sur l'imagination féconde des médecins et alchimistes de jadis. Ceux-ci confondaient en un même chapitre de leur pharmacopée les genres Hellébore, Veratrum et peut-être aussi Actaea [82] -

Dès les temps les plus reculés les Chinois employaient l'Hellébore contre la folie et la dysenterie. Les Grecs [1] avaient donné à l'Hellébore diverses appellations, la plus communément employée était celle que nous avons conservée ἑλλέβορος et dans laquelle les éthy-mo-logistes

[1] Dr H. Leclerc, "Histoire des Hellébore et de l'elléborisme" Extr. du *Journal*, Leyde, 1917

s'accordent à voir une allusion à ses propriétés léthifères
 ἑλεῖν détruire, ἰσχυρὴ nourriture, quelques auteurs grecs
 le désignent aussi sous le nom de μελαμπόδιον soit à
 cause de la coloration noire de sa racine, soit en
 souvenir de la cure merveilleuse opérée par Melampus
 sur les trois filles de Proetus roi d'Argos, qui se
 croyant transformées en vaches, emplissaient les
 campagnes de leurs ingrossissements. Melampus les
 guérit avec le lait de chèvres qui s'étaient purgées
 en broutant de l'Hellébore -

Le mot veratrum dont se servaient les latins avait
 pour origine l'ivresse qu'engendre l'Hellébore
 "quod mentem vertat". Il est certain que l'on con-
 fondait vératres et hellébore, à peine les distin-
 guait-on par la différence de couleur des racines -
 on prescrivait les uns ou les autres sans différenciation
 pour obtenir les mêmes effets.

Dans la médecine d'Hippocrate on trouve une longue
 énumération des bienfaits de l'hellébore qui semble
 bien guérir toutes les maladies. C'est alors qu'on
 appela Helléborisme, la méthode très compliquée,
 suivant laquelle on administrait l'Hellébore, méthode
 entourée de rites et cérémonies diverses, et rapportée
 par Dioscoride, Orébase, Aétius, Avicenne, Mésué.
 Cette réputation se transmet presque intégralement
 aux médecins du Moyen-Age - Constantin l'Africain,
 Albert le grand, Arnaud de Villeneuve -

C'est au moyen de ce simple que Ponocrates épure
 le cerveau de Gargantua et que Panurge chasse
 ses humeurs. La mode de l'Helléborisme ne fait
 que croître pendant la renaissance et demeure
 jusqu'au XVIII^e siècle - Le lièvre de La Fontaine
 nous le rappelle en vers :

«...Ma commère, il vous faut purger

Avec quatre grains d'Ellébore...»

Et c'est grâce à lui que bien des gens, aujourd'hui,

n'ignorent pas complètement l'Hellébore.
L'Hellébore, maintenant bien différencié du Veratrum
du point de vue botanique, est tombé peu à peu
dans l'oubli faute de connaître l'action physiologique
précise de ses composés chimiques.

Situation des Helleborées dans la Classification Botanique

(I) Caractères généraux -

1° Caractères botaniques extérieurs (II)

La Tribu des Helleborées appartient à la famille des Renouculacées, type de famille par enchaînement, mais présentant peu de caractères communs à tous les genres.

Elle renferme des plantes herbacées, le genre *Xanthorrhiza* excepté - Les feuilles sont isolées et diversément découpées, sauf chez les *Caltha* où le limbe est entier. Il n'y a pas de stipules, les inflorescences terminales sont pluriflores ou uniflores et portent des fleurs hermaphrodites, actinomorphes ou zygomorphes (*Delphinium*) - Le réceptacle est concave et les pièces florales sont toutes spirales excepté dans le genre *Aquilegia* où elles sont toutes verticillées. Le calice est pétaloïde, parfois les sépales sont éperonnés. La corolle est souvent représentée par des nectaires comme chez les *Delphinium*, *Nigella*, *Helleborus*. Les étamines libres sont en nombre indéfini sauf chez les *Aquilegia* - Elles ont des anthères introrses ou extrorses - La tribu est surtout caractérisée par le pistil qui ne comprend que de 3 à 5 carpelles indépendants, ovulés, qui deviennent à maturité autant de follicules - le genre *Actaea* se distingue par son fruit qui est

[II] "le Jardin Botanique" par H. Guignard

une baie - les graines ont un embryon petit et un albumen abondant.

2° Caractères anatomiques [3]

La tribu des Helleborées comme toutes les Renonculacées est d'abord caractérisée par l'absence totale de tout appareil sécréteur.

Les poils sont toujours unicellulés, cylindriques ou coniques, à parois minces ou épaissies, lisses ou plus rarement ornés de petites perles ou de stries cuticulaires -

Les cellules épidermiques ont des parois généralement planes ou faiblement bombées et minces.

Dans les feuilles le parenchyme est rarement collenchymateux, mais les grosses nervures secondaires possèdent des fibres tantôt du côté libérien, tantôt aussi du côté trachéen -

Le nombre et l'arrangement des faisceaux dans le pétiole sont variables. Les faisceaux dans le pétiole comme dans la tige présentent une forme caractéristique - le bois s'enfonce en coin vers la moelle et s'élargit vers l'extérieur en embrassant partiellement le liber mou pour aller rejoindre les deux cornes de l'arc solide que forment les fibres libériennes. Les formations secondaires sont précoces et développées

(2) Liste des genres - Nombre d'espèces -

Principales espèces connues -

<i>Caltha</i>	9	<i>palustris</i> L., <i>dionaeifolia</i>
<i>Calathodes</i>	1	
<i>Glaucidium</i>	1	
<i>Hydrastis</i>	2	à la limite des Helleborées
<i>Trollius</i>	10	<i>europaeus</i> , <i>chinensis</i> Burge., <i>perulalis</i> Don. <i>asiaticus</i> L.
<i>Helleborus</i>	17	<i>niger</i> L., <i>viridis</i> L., <i>dumetorum</i> , <i>fatidus</i> -
<i>Eranthia</i>	5	<i>hiemalis</i> Salisb.
<i>Coptis</i>	9	<i>Teeta</i> Wall., <i>trifolia</i> Salisb., <i>japonica</i> ^{Hap.}
<i>Isopyrum</i>	17	<i>thalictroides</i> L., <i>fumaroides</i> L., <i>bitematum</i> .
<i>Nigella</i>	23	<i>Damascena</i> L., <i>aristata</i> , <i>sativa</i> <i>garidella</i>
<i>Aquilegia</i>	50	<i>vulgaris</i> L.
<i>Anemopsis</i>	1	
<i>Delpheium</i>	70	<i>Staphisagria</i> L., <i>Consolida</i> L., <i>Ajacis</i> Garten., <i>Zalil</i> , <i>bicolor</i> , <i>discolor</i> , <i>Andersonii</i> , <i>Geyeri</i> , <i>Kelsonii</i> , <i>elatum</i>
<i>Actaea</i>	2	} <i>spicata</i> <i>racemosa</i> <i>apiifolia</i> l'Hérit.
<i>Cimicifuga</i>	10	
<i>Xanthorrhiza</i>	1	

Genre Caltha

① Généralités.

Les *Caltha* (en latin : souci) sont des herbes vivaces à feuilles isolées, à limbe entier, portées sur des pétioles engainants à la base. Elles ont de grandes fleurs jaunes terminales. L'enveloppe florale est formée de cinq sépales jaune d'or ardent. Les carpelles sont constitués comme chez les *Hellébore*s, mais ils sont plus nombreux et parfois disposés sur plusieurs rangs. Ils ont un ou deux ovules et ne s'ouvrent pas. On connaît neuf espèces de *Caltha* qui croissent le plus fréquemment au fond des vallées de terre noire et boueuse, au bord des rivières, dans les prés humides, les marécages et souvent dans des parties submergées. Ce sont des plantes des régions tempérées de l'hémisphère nord. L'espèce la plus courante dans nos régions est le *Caltha palustris* L. ou Populage des marais, Souci d'eau, Clair-Bassin, Giron. En Finlande, on l'appelle : Tabac des grenouilles.

Citons une espèce australe : *Caltha dioica* folia

② Étude anatomique de Caltha palustris.

[1] et [2] Il ressort tout de suite de cette étude que les formations secondaires sont extrêmement peu importantes ce qui est caractéristique du genre car elles sont

[1] E. Vanderlinden, "Recherches microchimiques sur la présence des alcaloïdes et des glucosides dans la famille des Renonculacées" *Rec. Inst. bot. Brux.* 1902

[2] P. Marié, "Recherches sur la structure des Renonculacées", *Ann. Sc. nat.*, 6^e série, xx, 1885, p. 5-180

habituellement précoces chez toutes les autres Helleborées.

La racine est formée d'une à deux assises de cellules désorganisées parfois subérisées - le parenchyme lacuneux renferme de l'amidon - Il y a endoderme et péricycle - Le cylindre central, mou et primaire a 4 ou 5 faisceaux libéro ligneux - la moelle est développée.

La tige, quand elle est jeune possède une moelle - les 12 faisceaux libéro-ligneux, dont 8 grands en cercle et 4 foliaires sont en V - le péricycle irrégulièrement épaissi suit un endoderme mou - le parenchyme cortical est très lacuneux.

La feuille, comme chez les Nigelles, a des stomates sur les deux faces - Les cellules épidermiques des deux faces également ont de la chlorophylle [3] - Les petites dents de la feuille sécrètent du mucilage et il y a des poils glanduleux avec mucilage [4] - On retrouvera ces deux caractères chez les Hellebores - Les cellules palissadiques sont en forme de bras et le mésophylle est lacuneux -

Le pétiole possède une vingtaine de faisceaux de taille différente et une lacune centrale - Il y a peu de fibres.

③ Remarques sur le *Caltha dionæfolia* -

Cette espèce ne possède des stomates que sur la face supérieure [4] - Le foliole ne renfermerait que peu de faisceaux, 3 environ, [5] - On aurait trouvé sur cette plante des poils se rabattant sur les insectes, mais des études plus récentes n'ont pas confirmé ce point de vue - Il n'y aurait ni glandes externes, ni internes [4] -

[3] J. Vesque, "De l'anatomie des tissus appliquée à la classification des plantes", Nouv. Arch. du Mus. d'Hist. nat., Sér. 2, IV, 1881, p. 22

[4] Solereder, "Systematische Anatomie der Dicotyledonen" Stuttgart, 1899, p. 16 à 23 - Suppl. 1908 - p. 1 à 3 -

[5] L. Petit, "Le pétiole des Dicotylédones au point de vue de l'anatomie comparée et de la taxonomie" Thèse, Paris 1887

④ Localisation et Caractères microchimiques des principes actifs - [6]

Les caractères microchimiques de l'alcaloïde peu connu de *Caltha* sont les suivants :

avec :

- l'iode de K iodé on obtient un précipité brun
- l'iode double de Hg et de K → un précipité jaune
- l'acide picrique → un précipité jaune
- le perchlore de fer → un précipité gris
- l'acide sulfurique concentré → une coloration rosée très fugace
- le chlorure d'or → un précipité jaune gris
- le réactif de Mandelin → rien

La méthode de localisation à l'iode de potassium donne :

Racine : Dans les deux assises situées sous les cellules externes désorganisées - Dans le parenchyme cortical voisin du cylindre central - Dans l'endoderme et le péricycle - Dans les cellules annexes des tubes criblés - Dans le parenchyme médullaire.

Tige : Dans l'épiderme, les cellules compagnes - ^{à la} périphérie de la moelle - Autour des faisceaux.

Feuille : Dans l'épiderme supérieur et autour des nervures.

Fleur : La réaction est faible dans le calice - Autour du filet - Autour des faisceaux de l'ovaire.

Graine : La réaction est faible dans le tégument. Dans la racine les alcaloïdes font leur apparition au mois d'Août - On en trouve tout l'hiver puis ils disparaissent jusqu'en Juillet.

⑤ Composition chimique -

La première étude chimique faite sur le *Caltha*

[6] A. Goris, "Localisation et Rôle des alcaloïdes et des glycosides chez les végétaux" - Paris, 1914, p. 65-68, 73-75, 277-280.

date de 1878 - Johansen [7] a fait des recherches chimiques et biologiques. Il a caractérisé un alcaloïde qui serait voisin de la nicotine, mais son maître Dragendorff ne l'a pas retrouvé ultérieurement.

En 1891, Arnaudon [8], à propos de l'étude des matières tinctoriales jaunes végétales, cite le Caltha palustris comme pouvant s'employer en teinture à cause de la matière colorante qu'il contient dans l'écorce et les rayons médullaires, surtout à une certaine époque de la végétation. Ce principe serait peut-être de la berbérine.

Keller en 1910 [9] isole à son tour un alcaloïde : le liquide résultant de l'extraction par la méthode de Stass Otto donne un précipité rouge orangé par l'iodobismuthate de potassium. Après cristallisation on obtient au microscope des cristaux prismatiques allongés, du système rhombique. Le chloroplatinate est cristallisable. Il est peu vraisemblable que cette base soit la nicotine car elle n'est pas entraînable par la vapeur d'eau.

En 1915, Keegan [10] fait une analyse plus détaillée de la plante. Les feuilles séchées, traitées par le benzène bouillant, donnent 1,6% de carotène, avec un peu de cire et d'huile grasse. L'extrait alcoolique contient beaucoup de flavone : c'est un mélange d'isorhamnétiine avec un peu de quercétine. L'analyse montre en outre la présence de sucre, d'une grande quantité de mucilage et de 2% de café-tannin. Il n'y a pas de réserve d'amidon ou d'oxalate de calcium. L'auteur a trouvé un glucoside âcre,

[7] Johansen, S. Ber. Naturf. Ges. Dorpat, 1878, 4 - p. 544

[8] J. S. Arnaudon "Des matières tinctoriales jaunes dues à des principes immédiats connus et inconnus et des plantes qui les fournissent", Monit. scient. 1891, 5, p. 483-487

[9] O. Keller "Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen" Arch. der Pharm. 1910 248 p. 463

[10] P. Q. Keegan "Notes on Plant Chemistry" Chem. News 1915, 112, p. 295

résineux, ressemblant à l'helléborine et un alcaloïde qui donne une réaction bleuâtre avec un mélange de sucre et d'acide sulfurique et qu'on peut rapprocher de la vératrine.

La présence d'alcaloïdes a de nouveau été contestée par Poulsen en 1916 [11] qui n'a pu obtenir que de la choline en précipitant soit par l'iodobismuthate de potassium, soit par l'acide phosphotungstique. Il en conclut que les traces de substances alcaloïdiques observées auparavant dans les extraits de cette plante devaient être de la choline. Par ébullition en solution neutre ou alcaline il se forme aussi de la triméthylamine et peut-être de la nevrine, qui donnent toutes deux les réactions habituelles des alcaloïdes.

On sait maintenant que le principe toxique du *Caltha* est l'aneémone. C'est Kobert [12], qui en 1917, a trouvé que les plantes toxiques donnaient un distillat renfermant ce principe.

⑥ Propriétés physiologiques.

Depuis très longtemps on s'est aperçu que le *Caltha* mélangé au fourrage provoque de la diarrhée chez les animaux, qui n'en remangent plus par la suite.

Le *Caltha* donne aux chevaux une émission d'urine rouge foncé à odeur forte et caractéristique [12].

Brondgeest prétend que les lapins sont immunisés et peuvent manger du *Caltha*.

En 1909, Koester [13] a nourri une chèvre, une brebis, un agneau, deux lapins et un cochon d'Inde, avec cette plante et au bout de 14 jours, il a observé de légers

[11] E. Poulsen, "Untersuchungen über *Caltha palustris*"
Archiv. für exper. Path. und Pharmak. Leipzig, 1917, 80, p. 173-182

[12] R. Kobert, "Kleine Mitteilungen" "Wodurch wirkt *Caltha*"
Chem. Ztg., 1917, 41, p. 61-63

[13] A. Koester "Ueber die Giftwirkung der *Caltha palustris*"
Dissert. Gießen 1909

symptômes d'irritation de l'intestin et des reins. Plus tard se sont déclarés des douleurs, des chutes, de la fièvre et l'urine contenait de l'albumine et des globules rouges. La mort se produisait entre le 22^e et le 30^e jour. A l'autopsie les animaux présentaient des placards hémorragiques sur les muqueuses de l'estomac et de l'intestin, et des lésions de néphrites parenchymateuses. Kobert [12], en injectant du Caltha à des animaux à sang froid ou chaud, a obtenu des symptômes analoges à ceux provoqués par une solution de Clk à 2% - Les cendres de la plante sont d'ailleurs riches en potassium. D'après les essais de Grote, élève de Kobert, les Caltha agiraient différemment suivant leur provenance - Ceux ayant poussé dans des frêes marécageuses ont donné des accidents sur l'estomac et les reins dès la première semaine - D'autres, de localité sèche, se sont montrés beaucoup moins toxiques. Enfin de l'émémorine a été mise en émulsion et a été injectée sous la peau à des grenouilles, souris, lapins, chats - Elle agit comme paralysant du système nerveux parfois après une brève période d'excitation -

⑦ Emploi -

[12] Le bœuf fait avec le lait de vaches nourries avec du fourrage mélangé de fleurs de Caltha possède une couleur jaune plus accentuée - Les boutons floraux servent à falsifier les câpres - Les feuilles sèches sont fumées comme le tabac mais elles provoquent de l'irritation des voies respiratoires -

La racine, les feuilles et les fleurs sont employées comme laxatif et vermifuge et à l'extérieur contre les rhumatismes, brûlures, etc... en médecine populaire -

Les racines, privées de leur toxicité par la cuisson servent à la préparation du pain en Laponie -

Genre Trollius

Les Trollius sont des plantes qui croissent en Europe, particulièrement dans les montagnes siliceuses et calcaires des Alpes - Il existe des espèces asiatiques.

① Caractères anatomiques - [2]

La racine de Trollius europaeus L. est limitée, comme dans les Hellebores par une assise filifère petite, à parois externes subérifiées très épaisses - Le parenchyme cortical est légèrement collenchymateux - L'endoderme et le péricycle sont mous - Le cambium donne quelques formations secondaires - (Le bois et le liber primaires dominent entremêlés avec du parenchyme cellulosique

Le rhizome présente quelques assises externes subérifiées d'endoderme et le péricycle mou se distinguent difficilement - A égale distance du centre et de la périphérie, il existe un cercle de faisceaux ovales cunéiformes, séparés par de larges rayons médullaires mous, traversés par un cambium peu marqué -

Dans Trollius asiaticus il existe une gaine scléreuse interne -

La tige possède une écorce épaisse, un endoderme mou et sinués - Elle est caractérisée par des arcs péricycliques fibreux coiffant les faisceaux dans l'intervalle desquels le péricycle épaissi se continue sans démarcation avec les rayons médullaires semblables - La moelle est sclérifiée à l'extérieur -

Dans T. asiaticus, on trouve une lacune centrale -

La feuille reproduit la tige sauf la symétrie et la sclérose des rayons médullaires qui font défaut - Il existe une lacune interne - Le mésophylle a une assise de palissades courtes, deux assises de cellules arrondies et un tissu lacuneux lâche -

On remarque une grande ressemblance avec le

genre *Helleborus*, mais les formations secondaires sont plus importantes -

② Composition chimique -

M. greshoff [14] a trouvé que les feuilles de $\left\{ \begin{array}{l} \text{Trollius pumilus Don.} \\ \text{Trollius chinensis Bunge} \\ \text{Trollius asiaticus L.} \end{array} \right.$

contiennent une saponine - Dans son laboratoire à Haarlem, Dekker en 1906 trouva également une saponine dans le *Trollius europæus* L. qui est considéré comme un poison -



[14] Dr M. greshoff, Kew bull., 1909, p. 397, "Phytochemical investigations at Kew"

Genre Helleborus

① Origine géographique - Caractères extérieurs -

Les Hellebores, du grec ἑλλέβορος, sont des plantes herbacées aux feuilles vert sombre, très découpées - Elles poussent dans les lieux arides d'Europe et d'Asie occidentale. Leurs fleurs s'épanouissent au début du printemps, elles ont 5 à 20 pétales fixés par le sommet sur le réceptacle floral. Les principales espèces sont :

- { Helleborus niger L. ou Hellebore noir ou Rose de Noël
- { Helleborus foetidus L. ou Hellebore fétide ou Pied de Griffon
- { Helleborus viridis L. ou Hellebore vert

② Etude anatomique -

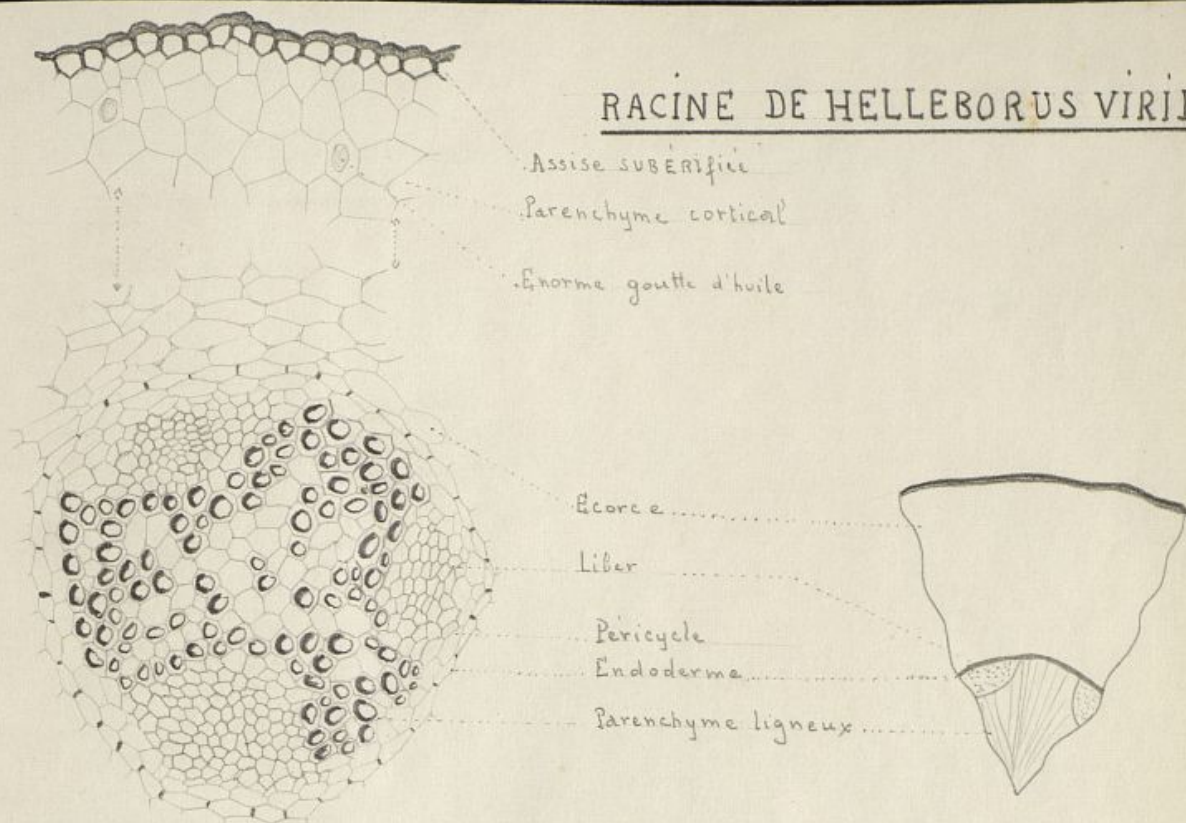
1° Helleborus niger et Helleborus viridis (voir fig.)

La racine, quand l'assise pilifère est tombée, est protégée par la subérisation des assises sous-jacentes. Il y a de rares gouttes d'huile très grosses dans le parenchyme cortical. L'endoderme est à taches ovales. Le péri-cycle est net. Trois, quatre ou cinq pointes vasculaires alternent avec les groupes libériens - Le centre est rempli de vaisseaux et de parenchyme.

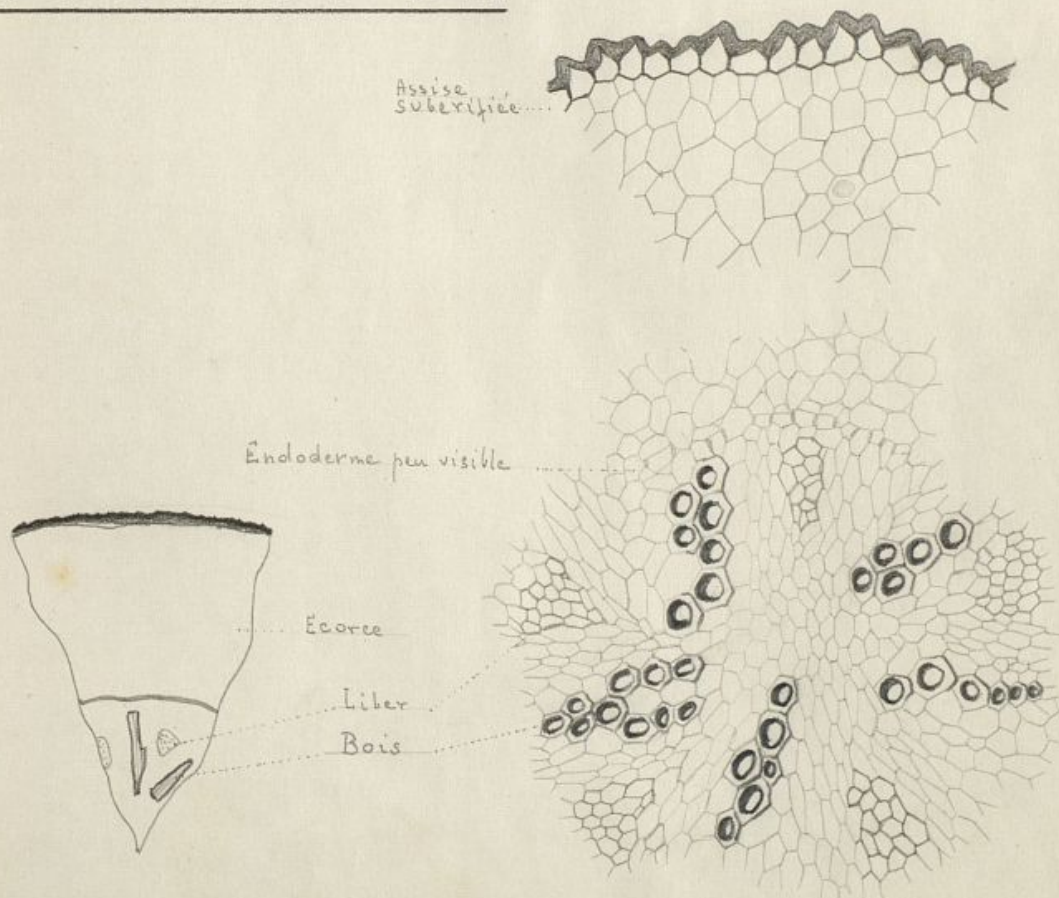
Le rhizome présente un épiderme carré à paroi externe subérifiée. L'endoderme est peu net, de même le péri-cycle. Les faisceaux ont leurs éléments disposés en files radiales et sont séparés par de larges rayons médullaires. Le cambium continu est circulaire. On trouve de rares mais énormes gouttes d'huile dans le parenchyme.

[2] La tige est caractérisée par un tissu très lâche sous l'épiderme et les lacunes vont en grandissant

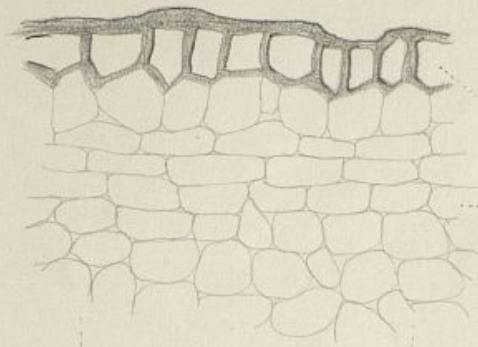
RACINE DE HELLEBORUS VIRIDIS



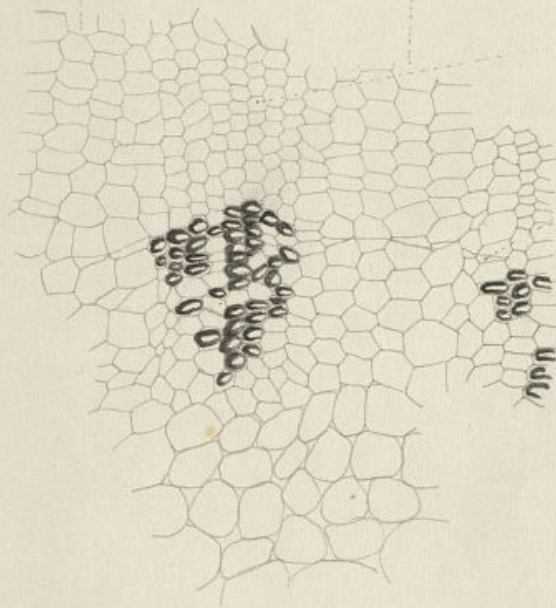
RACINE DE HELLEBORUS NIGER



RHIZOME DE HELLEBORUS VIRIDIS



grandes cellules de l'épiderme
Ecorce méatique

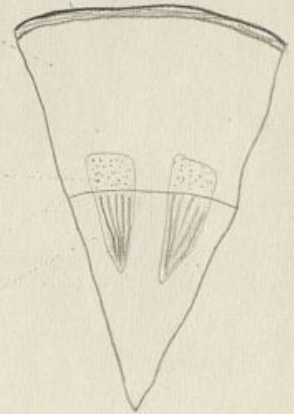


Liber II

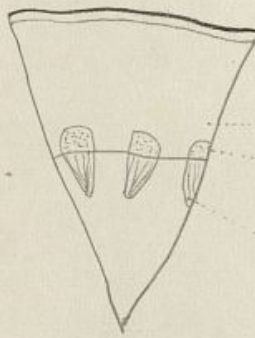
Cambium

Bois II

Moelle



RHIZOME DE HELLEBORUS NIGER



Epiderme

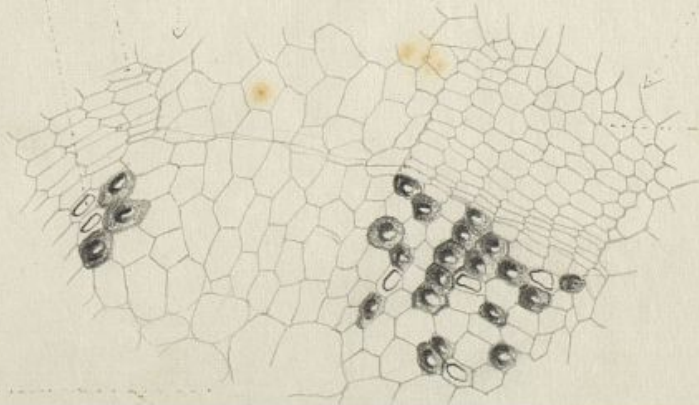
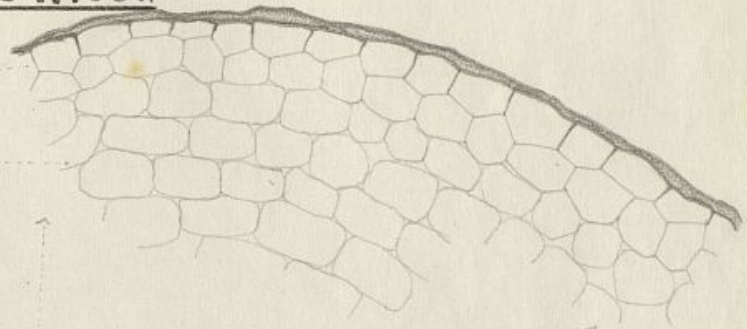
Ecorce

Liber II

Bois II
avec fibres

Liber I

Moelle



vers l'extrémité - L'endoderme, amylofère, est sinueux. Le périycle mou se confond avec les rayons médullaires. Les faisceaux présentent moins de files radiales que dans le rhizome.

Chez Helleborus viridis, les faisceaux peuvent être entourés complètement de sclérenchyme.

Le pétiole chez H. niger possède un tissu plus compact que chez H. viridis - On trouve un périycle fibreux dans cette dernière espèce seulement [5]

Le limbe de la feuille offre un grand épiderme supérieur rectangulaire, un épiderme inférieur à cellules proéminent en cônes au dehors et entrecroisées de stomates de même hauteur que les cellules épidermiques voisines, revêtues sur leur surface libre de bandes lisses ramennées anastomosées. Le mésophylle a une assise de cellules en palisade et du parenchyme peu lacuneux. Le périycle des faisceaux est mou chez H. niger et sclérifié chez H. viridis.

Les stomates aquifères sont groupés par deux dans les petites dents de la feuille chez H. niger [4]

2° Helleborus foetidus

La racine est formée d'un suber, d'un parenchyme cortical étiré radialement, d'un périycle à plusieurs assises, de liber et bois secondaires disposés en éventail à partir du centre où le bois primaire forme deux ou trois masses triangulaires.

Le rhizome se distingue de celui des espèces précédentes par ses rayons médullaires sclérifiés, par son bois et son liber qui sont accompagnés de fibres.

La tige présente une structure de dicotylédone ordinaire. Les faisceaux sont réunis en un anneau ligneux, continués par la sclérose des rayons médullaires intermédiaires.

Le pétiole et la feuille ressemblent à H. viridis.

Les jeunes tiges d'*H. foetidus* et d'*H. viridis* ainsi que les ovaires de la première espèce sont hérissés de poils lymphatiques unicellulaires renflés au sommet en massue [15]

③ Localisation des glucosides dans les différentes espèces -

La localisation a été faite par Sauvan [16] en 1896. L'auteur s'est basé sur les deux réactions suivantes données par l'elléborine et l'elléboreïne :

- 1- L'elléborine avec l'acide sulfurique concentré donne une coloration rouge cerise qui passe rapidement au violet.
- 2- L'elléboreïne avec l'acide sulfurique concentré donne une coloration jaune d'or puis rouge brun.

A côté de ces deux corps se trouve un troisième non toxique se colorant en violet puis en bleu verdâtre par l'acide sulfurique concentré. Voici les résultats des recherches faites sur tous les organes des *Helleborus niger*, *foetidus*, *orientalis* et *viridis* :

Racine : L'elléborine est abondante autour des faisceaux libériens et en faible quantité dans les cellules du parenchyme cortical au voisinage du liber.

L'elléboreïne existe surtout dans les cellules du parenchyme cortical de *H. niger*. Dans les autres espèces, l'analyse chimique seule permet de déceler ce glucoside dans l'écorce.

Rhizome : Il est plus riche que la racine - la localisation est la même.

Tige : Elle est plus riche que la racine et le rhizome. On trouve l'elléborine dans les cellules qui avoisinent les faisceaux libériens - l'elléboreïne dans les premières assises sous épidermiques et dans l'épiderme.

- Les éléments les plus riches en chlorophylle sont en même temps les plus riches en elleboréine.
- Pétiole: les cellules de l'épiderme et des premières assises sous épidermiques renferment de l'elleboréine.
- Limbe: L'elleboréine est localisée dans le parenchyme chlorophyllien et dans les cellules des deux épidermes. L'épiderme supérieur serait le plus riche.
- Fleur: Les sépales, pétales, étamines et ovaires ont des deux glucosides dans toutes leurs cellules mais l'elleborine est plus abondante à l'intérieur tandis que l'elleboréine l'est plus à la périphérie.
- Graine: Les glucosides existent dans toutes les cellules de l'albumen et de l'embryon. Le dernier est le moins riche. On trouve la même répartition que dans la fleur: vers l'extérieur elleboréine, vers l'intérieur: elleborine.

Helloborus niger est le plus riche en elleboréine.

Helloborus viridis est le plus riche en elleborine.

Helloborus foetidus et orientalis sont les moins riches en glucosides.

L'elleborine est plus abondante que l'elleboréine dans les graines de:

H. viridis

H. orientalis

H. brevicaulis

H. caucasicus variété geminus

L'elleboréine est plus abondante que l'elleborine dans les graines de:

H. niger

H. foetidus

H. lividus

H. caucasicus var. pallidus

H. antiquorum

[15] J. Chalon "Sur les poils lymphatiques des Helloborus"

Extr. du Bull. de la Soc. roy. de Bot. de Belg., t. VII, 1867

[16] L. Sauvau "Localisation des principes actifs dans quel ques végétaux" Journ. de Bot. X, 1896, p. 153

En 1902, Vanderlinden [1] qui n'avait pas eu connaissance de ces travaux n'a pas pu obtenir la coloration rouge attendue avec SO^4H^2 . Il a cependant, lui aussi, constaté la présence de glucosides dans les racines d'Helleborus niger d'une part dans le parenchyme externe et d'autre part dans la coiffe : Il a traité les coupes par 1 goutte d'une solution alcoolique de 15 à 20% de α -naphtol puis par 2 gouttes de SO^4H^2 concentré. La réaction donne une coloration violette en présence d'hydrates de carbone solubles. Avec une solution alcoolique de thymol la coloration est rouge carmin, elle n'apparaît qu'au bout de 10 à 15 minutes en présence de glucosides.

(4) Composition chimique -

1° Glucosides des Hellebores

a) Historique de leur découverte

Ce sont Feneulle et Capron qui ont essayé de démêler le problème de la composition chimique des Hellebores; sans grand succès d'ailleurs, puisqu'ils arrivent à la conclusion que la racine ne renferme aucune base, qu'elle doit sa vertu à la combinaison d'une huile grasse avec un acide volatil et que cet acide serait l'acide gallique - Ce sont là les débuts de la chimie végétale, avant 1850. Bastik [17] en 1853 rapproche l'acide en question de l'acide aconitique et, surtout, extrait à l'éther le glucoside contenu dans la racine d'H. niger. Il propose le nom d'helléborine pour ce principe parfaitement cristallisé.

En 1864, Husemann et Marqué [18] obtiennent deux glucosides à partir de H. viridis, ils les étudient et proposent comme formule :

[17] W. Bastik, "Nouveau corps cristallisé tiré de l'Hellébore noir" Journ. de Pharm., 1853, 23, p. 205-208

[18] A. Husemann et W. Marqué, Ann. der Chem., 1865, 135, p. 55
"Ueber Helleborine und Helleborin"

Helléborine : $C_{26}H_{42}O_6$

Helléboreïne : $C_{26}H_{44}O_{15}$

En 1897, Thaeter [19] extrait à nouveau ces deux glucosides, mais de H. niger, et par un procédé personnel. Il propose pour l' :

Helléboreïne : $C_{37}H_{56}O_{18}$

En 1904, une nouvelle formule est proposée par Kobert [20]

Helléboreïne : $C_{21}H_{34}O_{10}$

La question est reprise par Keller en 1910 [9] pour H. niger et H. viridis : Pour séparer les glucosides, il a opéré par percolation avec de l'éther qui entraîne la plus grande partie de l'helléborine - Il épuise ensuite la même drogue avec de l'alcool absolu acidifié légèrement par de l'acide tartrique - La recherche des alcaloïdes ne donne rien, mais quand on agite une solution alcaline avec de l'éther il se sépare par repos de la solution étherée un corps bien cristallisé que l'auteur fait recristalliser dans l'alcool. Le corps est insoluble dans l'eau et fond à $269-270^\circ$ - Avec l'acide sulfurique il donne une coloration rouge. Il s'agit de l'helléborine -

H. viridis aurait le plus d'helléborine : 0.025% et H. niger le plus d'helléboreïne 0.045%

b) Etude comparative de l'Helléborine et de l'Helléboreïne

Les principaux caractères sont réunis dans le tableau suivant :

[19] K. Thaeter, "Ueber die Glukoside der Wurzel von Helleborus niger: Helleborein und Helleborine", Arch. Pharm., 1897, 235, p. 414-425

[20] R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponin Substanzen
Stuttgart 1904

Helléboreine

[18] [21] [3] [20]

- insoluble dans l'eau
- facilement soluble dans l'alcool
- facilement soluble dans le CHCl_3
- Hydrolyse par $\text{Cl}^2\text{Zn} \rightarrow$ glucose + Helléboreïne
- $+ \text{SO}_4\text{H}^2 \rightarrow$ coloration rouge
- $+ \text{SO}_4\text{H}^2 +$ formol \rightarrow coloration rouge passant rapidement au brun jaune, et si l'on chauffe, au rouge.
- + réactif de Fehde \rightarrow brun \rightarrow jaune clair en chauffant
- sur la langue donne une sensation de brûlure persistante
- $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_6$ ou $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6$ (?) sont les dernières formules adoptées et plus sûrement la première des deux

Helléboreïne

28

- facilement soluble dans l'eau qu'elle colore en jaune (réaction neutre)
- difficilement soluble
- insoluble
- insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, le benzène
- Hydrolyse acide \rightarrow glucose + Helléboreïne bleue, insoluble dans l'eau.
- mousse dans l'eau
- précipite par le soufre
- provoque l'hémolyse des globules rouges
- serait très proche des saponins et forme une transition entre les saponines et les substances du groupe de la digitaline allemande.
- $(\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_{10})^3$ dernière formule adoptée.
- P.R. levogyre

En solution aqueuse elle est précipitée par $\left\{ \begin{array}{l} \text{l'acide phosphomolybdique} \\ \text{l'acide phosphotungstique} \\ \text{le sulfate d'NH}_4 \end{array} \right.$

On obtient un précipité par le tannin si la solution est très concentrée.

Corps très faiblement réducteur la solution de MnO_4K est décolorée à froid.

Par acétylation $\rightarrow \left[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_8 \left(\begin{array}{l} \text{O CO CH}_3 \\ \text{(CH}_3\text{CO)}_5 \end{array} \right) \right]_3$

[21] E. Sieburg, "Ueber Helleborein", Arch. der Pharm., 1913, 251, p. 158-183

c) Action physiologique

L'helléboreine doit agir comme irritant des muqueuses et comme paralysant du système nerveux central - Au contraire l'helléboreine a une action cardiaque analogue à celle des digitaliques -

En Allemagne, on a proposé de donner à l'intérieur, l'helléboreine comme succédané de la digitaline, à la dose de 1 à 2 cg plusieurs fois par jour [21] -

2° Alcaloïdes des Hellebores

Les recherches ont été faites par MM. Keller et Schöbel [22][23]. H. niger ne contient pas d'alcaloïde mais d'H. viridis on peut extraire des cristaux solubles dans le chloroforme. Le rendement est de 2% environ - Les auteurs ont séparé quatre alcaloïdes différents :

1- La Celliamine : base tertiaire, $C_{21}H_{35}NO_2$, ne renferme pas de groupes méthoxyles - probablement un groupe méthyl-imide (?)

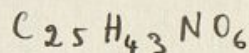
2- La Sprintillamine : base tertiaire, $C_{28}H_{45}NO_4$, ne renferme pas de groupes méthoxyles, mais un groupe méthyle fixé à l'azote -

La base donne un chlorhydrate très peu soluble. Par méthylation en présence d'iode on obtient un iodure quaternaire : l'iodure de sprintillaminium : $C_{28}H_{45}NO_4, CH_3I$

3- La Sprintilline : base tertiaire, $C_{25}H_{41}NO_3$ ne renferme pas de groupes méthoxyles, mais un groupe méthyl-imide (?)

On a obtenu le chlorhydrate

4- Un alcaloïde V de très faible basicité



[22] O. Keller et W. Schöbel, "Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen", Arch. der Pharm., 1927, 265, p. 238

[23] O. Keller et W. Schöbel, id., 1928, 266, p. 545-572

Ces dernières années, Franzen [24] a étudié l'action physiologique de ces alcaloïdes - Il note que Shreff avait obtenu sur des lapins des accidents nerveux qui allaient en décroissant de H. viridis au H. orientalis et au H. niger - Après expérimentation sur différents animaux : grenouilles, souris blanches, lapins, des alcaloïdes des Hellébore l'auteur conclut :

1. Animaux à sang chaud - Il se produit une accélération de la respiration, puis des mouvements désordonnés et des convulsions - La sensibilité diminue et des troubles de la conscience apparaissent - La mort survient par paralysie et arrêt respiratoire -
2. Animaux à sang froid - Il y a des phénomènes d'atapie et de stupeur accompagnés d'une hypersensibilité des réflexes -

Les alcaloïdes de H. viridis se placent pour leurs propriétés pharmacologiques près de la Cevadine, l'Aconitine, la Delphinine -

3° Résumé de la composition chimique

des différents Hellébore, telle qu'elle est actuellement connue :

[24] G. Franzen, "Die pharmakologischen Eigenschaften der Helleborus Alkaloide", Iena, 1933

[25] Ph. Vadam, "Ferments oxydants de l'Hellébore fétide" Journ. de Pharm. et Chimie, 1899, 6^e série, 2, p. 515-16

[26] Luft, Sitz.-Ber. Wiener Acad. Math.-nat. Cl., 1926
Abt I, 135, p. 259

<u>H. viridis</u>	<u>H. niger</u>	<u>H. foetidus</u>	<u>H. dumetorum</u>
2 glucosides <div style="display: flex; align-items: center;"> { <div style="margin-left: 5px;"> Helleborine Helleboréine </div> </div>	2 glucosides Helleborine Helleboréine	un glucoside [2]	
4 alcaloïdes <div style="display: flex; align-items: center;"> { <div style="margin-left: 5px;"> Celliamine Sprintillamine Sprintilline Alcaloïde V </div> </div>	Pas d'alcaloïdes	un ferment oxydant [25]	une saponine [26]
saccharose.			
1% graisse demi dure de couleur verte	une graisse		
une matière odor rante entraînable par la vapeur d'eau			
une matière color rante brune			
une résine			

⑤ Emploi -

Comme nous l'avons vu dans la partie historique de ce mémoire, les Hellebores, qui connurent tant de vogue autrefois, ont été complètement oubliés -

Leur emploi en remplacement de la digitale n'a pas été adopté -


Cependant on en a proposé l'emploi tout dernièrement dans deux cas différents :

1- Selon I. Ionescu [27] il est possible de combattre efficacement et sans grands frais la gale sarcopthique avec une décoction d'H. niger à la concentration de 5% le traitement se fait en deux ou trois frictions à

[27] Ann. E. Merck, 1937, p. 193

quatre jours d'intervalles - Des concentrations plus élevées par ex.: 10‰ exercent une action toxique - A 20 ou 30‰ elles sont mortelles -

2 - D'après W. Löffler et D. Scherf [28], un glucoside extrait de H. niger, et qui se trouve dans le commerce sous le nom de "Helborside" est doué d'une activité semblable à celle de la strophantine - Il rend de bons services dans l'insuffisance circulatoire - On l'injecte par voie intraveineuse à des doses de 0.125 à 0.5 mg - Ses indications et contre-indications sont les mêmes que celles de la strophantine -



[28] Ann. E. Merck, 1938, p. 190

Genre Eranthis

Les *Eranthis* se rattachent aux Helleborées par le contenu oléifère des cellules de leur rhizome [2]. Ce sont des plantes des régions montagneuses.

[2] L'*Eranthis hiemalis* porte sur son rhizome tubéreux des racines très grêles, filiformes, chez lesquelles une épidermoïdale remplace l'assise pilifère. Dans la racine et la tige il existe un endoderme spécial avec tâches ovales. Les formations secondaires sont assez développées. Il existe des stomates aquifères à la face supérieure et près du sommet des dents des feuilles sous forme de pores relativement très gros et très ouverts. Les poils ont la forme de petits boutons obovales, comme le montre la figure et il existe des stries cuticulaires longitudinales sur ceux de la tige. [3]



La première étude de l'*Eranthis* date de Vauquelin [29] qui l'appelle *Helleborus hiemalis* ou Hellebore d'hiver. Il constate que la racine produit au bout de quelques instants une acreté très forte dans la bouche. Par macération elle colore l'eau en rouge. Par traitement à l'alcool et après élimination du solvant, il reste une huile brun rouge - ce serait cette huile qui donnerait à la plante son acreté et ses propriétés vénéreuses. On trouve en outre : de l'amidon, du sucre, une matière colorante.

D'après Vanderhinden [1] on n'obtient aucune réaction alcaloïdique dans les tubercules, les fleurs et les feuilles.

M^{lle} Guoghi - Costantini [6] a caractérisé un glucoside : d'acide

[29] Vauquelin, 'Essais analytiques des racines d'Ellebore d'hiver et de Brione', Ann. du Mus. 8 p. 80-92

sulfurique et l' α naphtol donnent une coloration violette dans l'épiderme de la feuille et dans la partie du pédoncule floral la plus rapprochée de la fleur.



Genre Coptis

① Historique de la drogue.

Origines géographique et botanique.

[30] [31] - Le Coptis ou Coptide est une plante des régions arctiques. On trouve son rhizome et ses racines dans les marchés - Sous cette forme, on fut longtemps à méconnaître l'origine de la drogue en Europe. Les auteurs grecs et arabes disent habituellement que la drogue, qu'ils appellent :

MAHMIRA
MISHMEE-BITTER
MAMERA
MEMIREM
MAMIRAN

et qu'ils emploient comme astringent et collyre provient de Chelidonium majus - C'est là une erreur et la plante mère serait le Coptis Teeta, Wall. - En Europe, n'en connaissant pas l'origine, on l'appelait : [30]

racine de CHYNLEN
- - MANGOUSTE
SOU-LINE
CHYN-LEN

Au 7^e siècle Paulus Aeginata mentionne une racine jaune sous le nom de "MARIMAN" - Cette appellation est encore donnée par Rhazes au 10^e siècle et plus tard par Avicenna qui la cite comme une drogue employée dans la médecine des yeux - Au 17^e siècle, Bernier rapporte que le "MARIMAN" est apporté aux Indes anglaises par des caravanes venues de Chine par le Tibet - En 1836, le Docteur Wallich de Calcutta note que "MISHMEE TEETA" pour les

[30] J. Pereira, "On Mishmee-bitter, or Coptis Teeta, of Wallich" Pharm. Journ., 1851, 11, p. 294-296

[31] D. Hooper, "Coptis Teeta", Pharm. Journ., 1912, 34, p. 482

Mishmees et les Lamas et "HONGLANE" pour les Chinois est une drogue très estimée comme tonique et stomachique. Ils l'emploient en poudre, infusion, teinture ou extrait à la dose de "10 grains" 3 fois par jour.

En 1840, Baitar dit que le Mariman est une racine jaune appelée aussi "URUK" et qu'elle a les propriétés du Curcuma.

Plus récemment il a été noté que le "MARIMAN-I-CHINI" est importé de Chine et distribué dans le Kashmir et le Punjab. Certains échantillons envoyés à Kew furent identifiés comme des racines de Coptis Teeta - Le rhizome et la racine sont en petite quantité sur le marché sous le nom de "maniro" ou "manero" et sont très estimés des indigènes comme collyre.

② Espèces trouvées sur le marché.

La racine de Coptis employée dans les Indes anglaises provient de deux sources - la première sorte, des montagnes Mishmi au Nord-Est de l'Assam est produite par le Coptis Teeta - la deuxième sorte est importée par Bombay, du Japon ou de la Chine et appartient aux espèces suivantes :

racine chinoise : *C. Teeta* var. *chinensis*

racine japonaise : *C. anemonæfolia* Sieb. et Zucc.

C. japonica Max.

Cette dernière serait identique, d'après M.E.M. Holmes à la drogue japonaise "Oh-ren" présentée par M. Christy de la Société pharmaceutique en 1879.

À la Société asiatique du Bengale, en 1909, M.J.H. Burkill a étudié spécialement ce genre [31] : Il y a de légères différences entre les deux sortes de drogues rencontrées sur le marché hindou. "Mishmi tita" de l'Assam est un rhizome brun jaune, épais comme une plume, à radicelles ou piquants aux endroits brisés - Le rhizome est souvent tordu, plus strié à sa partie supérieure et avec des restants de pétiole. Une section transversale

montre une écorce mince, brun jaune, avec la partie ligneuse orangée. La drogue amenée à Bombay est plus mince, de couleur brun clair, son rhizome se divise souvent en 3 têtes qui se terminent par des bouffes de tiges feuillées pressées ensemble et non séparées comme dans la drogue de l'Assam. La section transversale présente une écorce épaisse et brune avec le bois brun jaune. Les deux sortes sont très amères et communiquent à l'eau une couleur jaune.

La drogue de l'Assam est récoltée dans les collines de Mishmi pendant la saison sèche, de novembre à Mars, et amenée à Sadiza. Elle est envoyée à Calcutta et de là exportée en Chine. La racine est vendue dans des paniers contenant une once de drogue.

Un des plus grands marchands de Calcutta prétend que la racine du Coptis d'Assam est considérée comme ayant grande valeur en Chine et que celle de Bombay a la réputation de lui être inférieure. Pour quelle raison ? cela est difficile à imaginer. Il reste à démontrer si la composition chimique des deux espèces est différente, or l'analyse des deux drogues ne diffère pratiquement pas.

③ Caractères anatomiques.

[2] Ce genre sert de trait d'union entre les Hellebores et les Isopyres, tout en se rapprochant plus de ces derniers.

La racine montre une épidermoïdale grande à parois épaissies, un parenchyme cortical à grosses cellules légèrement collenchymateuses. Le bois primaire forme une petite ligne centrale enfoncée au milieu des formations ligneuses secondaires, composées de fibres et de grands vaisseaux qui s'étendent de part et d'autre en constituant une masse centrale carrée excavée aux deux extrémités pour recevoir les deux groupes libériens diamétralement opposés.

Le rhizome présente un épiderme à petites cellules bombant en dehors - L'endoderme et le périicycle sont mous - le liber est mou et annulaire - le bois, en anneau continu, est visiblement formé par la fusion latérale d'une douzaine de faisceaux; il renferme des fibres.

Dans la tige, l'endoderme est légèrement épaissi sur le contour interne de ses cellules - les faisceaux isolés sont unis extérieurement par un arc fibreux péricyclique qui se continue plus légèrement dans les rayons - la moelle est molle avec une lacune centrale.

La feuille a un épiderme inférieur parsemé de gros stomates et un épiderme supérieur à forte cuticule. Les nervures sont soutenues par deux arcs fibreux interne et externe - Le mésophylle offre une assise de cellules en palissade lâches, courtes, peu caractérisées.

④ Etude chimique -

1° Coptis trifolia

La première étude du Coptis trifolia date de 1873; Gross [32] a fait l'analyse de la plante et a trouvé: une résine, une huile fixe, une matière colorante, une matière ligneuse, un sucre, des cendres, de la silice - et il signale la présence de deux alcaloïdes: la berberine et pour le deuxième il propose le nom de coptine. Il n'y aurait ni tannin ni acide gallique.

D'après Schultz [33] la berberine n'a pu être que partiellement séparée par les procédés alors employés. Il y en a une quantité équivalente à 0,8% de sulfate. La quantité du second alcaloïde est très petite 0,012%.

[32] E. Z. Gross "Analysis of Coptis trifolia, Salisb",
Amer. Journ. of Pharm., 1873, 45, p. 193

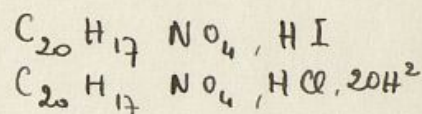
[33] J. S. Schultz "The alkaloids of Coptis trifolia"
Amer. Journ. of Pharm., 1884, 56, p. 261

2° Coptis Teeta

En 1912, Hooper [34] donne la composition de deux échantillons d'Assam et de Bombay

	<u>Assam</u>	<u>Bombay</u>
Humidité	8.9	7.7
Cendres	3.1	3.3
Extrait alcoolique	17.95	17.30
Résine	1.5	2.7
Berberine (Iodhyd.)	7.63	7.17
Berberine (Chlor.)	8.6	8.3

et les formules des deux alcaloïdes :



3° Coptis Japonica

Kitasato [34] a isolé en 1926 un nouvel alcaloïde la coptisine et en 1927 un second, qu'on peut appeler : worenine -

La drogue est pulvérisée, épuisée par de l'alcool à 50°. - Puis on évapore sous pression réduite et additionne de SO_4H^2 ou NO_3H dilués - On obtient les sels très peu solubles sous forme d'un précipité qui est recueilli et traité par l'alcool chaud et par l'eau qui enlève les impuretés. Le sel de coptisine est tout à fait insoluble. La liq. qui filtre est additionnée d'acide, elle donne un précipité jaune qui est composé d'un sel de berberine et d'un sel du nouvel alcaloïde - le mélange est traité par le zinc et l'acide sulfurique - Il y a réduction par l'hydrogène naissant - Par cristallisation dans l'alcool on peut obtenir à partir du produit de réduction, deux alcaloïdes :

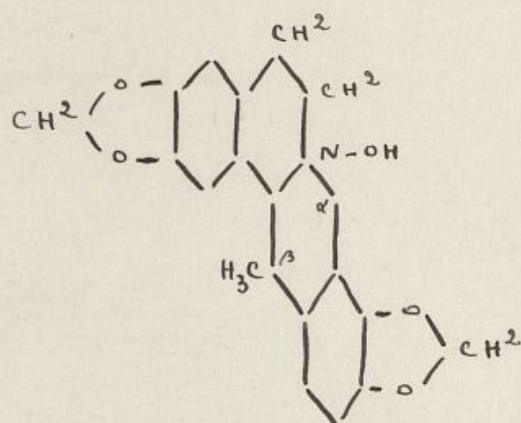
- 1- la tétrahydroberberine
- 2- la tétrahydro-base

[34] Z. Kitasato, "Ueber Worenin, ein neues Alkaloid aus Coptis japonica", Journ. Pharm. Soc. Japan, 1927, N° 542, p. 48

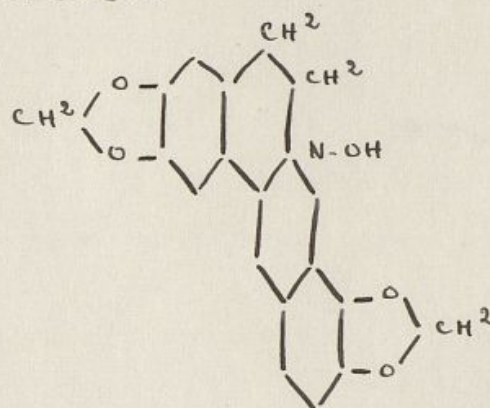
La tétrahydroworémine obtenue correspond à la formule $C_{20}H_{19}NO_4$ et renferme donc CH_2 en plus que la tétrahydrocoptisine. Il n'y a pas de méthoxyle ni de groupement $N-CH_3$ comme chez cette dernière, mais seulement un groupe dioxyméthylène.

Pour établir si la tétrahydroworémine est l' α ou β méthylcoptisine, l'auteur a traité la coptisine par la méthode de Friedhe avec le réactif de Grignard et obtenu par réduction l' α méthyltétrahydrocoptisine mais celle-ci n'est pas identique avec notre alcaloïde. On peut avec grande vraisemblance dire que la worémine est la β méthylcoptisine.

worémine :



coptisine :



⑤ Emploi.

La plante ne serait pas astringente, mais aurait seulement des propriétés toniques et amères dues à la berberine. L'extrait alcoolique serait la meilleure forme à employer, elle contiendrait toutes les propriétés actives [32].

Les indigènes l'emploient en collyre.

La racine est utilisée en teinture.

Genre Isopyrum

① Répartition géographique.

Le genre *Isopyrum* serait un terme de passage entre les genres *Nigella* et *Helleborus*. Il y a 17 espèces : presque toutes sont asiatiques, par exemple, l'*Isopyrum fumarioides* L. qui croît en Asie, principalement dans la région altaïque. C'est l'unique plante vivace du genre et l'une des rares espèces cultivées dans les jardins botaniques. Quelques espèces poussent dans l'Amérique boréale, par exemple, *Isopyrum bitematum* L., et une seule en Europe, *Isopyrum thalictroides* L. Cette dernière est assez rare en France, cependant, Mirande [35] en a découvert plusieurs stations nouvelles dans le Dauphiné et il la cultive au jardin alpin du Lautaret en terrain siliceux et calcaire.

② Caractères anatomiques.

La précocité des formations secondaires dans les rhizomes et les racines est une caractéristique du genre. Il a été trouvé des trachéïdes [36] (vaisseaux qui présentent toutes les transitions entre le type aérolié et le type scalariforme) dans les fleurs de l'*I. fumarioides*. Elles sont inexistantes dans le pétiole, elles apparaissent brusquement au niveau des faisceaux sépalaires, formant des masses ligneuses très importantes. Elles diminuent considérablement au niveau des faisceaux staminaux pour redevenir ensuite très nombreuses au niveau des faisceaux carpellaires. Les trachéïdes voisinent avec des vaisseaux ordinaires dans le bois primaire et secondaire.

[35] M. Mirande, "Sur les *Isopyrum*, genre nouveau de plantes à croc", Grenoble, 1918.

[36] Brionland, "De l'existence de trachéïdes dans les fleurs de quelques espèces de la famille des Ranunculacées - C.R. Ac. Sc., 198, p. 2197 -

Elles présentent la forme de tounelets.

[2] La racine de I. thalictrifolius se caractérise par un endoderme à tâches ovales. Suivant l'âge de la racine, on trouve des formations primaires et secondaires - Il en est de même chez I. biternatum. Tandis que I. fumarioides possède d'une part un endoderme cloisonné radialement et subérifié, et d'autre part il est impossible de trouver sa racine à l'âge primaire tant les formations secondaires sont précoces.

Le rhizome, si la plante est âgée, possède environ 5 faisceaux reliés par un cambium interfasciculaire - les éléments internes sont fortement sclérifiés.

La tige de I. thalictrifolius et de I. biternatum a des poils unicellulaires, un endoderme irrégulièrement épaissi, un péricycle épais dont la partie interne est molle, une lacune centrale. Chez I. fumarioides, les faisceaux sont reliés au péricycle par un prolongement de même nature, et il n'y a pas de lacune centrale.

La feuille n'a rien de bien caractéristique.

③ Localisation et Réactions microchimiques des alcaloïdes -

1° Isopyrum biternatum L.

En 1896, Mac Dougal, [37] a constaté microchimiquement la présence d'une substance qu'il ne qualifie pas et que sur son conseil Frankforter étudia -

Mac Dougal l'indique : dans les cellules épidermiques des tiges et des feuilles, dans l'endoderme, dans quelques cellules corticales - C'est une substance amère qui précipite en brun rouge par le réactif iodo-ioduré, en blanc par l'iodure de mercure et de potassium.

[37] Mac Dougal, "A contribution to the physiology of the roots tubers of I. biternatum" Minnesota Bot. Studies, 1896, p. 501-506

2° Isopyrum thalictroides

En 1919, Miranda [38] approfondit l'étude de cette espèce :

1. Principales réactions microchimiques :

- Avec l'iodure de potassium iodé → un précipité brun granuleux, remplissant complètement les cellules, soluble dans l'hyposulfite de sodium -
- Par action alternative de l'eau, l'alcool et le réactif iodé → masses de cristaux bruns -
- Avec l'acide picrique → un précipité de granulations jaunes -
- Avec le bichlorure de mercure, → un précipité blanc -
- Avec le chlorure d'or ou de platine → un précipité dense et jaune -
- Avec l'acide sulfurique dilué → des gouttelettes d'aspect huileux qui donnent peu à peu des cristaux grisâtres en paquets puis des cristaux de sulfate de Calcium -
- Avec l'ammoniaque → un précipité jaune clair insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool -
- Avec la potasse, ou le bichromate de potassium, ou le molybdate d'ammonium → un précipité jaune -

2. Localisation :

L'alcaloïde est contenu principalement dans les organes souterrains et en moins grande quantité dans les organes verts, aériens -

racine : partout mais principalement dans :

- l'endoderme
- le péricycle
- la moelle, autour des faisceaux ligneux
- le liber
- l'assise pilifère des racines jeunes

rhizome : partout avant l'exfoliation de l'écorce, richesse moins grande ensuite - Principalement dans :

[38] M. Miranda, " Sur les réactions microchimiques et les localisations de l'alcaloïde de l'*Isopyrum thalictroides*"

C.R. des S. de l'Ac. des Sc., 1919, 168, p. 316

l'épiderme

l'assise sous épidermique

le liber

les cellules bordants les pôles vasculaires
moelle autour des faisceaux ligneux

Tige: Dans les longues cellules épidermiques
à la pointe des faisceaux

Pétiole:
Limbe: } comme la tige

Fleur: ne semble pas en avoir

Cette plante printanière a ses organes qui disparaissent après la floraison - les organes souterrains vivaces se montrent en toute saison très riches en alcaloïdes.

30 Isopyrum fumarioides

En 1922 le même auteur [39] étudie l'espèce asiatique.

1- Réactions microchimiques

- L'iode de potassium, l'acide picrique, le bichlorure de mercure donnent les mêmes réactions que chez I. thalictroides -

- Avec le chlorure d'or → un précipité noir d'or réduit presque instantané -

- Avec l'iode de Hg et de K (Mayer) → un précipité dense granuleux jaunâtre -

- Avec l'iode de potassium et de bismuth (Dragendorff) → un précipité brun foncé -

- Réaction négative avec SO_4H^2 et NH_3 .

2- Localisation

La localisation est presque entièrement contraire à celle de I. thalictroides

racine: Des traînées irrégulières dans l'écorce et les rayons médullaires -

tige: Organe le plus riche - dans:
la moelle

[39] M. Miranda, " Sur la présence d'un alcaloïde dans l'Isopyrum fumarioides - Etude de ses réactions microchimiques et de ses localisations ", Compt. Rend. Soc. biol., 1922, 26, p. 50-52

le tissu périnéduellaire
 les cellules entourant les vaisseaux annelés et spirales
 les rayons médullaires
 le périodème des faisceaux foliaires
 l'écorce épiderme compris

Feuille

l'épiderme
 l'écorce
 l'endoderme } de la gaine

l'épiderme
 l'assise sous-épidermique } du pétiole
 pas dans le limbe

Fruits

l'épicarpe
 autour des faisceaux

Tous les *Isopyrum* contiennent aussi des glucosides à acide cyanhydrique localisés dans les feuilles.

(4) Etude chimique -

1° Plantes à acide cyanhydrique

L'*I. thalictroïdes* est une plante assez riche en contenu cyanique [38]. Un échantillon a donné, en Mars, pour 100 grammes de feuilles fraîches : 0,042 de CNH. Les fleurs en contiennent aussi une petite quantité. Dans l'*I. fumarioides*, le même auteur [40] a constaté la présence d'une substance qui, sous l'influence d'une enzyme agissant comme l'émulsine et contenue dans la plante, se décompose en donnant entre autres produits de l'acide cyanhydrique. Il opère par macération dans l'eau puis par distillation. Le distillat donne la réaction du Bleu de Prusse. Rendement : par le dosage de Fardos et Jelis, 100 g. de plantes fraîches et en pleine floraison produisent 0,243 CNH. Pour les fruits verts on obtient 0,115%. Les plantes sont d'autant plus riches que plus jeunes.

[40] M. Mirande, "Sur une nouvelle plante à CNH, l'*I. fumarioides*"
Compt. Rendus., 1917, 165, p. 717

2° Les alcaloïdes -

Hartsen [41] est le premier à avoir isolé deux alcaloïdes de I. thalictrides : l'isopyrine et la pseudisopyrine. Pour extraire ces substances [42], la racine est traitée par l'eau et filtrée - le filtrat est évaporé et additionné d' NH_3 . Le précipité consiste en un hydroxyde d'aluminium, acide tannique et la base : l'isopyrine. On sépare cette dernière dans l'éther. Après filtration et évaporation, l'alcaloïde obtenu se présente sous forme d'une poudre amorphe.

Après avoir traité les racines par l'eau on en fait un extrait alcoolique qui est condensé par évaporation et additionné d' NH_3 . On obtient un précipité qui est filtré, séché et traité à l'éther. Par évaporation de la solution étherée l'alcaloïde cristallise. Il s'agit de la pseudisopyrine. Dans les deux cas, l'étude n'a pas été poussée plus loin. Il semble possible que ces deux corps fassent partie du groupe de l'aconitine.

En 1903, Frankforter [42] étudie l'Isopyrum américain. Après extraction et épuisements successifs par du chloroforme en milieu alcalin et par des liqueurs acides, il obtient finalement un chlorhydrate d'alcaloïde. Le corps a été purifié, il est formé par des beaux cristaux blancs, solubles dans l'eau et l'alcool, mais presque insoluble dans l'éther. Au microscope, ce sont des aiguilles longues, fines, prismatiques. Le point de fusion est environ $255-257^\circ$. Le chlorhydrate donne un sel double de platine bien cristallisé, jaune brillant, insoluble dans l'eau, faiblement soluble dans l'alcool, à point de fusion égal à 238° . On peut appeler la base Isopyrine. Sa formule a été calculée d'après les résultats suivants :

[41] F.A. Hartsen, "Zwei Alkaloide in Isopyrum thalictrides"

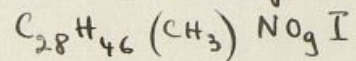
Chem. Centralbl., 1872, p. 523

[42] G.B. Frankforter "The alkaloids of Isopyrum and Isopyrine"
Journ. of Amer. Chem. Soc., 1903, 25, p. 99

	Trouvé		Calculé pour
	(1)	(2)	
Carbone	62.22	61.81	62.22
Hydrogène	8.76	8.69	8.51
Azote	2.55	2.54
			$C_{28}H_{46}NO_9$

47

L'auteur a obtenu l'isopyrine iodée et méthylée :



Genre Nigella

① Caractères extérieurs - généralités -

Les nigelles (du latin niger, noir, à cause de la couleur des graines) sont originaires de l'Europe et de l'Asie. Elles ont des feuilles à divisions multifides, très étroites. Les fleurs, solitaires, terminales, ont 5 sépales bleus ou blancs striés de bleu, plus grands que les pétales au nombre de 5 ou 8 - le fruit est une capsule. Les principales espèces sont la nigelle cultivée ou nigelle romaine, Nigella arvensis L., dite souvent lumini noir à cause des graines à odeur forte employées comme condiment sous le nom de "foiivrette" ou "doute épice", pour leurs propriétés stimulantes et apéritives. La nigelle des champs, Nigella arvensis L. croît dans les terrains calcaires - La Nigelle de Damas, Nigella Damascena L. est cultivée comme plante d'ornement.

② Caractères anatomiques -

On réunit maintenant au genre Nigella le genre Faridella. Tous deux ont des formations secondaires précoces et développées -

Les Nigelles présentent parfois [43] des fleurs monstrueuses à carpelles ouverts portant sur leurs bords des lobules correspondant aux ovules -

Les différentes espèces ont même anatomie -

[2] La racine présente la structure habituelle des Helleborées. Elle se distingue par la présence dans le pivot, d'un épiderme presque semblable à celui d'une tige - le bois primaire (bâti sur le type 2) est enfoui au milieu des formations secondaires. Les parenchymes sont très sclérifiés -

[43] G. Bonnier, "Observations sur les Renouculacées", Revue générale de bot. 1889, I -

La tige présente comme particularités: des faisceaux isolés coiffés d'arcs fibreux péricyclique - Une moelle à grandes cellules molles plus ou moins déchirée au centre -

Le pétiole [5] a une section anguleuse - les cellules épidermiques sont allongées tangentiellement - la membrane externe est très épaisse et dépourvue de poils - On trouve un peu de collenchyme à l'angle inférieure, sept faisceaux avec sclérenchyme, une lacune centrale -

La feuille se distingue par ses cellules palissadiques en forme de bras, ses stomates aux deux épidermes, ses poils en masse - le mésophylle renferme quelque fois deux assises de palissades, puis du tissu lacuneux dans lequel sont plongés de petits faisceaux sans sclérenchyme, munis d'un endoderme à grosses cellules arrondies -

③ Localisation des principes actifs -

1) La mélanthine de Greenish est un glucoside qui existerait dans les feuilles et les tiges de N. Damascena et N. sativa [1] - Dans N. sativa, d'après la réaction à l' α naphthol ou au thymol associés à l'acide sulfurique on la trouverait dans:

{ le liber de la racine
{ les cellules de l'albumen de la graine

2) D'après Vanderlinden [6] l'alcaloïde est réparti de la façon suivante =

Chez N. Damascena: Dans le cambium, le péricycle et l'endoderme de la racine -
Les feuilles, tiges, fleurs, graines n'ont pas donné de réaction d'après l'auteur - Fait curieux, l'alcaloïde a été extrait des graines par Schneider -

Chez N. sativa: Aucun alcaloïde
L'étude reprise par Mlle Croghi-Costantini confirme

la localisation dans la racine et aussi dans les graines de N. Damascena - les semences de N. sardiva contiennent aussi l'alcaloïde mais seraient moins riches.

(4) Etude chimique -

Schneider [44] est le premier à avoir étudié les graines de N. Damascena - Il épuise à trois reprises à froid les graines écrasées par la benzine - Il agite ensuite avec CH_2Cl_2 dilué au quart - Il neutralise par le carbonate de sodium et épuise au chloroforme - A la solution chloroformique il ajoute CH_2Cl_2 dilué et il sépare la liqueur acide - En alcalinisant avec de la soude il obtient un précipité qui est de la damascénine impure - Il reprend par l'alcool absolu et évapore dans le vide sulfurique - Il reste un liquide épais jaune brunâtre fluorescent et possédant une odeur pénétrante particulière - Si l'on place le liquide dans un mélange réfrigérant la damascénine cristallise en gros cristaux pouvant mesurer 5 cm de longueur et 5 mm d'épaisseur - On peut les faire recristalliser pour les purifier -

Rendement : 55g de damascénine pour 50 Kg de nigelle soit 0,1%

Les cristaux de damascénine sont jaunâtres et possèdent une fluorescence bleuâtre et une odeur narcotique - Point d'ébullition 168° - Elle est insoluble dans l'eau froide, plus dans l'eau chaude -

Elle est soluble dans

{	l'alcool, le chloroforme, le benzène,
	l'alcool méthylique, le sulfure de carbone
	l'éther de pétrole, les huiles grasses

Toutes ces solutions ont une fluorescence bleue.

L'auteur donne comme formule : $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

En 1899, Pommerehne [45] reprend cette étude - Il a obtenu

[44] A. Schneider, "Ueber das Damascenin, einen Bestandtheil der Samen von *Nigella Damascena* L." Pharm. Centralk. 1890 31 p. 173-175 - p. 191

[45] H. Pommerehne, "Ueber das Damascenin, einen Bestandtheil der Samen von *Nigella Damascena*" Arch. der Pharm. 1899, 237 p. 475

des cristaux de damascéine plus purs que ceux de Schneider, par une méthode tout à fait similaire. Ses cristaux sont presque blancs. Il a un rendement de 40 g de chlorhydrate pur pour 18 kg de graines. Il propose la même formule. Le chloroplatinate a été obtenu :

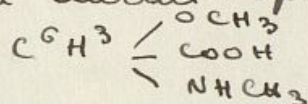
$$(C_{10}H_{15}NO_3HCl)^2PtCl_4$$

Après dosage des groupes méthoxyles, on peut écrire pour l'alcaloïde base

$$C_8H_9(OCH_3)^2NO$$

En 1900, Pommerhne [46] continuant ses travaux propose une nouvelle formule : $C_9H_{11}NO_3$ et prépare plusieurs dérivés. En chauffant la damascéine en tubes scellés avec de l'alcool méthylique et de l'iodeure de méthyle, il obtient l'iodométhylate $C_9H_{11}NO_3CH_3I, 2H_2O$ qui cristallise en faïnettes incolores et fond à 170° . Le chloroplatinate de cette base méthylée fond à $181-183^\circ$ et son chloraurate à $153-155^\circ$.

En 1904, Keller [47] a préparé le chlorhydrate de Damascéine ; le rendement est de 0,50 à 0,60%. L'auteur adopte la deuxième formule de Pommerhne. Par transposition moléculaire, la damascéine donne l'acide damascénique ou damascéine S - le poids moléculaire de la damascéine S, par cryoscopie dans la naphthaline varie entre 188 et 260; et dans le benzène elle est de 179,9 pour un poids moléculaire théorique de 181 - Keller a fait les sels de l'acide damascénique qui aurait pour formule :



En 1908, Keller [48] étend son étude aux semences des différentes espèces de Nigelle. Il n'a pas pu isoler d'autres bases que la damascéine de ces semences.

Nigella sativa, N. arvensis, N. hispanica, N. orientalis

[46] H. Pommerhne, "Ueber das Damascenin, einen Bestandteil der Samen von Nigella Damascena" Arch. der Pharm., 1900, 238, p. 531

[47] O. Keller, "Ueber das Damascenin", Arch. der Pharm., 1904, 242, p. 299-327

[48] O. Keller, "Studien über die Alkaloide der Nigella-Arten"

Arch. der Pharm., 1908, 246, p. 1-50

contiennent peu ou pas de bases, tandis que chez N. aristata on trouve des quantités appréciables - L'auteur ne tient donc compte que de N. Damascena et N. aristata du reste très voisines =

Par des traitements convenables, deux bases ont été retirées de N. aristata, sous forme de chlorhydrates -

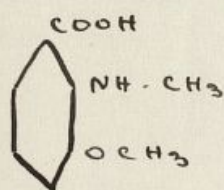
- 1) le chlorhydrate de damascéine à P.F. = 197-200°
- 2) une méthyl-damascéine $C_{10}H_{13}NO_3$ dont le chlorhydrate bien cristallisé, de formule $C_{10}H_{13}NO_3, HCl + H^2O$, a pour point de fusion 120 à 122° - la base libre constitue une huile jaunâtre qui, refroidie vers 0°, donne une masse cristalline - C'est une base secondaire car elle donne une combinaison nitrosée -

Rendement : N. Damascena donne 0,5 à 0,6% de damascéine sous forme de chlorhydrate et N. aristata 0,1% de chlorhydrate de damascéine et de méthyl-damascéine. L'auteur étudie ensuite la constitution de la damascéine, de la damascéine S, et de la méthyl-damascéine. La damascéine serait une forme bétainique correspondant à la formule :

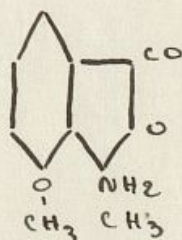
$$CH_3-NH-C^6H_3 \begin{cases} \text{COOH} \\ \text{OCH}_3 \end{cases}$$

La méthyl-damascéine serait un éther méthylique de la damascéine S - De sorte que les trois corps peuvent être représentés par les schémas suivants :

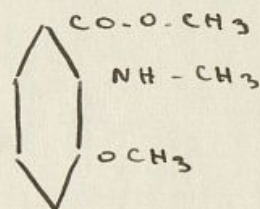
Damascéine S



Damascéine



Méthyl-damascéine



La dernière formule adoptée a été $C_{10}H_{13}NO_3$ et Ewins [49] donne une préparation de la damascéine à partir

[49] A.S. Ewins "The constitution and Synthesis of Damascéine, the Alkaloid of *Higella damascena*",
Journ. of Chem. Soc., 1912, 601, p. 544

des graines, et une synthèse.

1) Préparation à partir des graines :

Les graines sont épuisées à l'éther de pétrole - la solution éthero-pétrolique est alcalinisée par le carbonate de sodium - Les alcaloïdes précipitent - Ils sont enlevés à l'éther - Après distillation de la solution étherée il reste une masse cristalline :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{P.F.} = 24-26^{\circ} \\ \text{Rendement} = 0,32\% \text{ des graines} \\ \text{C.} = 61,6\% \\ \text{H.} = 6,7 \\ \text{N.} = 7,8 \\ \text{C}_{10} \text{H}_{13} \text{NO}_3 \\ \text{P.E.} = 270^{\circ} \end{array} \right.$$

2) Synthèse de la damascéine

Schéma :

- 1° Acide méta hydroxybenzoïque + sulfate de méthyle + KOH
→ Acide méthoxybenzoïque.
- 2° Nitration de cet acide → mélange de dérivés nitrés dont on isole l'acide 2 nitro-3 méthoxybenzoïque
- 3° Réduction de l'acide précédent → acide 2 amino-3 méthoxybenzoïque.
- 4° + ICH_3 → iodure de l'acide 2 méthylamino 3 méthoxybenzoïque
- 5° On convertit en chlorhydrate correspondant identique au chlorhydrate de l'acide damascénique
- 6° - l'acide par étherification donne un méthyl ester identique à l'alcaloïde la damascéine.

Deux nouveaux sels ont été obtenus au cours de ces recherches :

- 1° le chlorhydrate anhydre de damascéine

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{P.F.} = 155^{\circ} - \text{Cl} = 15,27\% \\ \text{Formule} = \text{C}_{10} \text{H}_{13} \text{NO}_3, \text{HCl} \\ \text{déliquescent} \\ \text{cristallise avec } 10 \text{ H}_2\text{O} \text{ et fond alors à } 121-122^{\circ} \end{array} \right.$$

- 2° le picrate de damascéine

$$\left\{ \begin{array}{l} P.F. = 158^{\circ} \\ C = 45,4\% \\ H = 3,7\% \\ C_{10}H_{13}O_3N, C_6H_3O_7N_3 \end{array} \right.$$

Notons que N. sativa, [50] [1] fauve sinon exempt d'alcaloïde contiendrait un glucoside à propriétés saponiniques : la mélanthine - Greenish l'a signalé dans toutes les parties vertes, mais non dans la racine - Il aurait pour formule $C_{20}H_{33}O_7$ et se décompose en sucre et en mélanthigénine : $C_{14}H_{23}O_2$ - Elle serait toxique. N. Damascena en contiendrait des traces.

[50] Th. Waage, "Ueber das Vorkommen saponinartiger Stoffe in Pflanzenreiche" Pharm. Centrall, 1892, 33, p. 673

Genre Aquilegia

① Généralités -

Les Ancoles sont des herbes vivaces originaires des régions tempérées de l'hémisphère boréal. Elles sont cultivées dans les jardins ombrés et frais car, comme leur nom l'indique, elles aiment l'humidité. Est-ce pour cela aussi qu'elles ont été prises par les poètes comme symbole de la tristesse?

Les principales espèces sont :

l'Ancole vulgaire ou Aquilegia vulgaris L.

l'Ancole des Alpes ou Aquilegia alpina

② Description -

L'Ancole vulgaire a une fleur régulière à cinq sépales colorés, à cinq pétales également colorés mais se prolongeant inférieurement en un long éperon creux dans lequel s'accumule un liquide sucré. Les étamines sont libres et en nombre défini, il y a cinq carpelles. Toutes les pièces florales sont verticillées.

L'Aquilegia alpina [43] peut avoir des écailles placées entre les étamines et les carpelles ce qui forme des étamines supplémentaires à filet aplati.

③ Caractères anatomiques -

L'Aquilegia vulgaris diffère extrêmement peu des autres espèces - [2]

La racine est revêtue d'une épaisse couche de suber, suivie presque immédiatement d'une zone lacuneuse irrégulière. Elle est binaire et possède des formations secondaires.

Le rhizome est recouvert d'une couche subéreuse puissante

[51] formée d'assises mieux ordonnées en files radiales que dans la tige aérienne - Par contre il n'a pas d'anneau fibreux de soutien - la moelle est vaste, avec des éléments arrondis -

La tige aérienne possède un anneau de fibres pérycycliques, qui envoie des prolongements vers les fibres du liber - l'écorce est mince et l'endoderme irrégulièrement épaissi -

Le pétiole de coupe circulaire [53] a 24 faisceaux séparés par des rayons médullaires sclérifiés - la moelle est formée de grandes cellules avec une lacune centrale -

La feuille ne présente des stomates que sur la face inférieure - les poils sont cylindriques et épaissis [3] les cellules épidermiques ont leurs parois fortement bombées au milieu et soutenues par un épaississement considérable - les faisceaux sont disposés en un cercle complet avec des rayons non sclérifiés -

(4) Recherche microchimique des principes actifs -

- Vanderlinden [1] a traité des coupes des différents organes de Aquilegia vulgaris de la façon suivante : Il les plonge pendant 5 à 6 mm dans une solution alcoolique à 5% de potasse et de soude puis pendant 1/4 heure dans une solution de 2 à 5% de sulfate ferreux, mélangée à une solution à 1% de sel ferrique -

les coupes sont ensuite passées dans une solution acide. Il n'y a pas eu formation de Bleu de Prusse -

L'acide cyanhydrique n'existerait-il qu'à une certaine époque? ou bien l'acide de Jorissen [52] se serait-il formé pendant la distillation?

- L'auteur a constaté ensuite l'absence d'alcaloïde

- La recherche des glucosides a été positive - L'oxyphosphore ou le thymol associés à l'acide sulfurique ont produit la réaction des glucosides dans le parenchyme de la

[51] J. Costantin, "Etude comparée des tiges souterraines et aériennes", Thèse Paris, 1883

[52] A. Jorissen, "Recherche sur la production de CNH dans le règne végétal", Journ. Pharm. Chim., 1885, II, p. 286

racine - Peut être s'agit il d'amigdaline - Mais ces résultats ne sont pas d'accord avec ceux d'Hébert comme nous allons le voir -

(5) Etude chimique -

En 1882, Jorissen [52] cite l'A. vulgaris dans les plantes ayant la propriété de donner une eau distillée contenant CNH - En 1891, le même auteur [53] confirme ce fait -

En 1898, Hébert [54] a constaté que la présence de cet acide avait été signalée chez un grand nombre de plantes réputées toxiques; Il a voulu vérifier si la teneur en CNH de ces plantes était suffisante pour les rendre vénéneuses -

Trois séries d'expériences furent effectuées -

- 1) Broyage des tissus de la plante dans un peu d'eau et mise à l'étuve à 85°;
- 2) Broyage des tissus, mise à l'étuve en présence d'une solution d'amygdaline vraie -
- 3) Broyage des tissus, mise à l'étuve en présence d'émulsion vraie

L'acide cyanhydrique est recherché dans les trois produits obtenus - Si la réaction est positive il y a :

- 1) Présence de glucoside et de ferment
- 2) Présence de ferment
- 3) Présence de glucoside

Les résultats pour l'Aconit sont les suivants:

Au début de la végétation, CNH y est produit par un corps analogue à l'amygdaline, dédoublable par un ferment soluble analogue à l'émulsion - Il existe en quantité dosable dans les organes verts -

Feuilles	1 mg 2	pour 100 g
Tiges	3,6	"
Boutons	10,0	"

[53] A. Jorissen et E. Haies, "la linamarine", Journ. Pharm. d'Anvers 1891, 47, p. 285

[54] A. Hébert "Recherche sur la présence de CNH chez diverses plantes", Bull. Soc. Chim., 1898, 12, p. 310


Ces substances sont absentes dans les parties souterraines. Quand les fleurs sont épanouies, on y rencontre une bien moins grande quantité de CNH : 1 mg 6 à l'état libre ou faiblement combiné.

Hébert a cherché à localiser le corps cyané dans les organes floraux, il n'en a trouvé que des traces dans les étamines et les pétales et environ 100 mg pour 100 g dans les ovaires, les seuls organes floraux pourvus de chlorophylle.

L'acide cyanhydrique n'est pas en quantité suffisante (du moins pour les espèces de nos climats) pour constituer un moyen de défense. La nocivité ne serait atteinte que par l'ingestion de plusieurs kilos.

En 1910, Keller [9] a recherché les alcaloïdes dans les fleurs, les graines et les parties herbacées, mais sans succès.

Il résulte de tout ceci que l'absence d'alcaloïde paraît certaine. Quant aux glucosides le problème reste posé.



Genre Delphinium

① Caractères extérieurs - Répartition géographique -

Les Delphinium ou Dauphinelles sont des plantes herbacées à feuilles alternes très découpées. Les fleurs sont zygomorphes et ressemblent un peu à celles de l'Aucolie. Le sépale supérieur se soude à deux pétales voisins pour se prolonger au dessous de la fleur par un éperon nectarifère. Le fruit est formé de trois follicules. Le genre compte une soixantaine d'espèces réparties dans les régions froides et tempérées de l'hémisphère boréal. Les Delphinium d'Amérique sont les moins connus. Ceux d'Asie et d'Europe ont fait l'objet de nombreuses études. En Europe, les plus connus sont : le Delphinium Consolida L. dont le nom rappelle le pouvoir réelle ou imaginaire de guérir ou améliorer les blessures ; il est appelé communément Pied d'alouette - le Delphinium Ajacis Gerten. (du latin Ajax - Ajax, fils de Télamon avait été métamorphosé en cette herbe) est la Dauphinelle des jardins, plante d'ornement - le Delphinium Staphisagria L. (du grec staphis, raisin sec et agria, sauvage) est appelé herbe aux foux pour ses propriétés insecticides.

② Caractères anatomiques -

L'étude anatomique a été commencée par Marié en 1885. Elle a été reprise et approfondie par Lénfant en 1897 [55] - Cet auteur a examiné successivement et en détail les différentes espèces, excepté les racines.

1° Delphinium Ajacis

L'axe hypocotylé est aussi épais que la racine principale avec laquelle il se confond - Il mesure 3 à 4 cm - Les feuilles sont espacées par des entre-nœuds de longueur variable - A l'aisselle de chaque feuille se trouve un bourgeon plus ou moins développé qui donnera une tige axillaire florifère - les feuilles sont polymorphes : leur limbe peu découpé à la base de la tige le devient profondément au sommet - Quant aux bractées, leur nombre diminue et leurs lobes, au nombre de 3, se réduisent bientôt à un seul -

Dans la tige, on peut voir deux catégories de faisceaux 1° foliaires, qui ne subissent aucune ramification 2° réparateurs, qui doivent se ramifier pour donner naissance aux faisceaux foliaires des feuilles prochaines - Les derniers sont les plus gros et les plus rapprochés du centre -

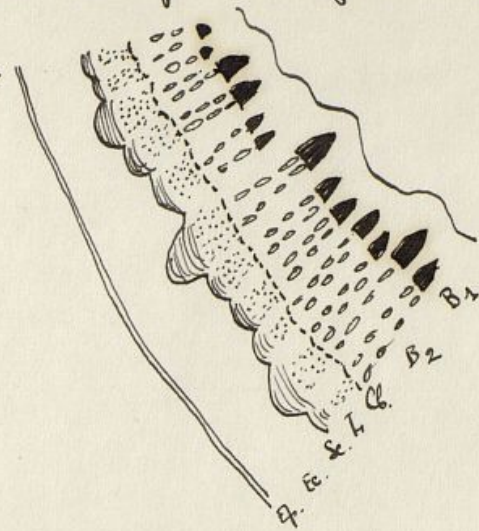
Nous donnerons une étude détaillée de cette tige qui représente assez bien la structure type des Helleborées -

Une coupe transversale pratiquée dans l'entre-nœud 2 présente : un tissu fondamental interne sans lacune centrale, du bois primaire, du bois secondaire continu, épais, formé d'un très grand nombre de fibres étroites à parois très épaisses et dures entourées d'un petit

[55] C. Lénfant "Contribution à l'anatomie des Renouculacées le genre Delphinium", Mém. de la Soc. Roy. des Sc. de Liège, 1897, XIX, mémoire n° 5

nombre de faisceaux disposés en files rayonnantes -
Le liber est accompagné
pour les faisceaux principaux
d'un petit massif de
fibres péricycliques
sclérifiées - Il n'y a pas
d'endoderme -

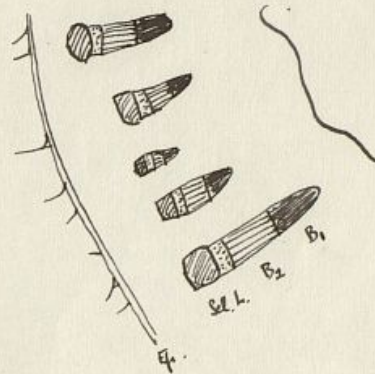
(voir figure ci-jointe [55])



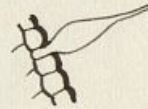
La même coupe pratiquée dans l'entre-nœud 13
présente : [voir figure et [55]]

Des faisceaux plus nombreux
et plus écartés - Une lacune
interne - Pas de fibres
sclérifiées dans le bois
secondaire - Pas de zone
cambiale en anneau mais
en arc intrafasciculaires -

Des massifs volumineux de
fibres sclérifiées - Un parenchyme extérieur qui comprend
3 assises de cellules avec chlorophylle et méats - Une
assise hypodermique très collenchymateuse - Un
épiderme avec cuticule mince -



Sur l'axe d'inflorescence, l'épiderme porte de très
nombreux poils, les uns unicellulaires, incolores, effilés,
souvent courbés, à parois si
épaisses, que leur cavité semble
oblitérée, les autres, (voir figure)
en moins grand nombre, sont beaucoup plus longs,
ventrus à leur base, avec des parois minces, et
contenant dans la partie renflée une substance
granuleuse, et un noyau, le col très effilé semble
ouvert à l'extrémité -



les feuilles de D. Ajacis se distinguent par leurs nervures qui aboutissent à une glande à eau munie de stomates - [4] Les stomates aquifères seraient isolés alors qu'ils sont groupés par 2 chez Helleborus niger On les trouve seulement sur la face inférieure des feuilles. Ils forment des pores relativement très gros et très ouverts [2].

2° Delphinium Consolida

Cette espèce offre une grande ressemblance avec D. Ajacis - le nombre de faisceaux de la tige est moins considérable - la disposition est identique mais les tissus sont plus sclérifiés : par exemple le parenchyme est formé de cellules scléreuses avec méats -

Le tissu de la feuille est plus serré que dans l'espèce précédemment étudiée -

3° Delphinium Staphisagria

La tige présente de nombreux foils ventrus, un tissu externe non sclérifié, un allongement radial des massifs de sclérenchyme, l'absence de cavité médullaire -

Dans les feuilles, on trouve les mêmes glandes à eau que chez D. Consolida et D. Ajacis -

4° Delphinium elatum

Nous sommes toujours en présence de la même structure - On remarque seulement une tendance à la subérisation dans la partie souterraine de la tige -

5° Les Racines

[2] C'est dans le D. Consolida qu'on rencontre l'état le moins éloigné du stade primaire - l'écorce persiste, en grande partie, limitée par un endoderme à éléments étirés, non cloisonnés, suivie d'un périycle à une seule assise peu épaisse - le cylindre central est très sclérifié.

A un stade plus avancé, dans le D. Ajacis par exemple, on constate la disparition presque complète de l'écorce primaire, réduite à une ou deux assises accolées à l'endoderme, le tout subérifié - les formations secondaires sont bien développées - le parenchyme libérien est très sclérifié.

Chez le D. Staphisagria, la racine est binaire aussi, et montre une mortification suivie de chute de son écorce primaire - les éléments sont plus larges que dans les espèces précédentes - Ils sont moins serrés, moins épaissis -

6° Remarques

On a trouvé des poils renflés à la base sur les jeunes carpelles de Delphinium ornatum [3] -

Delphinium Requinum posséderait de nombreux faisceaux médullaires [4]

Il faut appuyer sur le fait que les différentes espèces de Delphinium possèdent des formations secondaires extrêmement précoces [43]

③ Recherche de la falsification des graines de Delphinium Staphisagria par celles de Delphinium Consolida - [56] voir planche

Apparemment la grande différence qui existe entre les graines entières de ces deux plantes rend improbable la substitution de l'une par l'autre - leurs propriétés médicinales, et par conséquent leurs effets thérapeutiques, sont les mêmes - Ils ne peuvent donc servir à déceler la falsification d'une poudre de l'une par une poudre de l'autre. Or, cette falsification se fait à cause de la différence de prix des deux graines. A première vue, les graines sont de taille et de couleur différentes : celles de pied d'alouette sont noir-brunâtre et sont le $\frac{1}{5}$ des Staphisaigres brun-grisâtre. Les poudres ont les couleurs correspondantes. Elles sont huileuses.

Du point de vue microscopique, on distingue dans ces graines : l'endosperme et le tégument. Ce dernier est le plus important pour le diagnostic.

L'endosperme des deux espèces a des cellules grandes, aux parois minces, de forme presque circulaire mais devenant petites et angulaires vers le tégument. Il contient beaucoup de grains d'aleurone, mais pas d'amidon. Le tégument de ces deux graines est formé de trois couches que nous étudierons successivement dans les deux cas :

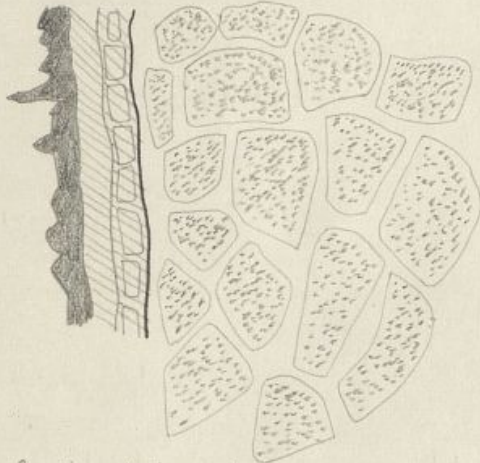
1° Pied d'alouette :

1- Couche externe : C'est la plus caractéristique car elle sert à distinguer cette graine parmi beaucoup d'autres. Sous le microscope, elle apparaît en fragment brun ou noir, chaque cellule ayant une cloison sinuée. La substance intercellulaire est blanche sur fond noir. En surface on voit comme de petites protubérances. Ce sont les éléments les plus résistants de la graine, ce sont ceux qu'on observera d'abord. Les cellules sont à peu près polygonales, toujours de même taille :

[56] C.W. Ballard, "The microscopy of larkspur and stavesacre" Proceedings A. Ph. A., 1909, 5^e L., p. 892-896

HISTOLOGIE DES GRAINES DE

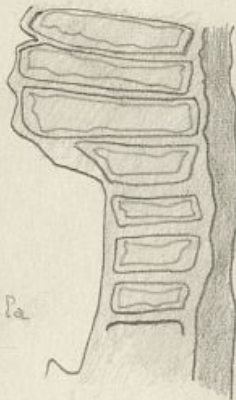
D. CONSOLIDA



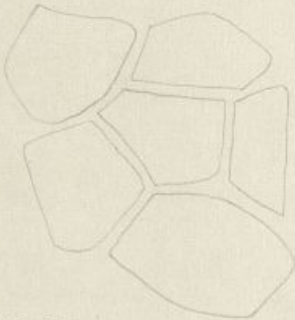
Section de la graine montrant les trois couches du tegument et les grandes cellules de l'endosperme



Cellules sinuées de la couche externe



Tissu de la couche médiane

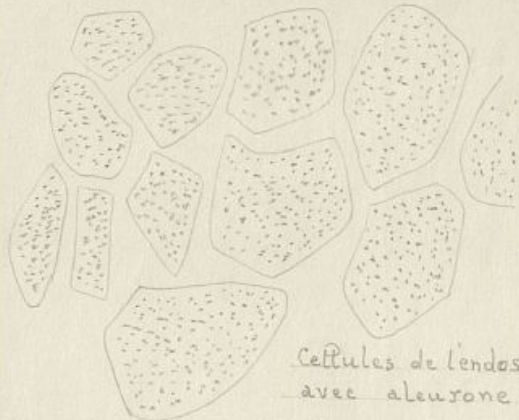


Cellules de la couche interne

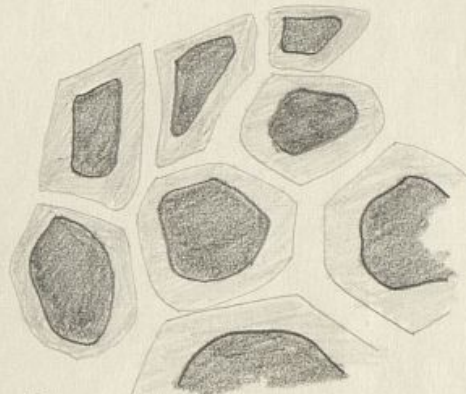
de face
de profil



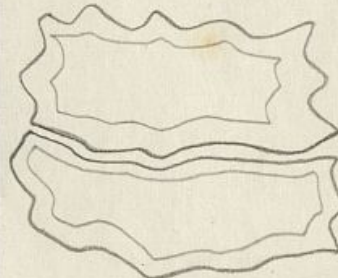
D. STAPHISAGRIA



Cellules de l'endosperme avec aleurone



Cellules à parois épaisses de la couche externe



Cellules à contours sinués de la couche médiane



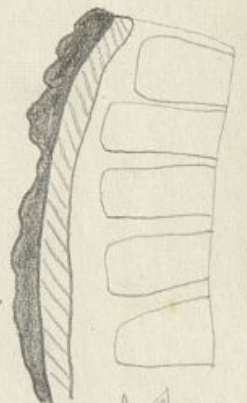
Cellules de la couche interne vues de face

face
profil



groupe de trichomes

Trachées et vaisseaux



D'après Ballard [56]

soi-même intermédiaire entre celle des cellules de la couche moyenne et celle des cellules de la couche interne.

2- Couche moyenne : Elle est formée de cellules très délicates qui disparaissent souvent et qui sont blanches, rectangulaires, plus grandes que les précédentes.

3- Couche interne : Elle sert particulièrement à la différenciation du staphisaigre - De couleur brun clair les cellules sont rectangulaires et disposées presque régulièrement - Elles sont plus grandes et plus régulières que dans le Staphisaigre.

2° Staphisaigre :

1- Couche externe - C'est la plus importante - les cellules sont plus grandes que celles des autres couches. Elles sont d'une teinte plus claire que dans le pied d'alouette et surtout les cloisons sont droites et non sinuées et très épaisses - La surface externe de ces cellules est couverte de trichomes unicellulaires.

2- Couche moyenne - Les cellules ressemblent à celles de la couche externe du pied d'alouette - Elles ont les mêmes cloisons contournées, mais elles sont blanches et un peu plus grandes.

3- Couche interne - Elle ressemble à la couche correspondante du pied d'alouette - Les cellules sont rectangulaires, brunes, à parois minces striées ; elles sont plus petites, plus noires et d'une disposition plus symétrique que celles du pied d'alouette.

(4) Localisation et Recherches microchimiques des principes actifs -

A la suite de l'étude anatomique de L'enfant, Vanderlinden [1] a recherché la présence des alcaloïdes par voie microchimique.

Dans les cellules de la plante l'alcaloïde possède les caractères suivants :

avec :	<u>D. hybridum</u>	<u>D. Staphisagria</u>	<u>D. Consolida</u>
IK iodé	précipité brun	précipité brun	précipité brun Kermes
acide picrique	précipité jaune	précipité jaune	
chlorure d'or	précipité jaune		
iodure double de potassium et mercure	précipité gris jaunâtre	précipité gris brunâtre	précipité jaune gris
Chlorure de platine	précipité faible jaune		
tannin		précipité blanc	

Delphinium Consolida serait sans doute le plus pauvre des trois en alcaloïdes.

Utilisant ces dernières réactions Gais [6] et Clautrian [57] ont étudié la répartition des principes actifs. Elle est sensiblement la même chez les diverses espèces :

Racine : Parenchyme cortical - Endoderme - Péricycle - Liber - Cambium -
Tige : Epiderme - Moelle - Liber
Pétiole : } Epiderme - Liber
Nervures : } Moelle
Fleurs : Autour des nervures des pétales et des sépales pétaloïdes - Autour du faisceau du filet de l'étamine - Autour des nervures et dans l'épiderme interne de la feuille carpellaire
graine : Uniquement dans l'albumen

On peut excepter D. Consolida qui aurait une localisation plus restreinte = quelques cellules du parenchyme de la racine, quelques cellules épidermiques des sépales et pétales, l'albumen de la graine.

[57] { G. Clautrian, "Localisation et signification des alcaloïdes dans quelques graines", Recueil Inst. bot. Evreux, 1906, 2, p. 265-280

(5) Etude chimique -

1° Delphinium Staphisagria

Lassaigne et Feneulle [58] en 1819 signalent la présence d'une substance alcaline, la delphinine, dans les semences.

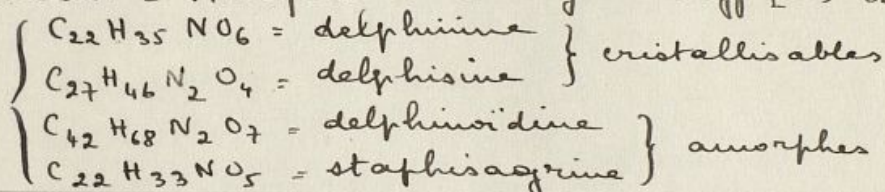
Henry [59] en 1832 extrait à nouveau cette base. La poudre obtenue est blanche pulvérulente, très âcre, et irritant le nez. Elle est soluble dans l'alcool et l'éther, et donne avec SO^4H^2 une coloration brune et NO^3H une coloration orangée qui vire au rose.

L'auteur indique comme formule $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_{3/2}$ et comme poids atomique 2.662,978.

Courbe [60] reprend l'étude de la delphinine en 1833. Il n'est pas d'accord avec Henry sur l'analyse de la base qu'il appelle delphine, mais il est possible de supposer que les deux produits étudiés par ces auteurs étaient différents.

Erdmann [61] en 1864 constate lui aussi la présence d'alcaloïdes dans les graines et il attribue à la delphinine la formule $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$.

C'est seulement en 1877 que les connaissances se précisent. Marquis et Dragendorff [62] isolent 4 alcaloïdes



[58] J.L. Lassaigne et H. Feneulle, "Lettre à M. Gay Lussac sur un nouvel alcali végétal", Ann. Chim., 1819, 11, 188 et "Analyse de la Staphisagria", ibid., 12, p. 358

[59] O. Henry, "Sur la delphine et la solanine", Sourn de Pharm., 1832, 18, p. 661-666.

[60] J.P. Courbe, "Recherches chimiques sur quelques substances quaternaires d'origine organique", Ann. Chim., 1833, 52, p. 352-386

[61] J. Erdmann "Ueber Delphinium"

Arch. der Pharm., 1864, 117, p. 43

[62] Marquis et Dragendorff, "Ueber die Alkaloïde des Delphinium Staphisagria" Arch. Exper. Pathol., 1877, 7, p. 55-80

En 1890, Kara - Stojanow retrouve les trois premiers alcaloïdes [63] mais il donne des formules différentes et il considère la staphisagrine comme un mélange de quatre alcaloïdes amorphes = Après extraction par l'alcool acidulé les liqueurs sont réunies et traitées par le bicarbonate de sodium et l'éther - On évapore l'éther -

- 1) la delphinine cristallise, les autres alcaloïdes restent dans les eaux mères - La delphinine est purifiée à l'état de tartrate - Elle cristallise dans le système rhombique - P.F. : $191^{\circ}8$ - Sur la langue elle donne des picotements et une sensation de brûlure -

Solubilité : 1 partie dans 20 de benzol
 642 d'ether de pétrole
 50 d'ether
 44,4 d'alcool absolu
 238 d'alcool à 90°
 1594 d'eau

La solution aqueuse est alcaline

Formule : $C_{62}H_{49}NO_{14}$ d'après le chloraurate et le chloroplatinate -

Avec NO^3H ou SO^4H^2 on obtient des sels qui cristallisent et qui sont difficilement solubles dans l'eau, l'alcool l'ether, très solubles dans l'eau acidulée -

- 2) la delphisine restée dans les eaux mères a pour P.F. $189^{\circ}2$ - D'après le chloraurate et le chloroplatinate la formule est $C_{62}H_{50}NO_{14}$ - Il se fait donc que ces deux premiers alcaloïdes soient des isomères -
- 3) la delphinoidine a pour P.F. 152° et pour formule $C_{50}H_{42}NO_8$

Solubilité dans	Delphisine 1 partie soluble dans	Delphinoidine 1 partie soluble dans
Ether de pétrole	665	9,43
Ether	43	40,3
Alcool 90°	104	17,8
$CHCl_3$	Très soluble	
eau	Très peu soluble	à peine soluble

[63] C. Kara - Stojanow, "Ueber die Alkaloide der Delphinium-staphisagria", Pharm. Z. f. Russl., 1890, 29, 1, p. 641 -

En 1900 nous trouvons les travaux de Ahrens [64] et de Katz [65] qui sont d'accord pour admettre que les deux bases isolées par Stojanow, bases qui ne diffèrent l'une de l'autre que par la forme cristalline et par un atome d'H, sont identiques - les cristaux en aiguilles ont en effet pu être transformés en cristaux tabulaires par simple cristallisation - Il n'existerait finalement que deux bases différentes la delphinine et la staphisagrine - Tous les autres produits ne prendraient naissance qu'à la suite de décomposition -

Katz conclut que la méthode habituelle d'extraction et le dosage des alcaloïdes sont ici inapplicables - En effet, dans ce procédé on traite les semences par l'éther pour enlever les corps gras - Mais ainsi, on enlève en même temps la delphinine, et il est ensuite difficile d'extraire l'alcaloïde par l'acide chlorhydrique ou la formation d'émulsions persistantes - On peut employer l'acide tartrique, mais si on extrait la base par l'ammoniaque et l'éther, la delphinine entraîne des matières colorantes dont on la sépare difficilement. Pour éviter cet inconvénient Katz précipite la solution tartrique par le sulfocyanate de sodium - Du filtrat presque incolore on extrait la base par l'éther et l'ammoniaque - On purifie par des cristallisations dans l'alcool -

En 1922, la delphinine est isolée à nouveau par Walz [66] qui donne pour formule $C_{34}H_{47}NO_3$ - C'est cette dernière formule qui depuis a été reconnue exacte par Keller [67] et Markwood [68] - Le dernier déclare que la

[64] F.B. Ahrens, "Staphisagrin, ein neues Alkaloid." et "Ueber Staphisagrin und Staphisagrindin", Ber. d. Chem. Ges., 1899, 32, p. 1581-1669

[65] Von Dr Katz, "Ueber die Alkaloide von Delphinium Staphisagria" Pharm. Centralbl., 1900, p. 618-619

[66] T. Walz, "Delphinin", Arch. der Pharm., 1922, 260, p. 9-26

[67] O. Keller, "Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen", Arch. Pharm., 1925, 263, p. 274-293

[68] L.N. Markwood, "Isolation of the oil and alkaloids of Stavesacre seed", Journ. Amer. Pharm. Assoc., 1927, 16, p. 920

purifié de l'alcaloïde obtenu dépend surtout du solvant employé pour l'extraction, et il utilise une méthode différente des précédentes. L'essai a montré que l'éther de pétrole seul déplace l'huile complètement, entraîne les alcaloïdes d'une façon très satisfaisante et avec un minimum d'impuretés. La graine est d'abord dépourvue de ses débris qui ne contiennent pas d'alcaloïdes. L'amande est passée au moulin puis lavée à l'éther de pétrole pour entraîner l'huile exprimée. La poudre est placée dans un percolateur et traitée à l'éther de pétrole. Le solvant est évaporé. Le résidu, une huile brune, est dissout dans deux fois son volume d'éther. Il se forme un précipité de structure cristalline insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, l'alcool, mais soluble à chaud dans l'huile du staphisaigre. Par ignition il donne une odeur de graisse et laisse un dépôt calcique formé d'un composé calcique d'un acide gras qui fond à 55-56°. C'est un acide en C¹⁷ : daturique ou margarique.

La solution étherée est traitée par $\text{SO}_4\text{H}_2 = 5\%$ qui entraîne les alcaloïdes. L'éther est évaporé. Reste l'huile aux caractères suivants :

Densité à 20°	0,891
Indice de réfraction	1,462
Indice d'acidité	92,8
- iode	80,2
- saponification	190
- acétyle	12,8
Insaponifiable	2,92%

La solution acide brune d'alcaloïdes est lavée au CCl_3 qui enlève la couleur, mais aussi un peu d'alcaloïdes. La solution acide est additionnée de soude, on obtient un précipité jaune qui est filtré, lavé, dissout dans SO_4H_2 dilué, reprécipité par NaOH , filtré, lavé à l'eau, redissout dans l'alcool. La solution alcoolique est évaporée, le résidu repris par CHCl_3 et 5 fois son volume d'éther. A la solution étherée on ajoute quelques

grammes de gel de silice pour entraîner les dernières impuretés - On filtre et évapore - Il reste des cristaux à 6 faces, incolores, à P.F. = $187;5 - 187;8$ de formule $C_{34}H_{47}NO_9$ $C = 66,52\%$ $H = 7,72\%$ $N = 2,28\%$, c'est la delphinine - Elle est dextrogyre ($18;96$ ou $18;99$ dans l'alcool absolu) Elle contient 4 groupes méthoxyles OCH_3 - Parmi ses produits de décomposition on a pu isoler l'acide benzoïque (19%) - Par méthylation on a montré qu'elle serait une base tertiaire -

Par saponification au moyen de la magnésie du groupe benzoyl on a pu préparer le chloraurate du chlorhydrate de la débenzoyl delphinine [66] - Le produit d'oxydation donne de l'acide benzoïque (21%) et de la vanilline -

2° Delphinium Consolida

a) Matière colorante des fleurs

Perkin et Wilkinson [69] ont montré que les fleurs de Delphinium ajacis contenaient comme glucosides : l'isorham-nétine et la quercétine ainsi qu'une trace d'une troisième matière colorante - Desirant étudier cette dernière, les auteurs se sont portés sur le Delphinium Consolida - [70] - L'expérience a montré que les fleurs bleues contenaient une petite quantité de matière colorante jaune dont la composition diffère de celle de Delphinium ajacis - On opère une digestion des fleurs dans de l'eau acidulée par SO_4H^2 - Il se forme un dépôt visqueux, coloré, et un précipité de SO_4Ca - le liquide chaud est décanté, traité par SO_4H^2 à nouveau, bouilli - On laisse reposer - Il apparaît un précipité résineux contenant la matière colorante - Il faut laver ce précipité à l'alcool - Les solutions évaporées

[69] A. G. Perkin et E. J. Wilkinson, Journ. Chem. Soc., 1898, 73, p. 267

[70] "Id. colouring matter from the flowers of Delphinium Consolida"
Journ. Chem. Soc., 1902, 81, p. 585

sont reprises par l'éther - Enfin ces dernières solutions éthérées sont lavées à l'eau jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'impuretés - On évapore et la matière colorante cristallise - 500g de fleurs donnent 5,13g de produit - L'analyse fournit :

$$C = 62,85 \text{ à } 63,20 \%$$

$$H = 3,14 \text{ à } 3,53 \%$$

ce qui correspond à $C_{15}H_{10}O_6$ -

Ce sont des aiguilles jaune pâle, ressemblant à la quercétine - P.F. = 276-277° - Elles sont solubles dans l'alcool bouillant et les alcalis - On en a fait : le sel monopotassique, le sulfate, le chlorhydrate, le brouhydrate et l'iodhydrate - Ce serait un des membres du groupe de la quercétine -

Le dérivé acétylé cristallise dans l'alcool méthylique en aiguilles incolores - Il commence à fondre à 116°, est complètement fluide à 120° puis se solidifie à nouveau, et le produit fond enfin à 181-182° - C'est un corps simple :

$$C = 60,64$$

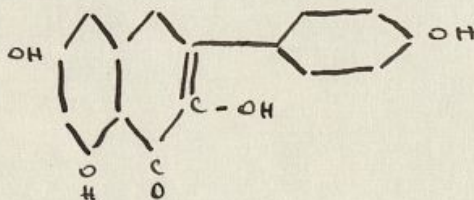
$$H = 4,17$$

$$C_{23}H_{18}O_{10} = \text{dérivé triacétylé}$$

Par fusion avec un alcali à 200-220° la ^{matière colorante} donne de la phloroglucine et un acide cristallisé fondant à 208° qui serait l'acide parahydroxybenzoïque $C_7H_6O_3$

Les réactions de cette matière colorante $C_{15}H_{10}O_6$ s'harmonisent avec celles données pour le Kampherol : mêmes points de fusion des dérivés acétylés, mêmes décompositions produites dans les mêmes cas - Ces deux produits seraient identiques -

Formule du Kampherol d'après Kostoniecki -



b) Huile et Alcaloïdes

- Historique -

En 1839, Hopkuis isole des graines une huile fixe et un alcaloïde, la "delphia"

En 1854, Wicke [71] avait isolé un acide, il en avait fait le sel d'Argent et avait cru reconnaître l'acide aconitique.

En 1888, Masing, le premier, isole un alcaloïde des fleurs et il l'appelle calatrifpine. Depuis, la présence de cet alcaloïde a été soit contestée [72] soit confirmée [73]

En 1910, Keller [72] a étudié les graines. Elles renfermeraient au moins trois alcaloïdes différents, cela n'a jamais été signalé jusqu'à cette date. Les alcaloïdes sont-ils en relation avec ceux de la staphysaigre ? Cela aurait gros intérêt car les alcaloïdes trouvés jusqu'ici dans les *Delphinium* ont une action qui les rapproche en partie de l'aconitine et en partie du curare.

Markwood a repris une première fois [73] la méthode de Keller mais à la suite de nouvelles recherches [74] il la considère comme inapplicable à cause de la grande quantité d'huile contenue dans la graine.

Il obtient les résultats suivants :

Huile % : 28.3 - 28.7 - 28.6 - 28.7

Alcaloïdes % : 1.06 - 1.01

[71] W. Wicke, "Ueber das Vorkommen der Aconitsäure in *Delphinium consolida* L.", *Ann. Chem.*, 1854, 90, p. 98

[72] O. Keller, "Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen, II Ueber neue *Delphinium*-Basen", *Arch. Pharm.*, 1910, 248, p. 463-67 - p. 468-75

[73] L. N. Markwood, "The isolation and properties of the alkaloids and oil of larkspur seed", *Journ. Amer. Pharm. Assoc.*, 1924, 13, p. 696-702

[74] L. N. Markwood, "Determination of oil and alkaloids in *Delphinium* seed", *Journ. Amer. Pharm. Assoc.*, 1931, 20, p. 454

Recherches originales sur la composition chimique du *Delphinium Consolida*

Nous avons récolté la plante entière, d'une part en pleine floraison, d'autre part en graines - Sur la première portion, nous avons étudié séparément les racines, les tiges feuillées et les fleurs, sur la deuxième portion les graines.

① Graines

98 grammes de graines débarrassées des débris de fruits, séchées et moulues, ont été dégraissées au Soxhlet, par l'éther de pétrole pendant trois heures

1) Sur la liqueur éthéro-pétrolique on fait l'essai suivant : 1^{er} de liquide est agité avec 0^{cc}5 d'une solution acide à 2%. La liqueur aqueuse donne un précipité blanc par le réactif de Bertrand. Il faut donc récupérer les alcaloïdes. Nous avons donc épuisé la liqueur éthéro-pétrolique plusieurs fois par 10^{cc} environ de SO_4H_2 à 2%. Les liqueurs acides réunies, alcalinisées par la soude, ont été à leur tour épuisées au chloroforme. Les solutions chloroformiques ont été mises de côté (liqueur A)

La liqueur débarrassée des alcaloïdes a été filtrée et laissée évaporer à l'air libre jusqu'à poids constant. Il reste une huile brun verdâtre à odeur désagréable et qui donne la réaction des stérols : un peu d'huile dissoute dans le chloroforme, additionnée de 3 gouttes SO_4H_2 et 20 gouttes d'anhydride acétique prend une coloration vert foncée (réaction de Liebermann)

Rendement : 38 g. de graines donnent 27 g,88
d'huile soit 28,4%

2) Le marc est rendu alcalin par la soude diluée, en évitant l'échauffement de la masse - Puis il est traité pendant 6 heures au Soxhlet par du chloroforme - On prélève 1^{re} de liqueur chloroformique, on l'agite avec 0^{cc}5 d'une solution acide à 2% - celle-ci donne la réaction des alcaloïdes -

La liqueur chloroformique est concentrée et réunie à la première précédemment obtenue (liqueur A) - On les épuise par SO^4H^2 à 2% - Les liqueurs acides, alcalinisées par la soude sont reprises une dernière fois par le chloroforme - La solution chloroformique d'alcaloïdes est recueillie dans un petit cristalliseur taré et évaporée à l'air libre - Elle laisse une masse brune et compacte -

Rendement : 38 g. de graines donnent 1 g,52
de substance alcaloïdique soit 1.55%

② Racines

Nous avons traité 175 g de racines par le même procédé : dégraissage à l'éther de pétrole, extraction chloroformique - Mais ici, la liqueur éthero-pétrolique épuisée par une solution acide, ne cède à cette dernière aucun alcaloïde - Elle laisse un résidu gras, solide, brun, qui donne la réaction de Liebermann.

Rendement : 175 g de racines donnent 0 g,56
de graisse soit 0.32%

La solution chloroformique laisse un dépôt d'alcaloïde, très visqueux, comme pour les graines, mais beaucoup plus faible -

Rendement : 175g de racines donnent 0,11 de substance alcaloïdique soit 0.06 %

③ Tiges feuillées

Même traitement - Mêmes résidus que dans la racine

Rendement : 395g de tiges feuillées donnent 1917 de graisse, soit : 0.30 %

Rendement : 395g de tiges feuillées donnent 0,895 de substance alcaloïdique soit : 0.23 %

④ Fleurs

Même traitement qui permet d'affirmer la présence d'alcaloïdes -

Rendement : 65g de fleurs donnent 0,624 de graisse jaune d'or soit : 0.96 %

Rendement : 65g de fleurs donnent 0,14 de substance alcaloïdique soit : 0.23 %

Résultats :

	Huile %	Alcaloïdes %
graines	28.4	1.55
racines	0.32	0.06
Tiges-feuillées	0.30	0.23
Fleurs	0.96	0.23

Réactions colorées des alcaloïdes totaux

Nous n'avons obtenu aucune coloration avec :

- l'acide sulfurique
- le réactif de Wasicky
- le réactif du sulfovanadate d'ammonium
- le réactif au sulfoséniolate d'ammonium

Seul le réactif de Froehde donne une coloration caractéristique d'abord verdâtre puis virant au gris.

Essais physiologiques de ces alcaloïdes

Nous avons injecté à des cobayes des doses croissantes d'alcaloïdes totaux en solution. Nous n'avons obtenu la mort que pour une dose de 0,20.

Conclusions

Ces quelques recherches nous permettent d'abord de confirmer les résultats donnés par H. Markkum sur les graines de Delphinium Consolida.

De plus, nous pouvons maintenant donner le pourcentage d'alcaloïdes contenus dans les différentes parties de la plante et en particulier dans les fleurs, pour lesquelles, depuis Masing, aucun résultat positif n'avait été obtenu.

Nous pouvons conclure que le Delphinium Consolida est une plante pas très riche en alcaloïdes et que ces alcaloïdes ne sont pas toxiques.

3° Delphinium Ajacis

Il a été reconnu que les graines de D. Ajacis contiennent plusieurs bases. Deux d'entre elles ont été étudiées par Keller en 1913 [75], voici le résultat de ses travaux :

- 1- L'Ajacine, $C_{15}H_{21}NO_4, H_2O$ cristallise en aiguilles P.F. = 142, 143° - ses sels sont facilement solubles mais ne cristallisent pas - les uns sont neutres les autres basiques - L'alcaloïde renferme trois groupes méthoxyles et il est vraisemblablement une base tertiaire -
- 2- L'Ajaconine, dont la formule est donnée sous toute réserve par l'auteur : $C_{17}H_{29}NO_2$, a des sels facilement solubles et difficilement cristallisables - Pas de groupes méthoxyles mais au moins un groupe oxyhydryle - Par benzoylation elle fixe deux radicaux benzoyles - Par addition d'une solution d'iode de méthyle elle donne un corps qui se comporte comme une base secondaire -

On a reconnu dans cette espèce la présence de mannite [76] D'après Klein et Werner [77], selon les races, les fleurs contiendraient beaucoup ou pas du tout de flavone : tantôt flavonol, tantôt anthocyan -

[75] G. Keller et O. Völker, "Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen, III. Basen aus D. Ajacis", Arch. der Pharm., 1913, 251, p. 207-216

[76] R. Jaratzky et C. Schaub, "Über das Vorkommen von Mannit bei Arten der Gattung Delphinium", Arch. Pharm. v. Ber. Pharm. Ges., 1933

[77] G. Klein et O. Werner, "Ein Beitrag zur Physiologie und Verbreitung der Flavone", Zeits. f. physiol. Chem., 1925, 143

4° Delphinium elatum

Cette espèce a été très peu étudiée : on a reconnu [78] la présence de glucosides dédoubleables par l'émulsine dans les feuilles - L'émulsine y existerait aussi - De nouvelles bases ont été extraites [67], l'une aurait probablement pour formule $C_{33}H_{51}NO_8$ - les cristaux fondraient à 218° - Il y aurait en plus, deux bases amorphes, dont l'une très soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther acétique, une autre soluble dans le chloroforme et l'alcool mais précipitée de ses solutions par l'éther sous forme de flocons blancs.

5° Les Delphinium orientaux

1- Le Delphinium camptocarpum [8], racine de Sereck de la Perse, paraît contenir un alcaloïde jaune, peut être de la berberine -

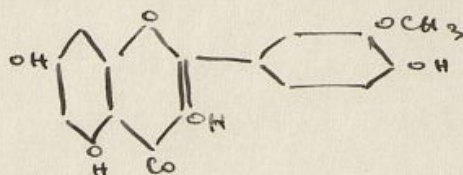
2- Le Delphinium Zatil [79] que l'on trouve en grande quantité dans l'Afghanistan et qui est beaucoup employé aux Indes pour la production d'une couleur jaune au mordantage à l'alun, a ses sommités fleuries presque dénuées de propriétés tinctoriales - On les appelle "ASBARG" -

Il existe trois matières colorantes dans la plante sous forme de glucosides -

La matière colorante $C_{16}H_{12}O_7$ forme des aiguilles jaunes brillantes, solubles dans les alcalis avec une couleur jaune - Par fusion avec un alcali elle donne de la phloroglucine et de l'acide protocatéchique - Avec l'acide iodhydrique on obtient de la quercétine avec formation d'iodure de méthyle - Par méthylation on la convertit en éther quercétine-tétraméthyle, Par acétylation en dérivé triacétylé de formule $C_{16}H_8O_7(C_2H_3O)_3$, aiguilles incolores de P.F. = 195° - C'est l'isorhamnéine, un quercétin-nous méthyléther, anciennement isolé des fleurs jaunes de

[78] O. Remeaud, "Recherche du saccharose et des glucosides dans quelques plantes de la famille des Renonculacées", C. R. de Soc. de Chim. Bio., 1906, 2^e, p. 400-402.

Heinrichus Cheri - Comme par oxydation en liqueur alcaline, celui-ci donne de l'acide vanillique, il a très probablement la constitution représentée par la formule :



Avec l'alumine comme mordant il teint en jaune plus pur que la quercétine.

L'Asberg possède seulement 35% du pouvoir colorant de cette substance.

60/ Toxicité de différentes espèces de Delphinium d'Amérique -

Le caractère toxique de certaines variétés de pieds d'alouettes que l'on trouve abondamment dans les états du Nordwest a été l'objet de plusieurs études [80]. Chesnut et Wilson étudièrent l'influence du Delphinium glaucum et du Delphinium bicolor sur les animaux qui se nourrissaient de ces plantes ou de leurs extraits. En 1900 il y eut 100 cas d'empoisonnement dont 56 furent fatals. A cause de l'habitat de ces plantes sur les montagnes, le bétail resté seul fut empoisonné. On considère D. Nelsonii, D. glaucum (ou elongatum), D. Geyeri et D. barbeyi comme les plus toxiques.

Le premier travail chimique effectué sur ces plantes date de 1903. Heyl [81] a calculé le pourcentage d'alcaloïdes contenus dans les espèces suivantes :

[79] A. G. Perkin et J. A. Pilgrim "The colouring matters of the Indian dyestuff D. Zaidi" Proc. Chem. Soc., 1897, 98 p. 55

[80] F. W. Heyl, F. E. Hepner, S. K. Loy. "Analyses of some Wyoming larkspurs", Journ. Amer. Chem. Soc., 1913, 35, p. 880-885

[81] F. W. Heyl, Sudd. Apoth.-Ztg., 1903, 43, p. 249-259

Racines de	<i>D. bicolor</i>	0.27 %
-	<i>D. Menziesii</i>	0.35
-	<i>D. Nelsonii</i>	0.72
-	<i>D. Scopolorum</i>	1.3

graines de *D. Scopolorum* 1.18

Dans le *D. Scopolorum* il a obtenu une base de formule $C_{23}H_{33}NO_7$ qui se ramollit à 179° et fond à $184-185^\circ$ mais ne donne aucune réaction caractéristique. D'après Merk, cette substance existe maintenant sur le marché sous forme d'une poudre blanche amorphe, employée comme un substitut du curare. Peut être les différents alcaloïdes de ces espèces seraient ils tous semblables?

Pammel [81] prétend que *D. glaucum* et *D. Nelsonii* sont les seuls qui contiennent suffisamment de substances pour empoisonner - Heyl a de nouveau repris ce travail et il lui a semblé d'après les résultats que *D. Geyeri* est le plus dangereux - Il a infecté à des cobayes par voie intrapéritonéale l'alcaloïde retiré des feuilles de *D. Geyeri* :

0.0564 de sulfate d'alcaloïde, infecté à un cobaye de 675g, le tue en 9 min.

0.02 d'un cobaye de 623g le tue en 35 min.

En 1923, Miller [83] a fait une étude comparée du pourcentage d'alcaloïdes contenus dans 4 espèces réputées toxiques.

	fleurs	gousse	graine	feuille	racine
<i>D. Nelsonii</i>	0.79	0.60	1.27	0.34	0.48
<i>D. glaucum</i>	0.77			0.62	1.79
<i>D. Geyeri</i>				1.15	0.93

et à divers stades de croissance :

	feuilles et tiges jeunes	à maturité
<i>D. glaucescens</i>	0.6 %	0.25
<i>D. Geyeri</i>	1.5	0.7
<i>D. subalpinum</i>	0.7	0.3

[82] Pammel, "Manual of Poisoning Plants", 467, 1911 -


[83] H.R. Miller, "Alkaloidal assays of *Delphinium Andersonii*", *Trans. Amer. Pharm. Assoc.*, 1923, 12, p. 492

D. Geyeri et D. subalpinum sont des alcaloïdes d'une ressemblance frappante - Pour le premier amorphe et pour le second cristallisé - l'alcaloïde cristallisé avec l'acide aconitique donne l'alcaloïde amorphe beaucoup plus toxique.

⑥ Physiologie -

La delphinine, la delphisine et la delphinoïdine sont très toxiques et leur mode d'action ressemble beaucoup à celui de l'aconitine -

Nous avons vu que les alcaloïdes totaux du D. consolida ne sont pas toxiques.



Genre Actaea

Nous distinguerons deux parties dans l'étude de ce genre : d'une part l'étude de l'espèce indigène, d'autre part celle de l'espèce exotique américaine.

10) *Actaea spicata*

① Caractères extérieurs et Répartition géographique.

Cette plante est connue sous divers noms vulgaires [84] Aché en épi, aché des Alpes, Christophoriana, Herbe de S^t Christophe, Herbe aux poux - Elle est indigène et vivace. La vraie tige demeure souterraine et émet des rameaux aériens - Elle fleurit en Juin-Juillet - Les fruits sont mûrs en Août-Septembre. Chaque rameau aérien porte 1, 2 ou 3 feuilles alternes, grandes - les fleurs sont petites, groupées en une petite grappe simple serrée - La fleur régulière a deux verticilles : 3 à 5 pièces blanches, puis 4 à 10 pièces petites -

L'androcé a de nombreuses étamines à filet libre à anthère basifixe introrse - L'ovaire est surmonté d'un stigmate à deux lobes épaissies, il contient deux séries verticales d'ovules - la baie est de la grosseur d'une groseille - le péricarpe charnu, à suc pourpre, est indéhiscent - la graine est en forme de demi disque à convexité externe - Elle a un double tégument, un albumen abondant amyglacé, un très petit embryon dicotylé -

C'est une plante des localités fraîches, montagneuses et boisées - On la trouve aux environs de Paris mais plus fréquemment dans le Nord et l'Est de la France.

[84]. Chaubiaquet "Etudes médicales sur les genres Arum et Actaea", p. 175-330 - Thèse, Paris, 1897

Elle n'est jamais très commune - Elle pousse en Europe septentrionale, en Europe centrale, en Sibérie, dans l'Inde -

② Caractères anatomiques -

La première étude date de 1883 et fut faite par Costantin [51]. Il comparait entre elles les deux tiges souterraine et aérienne de *A. spicata* - Puis Helle Chaubiaquet [84] approfondit nos connaissances de l'espèce -

Le rhizome présente en coupe transversale : un épiderme à paroi externe épaissie non lignifiée - un parenchyme cortical régulier à nombreux petits méats - La cavité des cellules est souvent parcourue par une expansion grêle de la paroi - Des arcs péri-cycliques fibreux non lignifiés, sont superposés au dos des faisceaux fibro-vasculaires - les faisceaux sont formés d'un massif libérien obquadrangulaire et d'une partie ligneuse allongée en coin vers le centre et terminée par un îlot de parenchyme à petits éléments - les rayons médullaires ont quelques méats - l'amidon s'accumule partout dans le rhizome -

La racine jeune est de structure primaire normale - La racine âgée, de structure secondaire, a ses vaisseaux du bois secondaire nombreux et larges et un parenchyme ligneux non lignifié - la moelle est formée de cellules à parois minces -

La tige aérienne a une écorce plus développée que celle du rhizome et contrairement à celui-ci, la moelle ne communique pas avec le parenchyme cortical - Il existe un arc fibreux péri-cyclique qui relie les faisceaux - ceux-ci sont de deux tailles : un cercle interne de grands faisceaux, un cercle externe de plus petits entourés de fibres -

Les feuilles ont une nervure médiane un peu irrégulière avec 4 faisceaux, un épiderme à parois épaissies non

lignifiées, un hypoderme collenchymateux, des arcs péricycliques fibreux au dos des faisceaux - Cette disposition en deux cercles, le grand développement des cellules mécaniques, la nature des faisceaux fermés rappellent la structure des tiges de Monocotylédones. Il résulte de l'étude anatomique du rhizome de A. spicata qu'il est possible que ce rhizome soit celui connu dans le commerce sous le nom d'Hellébore noir (voir l'étude des Hellébores)

③ Recherche microchimique des principes actifs.

D'après Vanderlinden [1] il n'y aurait aucun principe actif dans cette plante, que ce soit dans la racine, la tige, les feuilles, les fleurs ou les fruits - En effet comme nous le verrons dans l'étude chimique il n'a été trouvé que des traces d'alcaloïde et de glucoside.

④ Etude chimique.

La première étude chimique un peu sérieuse a été faite par M^{lle} Chaubiaquet qui nous donne une longue liste des principes qu'elle a extraits des différentes parties de la plante - Mais aucun de ces principes ne nous semble avoir un intérêt particulier, si ce n'est une résine extraite par l'alcool et par l'eau, et qui existerait dans une proportion de 2g. par kg.

2° *Actaea racemosa*

Cette espèce exotique a été nommée suivant les auteurs
Actaea racemosa L.

Cimicifuga racemosa Elliott-Bart.

① Caractères extérieurs, Répartition géographique.

Le *Cimicifuga racemosa* est appelé en France : Actée
en grappes d'Amérique et dans le nouveau continent,
son pays d'origine, {

Black cohosh

Black-Snake-root

[88]

Butbane

C'est une herbe vivace comme *A. spicata* - le rhizome est épais et squameux, à nombreuses racines adventives longues, plus ou moins ramifiées - Chaque rameau aérien porte deux à trois feuilles pennées, ovales, oblongues, dentées, alternes, à pétiole engainant à la base - le limbe a 2, 3, 4 folioles primaires - L'inflorescence en grappe porte des fleurs pedicelées solitaires blanc-jaunâtre - A l'aisselle on trouve une bractée réduite et 2 bractéoles latérales - la fleur a 4 ou 5 sépales inégaux, imbriqués dans le bouton, un nombre irrégulier de petits staminodes, cachés derrière les filets staminaux, courts, portés par un petit onglet bifide au sommet, des étamines nombreuses à filets libres, basifixes, à anthères arrondies à deux loges séparées, à déhiscence latérale - le gynécée est souvent réduit à un seul carpelle - la cavité unique de chaque ovaire porte, inséré sur presque toute la hauteur de sa face apicale, un placenta muni de deux rangées verticales d'ovules (10 environ) anatropes. le fruit est un follicule ovoïde, plus ou moins allongé, d'un vert pâle, déhiscant à partir du sommet - Il renferme des graines en forme de demi-disque à surface finement villose et à

odeur fétide d'où le nom de la plante : qui fait fuir les punaises (du latin cinices, punaises et fugare, fuir)

Certains auteurs séparent ce genre, sous le nom de *Cimicifuga* plutôt que *Actaea*, à cause de la forme des staminodes, de la déhiscence du fruit sec et des graines villeses.

La plante est indigène au Canada, aux Etats Unis, jusqu'à la Floride, surtout en Caroline et Géorgie - Elle pousse dans les forêts -

② Caractères anatomiques -

[14]
Le rhizome se présente sous forme de fragments bruns, foncés, irréguliers, courts et noueux - Il porte à sa face supérieure des restes de rameaux et à sa face inférieure des débris de racines - La cassure est fibreuse - En section transversale, on distingue à l'œil nu : une zone subéreuse peu épaisse, une zone ligneuse très visible, blanchâtre, tranchant sur le parenchyme brunâtre - La zone médullaire assez réduite est de teinte brunâtre pâle -

Au microscope : le parenchyme cortical est exfolié à la périphérie, avec une assise protectrice à larges éléments dont la paroi externe est saillante, épaissie, non lignifiée - Les cellules ont des parois ondulées, des méats irréguliers - Les minces cloisons sont rompues à l'intérieur des cellules - Au dos de chaque faisceau, un arc péricyclique est mi-partie scléreux, mi-partie en collenchyme angulaire - le liber mon a ses éléments petits en files radiales - le bois est formé de vaisseaux larges, lignifiés, disposés radialement et de parenchyme à éléments réguliers lignifiés - Les rayons médullaires ont leurs éléments inégaux -

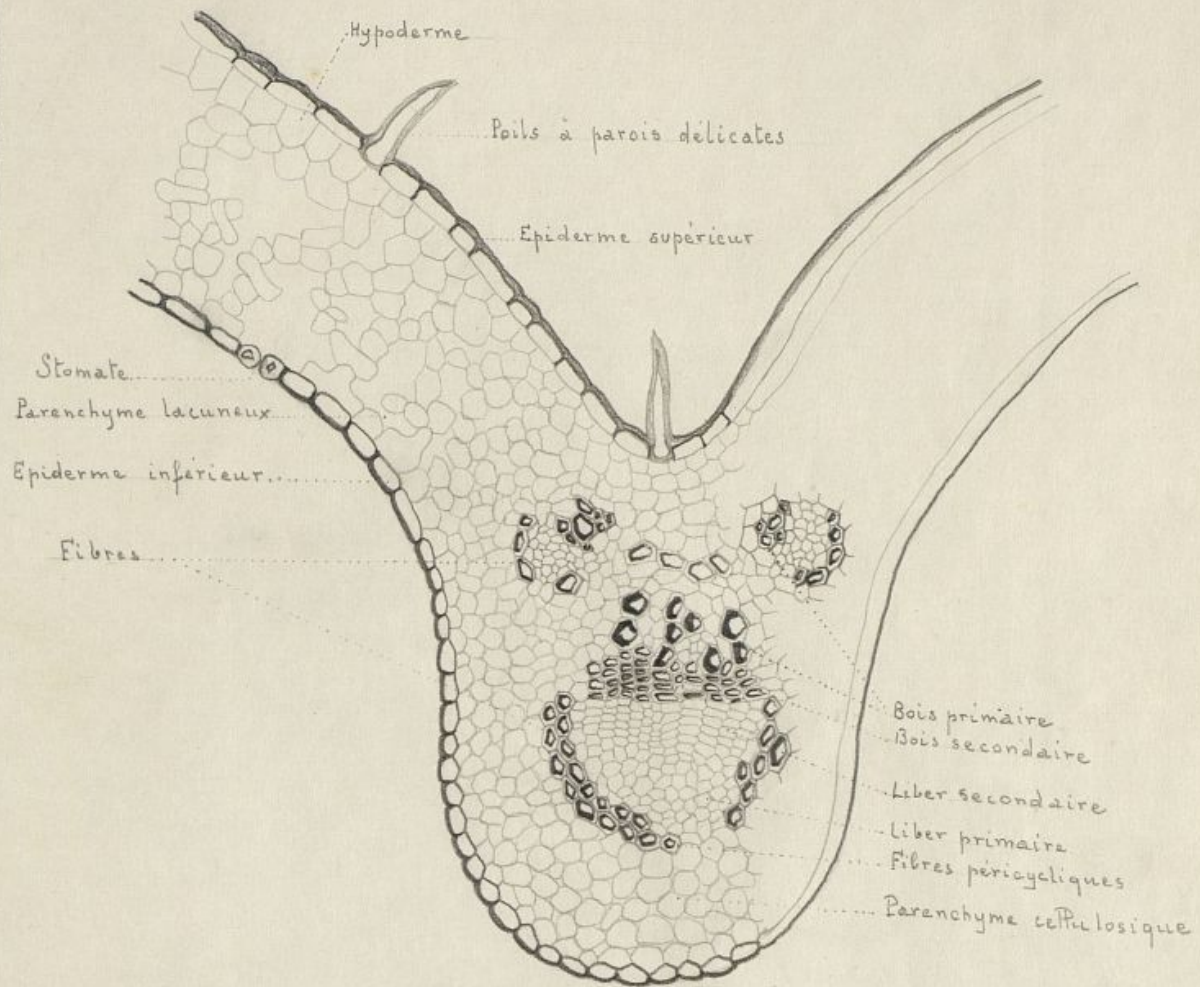
Les racines adventives de diamètre de 2 mm ont une écorce très épaisse, un cylindre ligneux à apparence

d'une croix de Malte. Au microscope on distingue, plus particulièrement un endoderme bien différencié à paroi légèrement lignifiée, des rayons médullaires cunéiformes, des faisceaux qui se réunissent au centre par leur pointe.

Le parenchyme corticale du rhizome et de la racine possède une énorme quantité de grains d'amidon, isolés ou groupés par 3, 4, au hile punctiforme ou linéaire, peu apparent.

Le pétiole montre une disposition compliquée et irrégulière des faisceaux [3]

La tige [2] présente un petit épiderme à forte cuticule dentée, un endoderme amylofère - les faisceaux sont de trois grandeurs, enfoncés à des profondeurs un peu différentes - le périycle est constitué par des bandes de sclérenchyme court, qui unissent entre eux les arcs fibreux fasciculaires plus ou moins développés, suivant la taille, et par suite l'enfoncement du faisceau. En dehors des faisceaux les plus volumineux, l'arc s'allonge en un pédicule qui peut se rompre en son milieu - En dedans, le périycle se continue avec les rayons sclérifiés qui passent eux-mêmes à une moelle molle, plus ou moins déchirée au centre. La feuille possède des poils à parois délicates minces [3] et des stomates sur la face inférieure seulement [4]. Il y a 3 faisceaux (voir planche) - le faisceau central est formé de liber primaire flanqué de fibres péricliques, de liber secondaire et de bois secondaire très développés, de bois primaire avec de gros vaisseaux - les deux faisceaux latéraux ont des fibres péricliques mais pas de formations secondaires.



FEUILLE DE CIMICIFUGA RACEMOSA

③ Recherche microchimique des principes actifs -

Cette espèce a été très peu étudiée à ce point de vue et on trouve seulement une note de Vanderlinden [1] disant que les tiges et les feuilles de Ciniciifuga americana et C. foetida ne contiennent ni alcaloïde ni glucoside.

④ Etude chimique -

Les résultats des études de cette drogue ont été souvent contradictoires.

En 1834 Tilghman [85], le premier essaie d'analyser la plante : il se borne à une énumération des produits trouvés :

(matière grasse - gomme - fécule - résine - tannin - cire -
matières colorantes ... etc.

En 1871 Conard [86] isole un corps cristallin jaune ou cinicifugine.

Trimble en 1878 [87] note la présence d'une substance qui donne avec le perchlorure de fer une coloration vert noirâtre, semblable à celle produite par le quercitrin. D'après lui, et contrairement à l'analyse de Tilghman il n'y aurait pas de tannin.

En 1884, Falk [88] indique comment il obtient un liquide brun sale en passant une certaine quantité de drogue à la presse hydraulique. Le liquide évaporé laisse un extrait qui, soumis à l'action de différents solvants donne une certaine substance cristallisée que l'auteur juge être un alcaloïde d'après les différentes réactions effectuées. Puis Helle Chaubiaquet [84] trouve à nouveau du tannin mais pas d'alcaloïde. Elle extrait un principe actif :

[85] J. Tilghman, "Analyse du Ciniciifuga racemosa", Sourc. Chim. Méd., 1834, p. 676

[86] E. Conard, "On a neutral crystallizable principle in black snake root", Amer. Jour. Pharm., 43, p. 151

[87] F. H. Trimble "Ciniciifuga racemosa", Amer. Jour. Pharm., 1878,

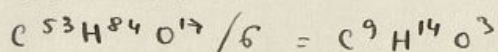
[88] H. S. Falk, "Ciniciifuga racemosa", Amer. Jour. Pharm., 1884, 50, p. 468

un corps résinoïde (35 à 40 g par kg de rhizome) qu'elle appelle corps A ou Actéine.

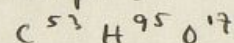
L'actéine serait identique au corps isolé par Conard et désigné sous le nom de *Cinicifugine*, mais H^{elle} Chauliagnet propose cet autre nom : actéine, parce que en Amérique on désigne sous le nom de *cinicifugine* le produit résineux impur obtenu par précipitation de la teinture alcoolique - La confusion est donc possible.

Avec l'actéine il y aurait peut-être un corps B mais qui ne serait peut-être qu'un produit d'hydrolyse.

Actéine :



Corps B :



L'actéine, corps résineux en apparence, mais cristallisable ne peut être confondu avec un saccharose - C'est un glucoside (?) très difficile à intervertir - Il n'est certainement pas identique à la berbéine -

Encore une étude tout à fait différente est celle de Finemore [89]. Il traite 40 Kgs de la drogue en poudre par percolation au Soxhlet par l'alcool chaud, et il recherche les alcaloïdes par les réactifs habituels. Ceux-ci donnent des résultats positifs mais les quantités présentes semblent très minimes et une étude plus poussée serait inutile - L'auteur trouve en outre de l'acide isofénelique et les acides salicylique, falmique, oléique, propionique, acétique -

Le dernier travail [90] a été effectué par H.M. Mercier et Balansard en 1935 - Ils ont isolé quatre fractions glucosidiques différentes :

- 1° un tanin - c'est une poudre rouge, soluble dans l'eau, peu soluble dans les solvants organiques, qui donne du glucose et du phlobaphène -

[89] H. Finemore "Chemical examination of the rhizome of *Cinicifuga racemosa*", Pharm. Journ., 1910, 31, p. 142

[90] F. Mercier et J. Balansard, C.R.S. Bio, 1935, 118, p. 166

2°) une saponine acide très soluble dans l'eau, Elle précipite par l'acétate neutre de plomb et par le sulfate d'ammonium. Elle ne précipite pas par l'eau de baryte. Elle se décompose en glucose et un produit brun résineux.

3°) une poudre jaune clair soluble dans l'eau, l'alcool éthylique et méthylique, l'acétate de méthyle. Elle ne réduit pas la liqueur de Fehling qu'après hydrolyse chlorhydrique.

4°) une fraction insoluble dans l'eau, c'est une poudre blanc jaunâtre, soluble dans les solvants organiques sauf l'éther, l'éther de pétrole, le benzène. Elle réduit la liqueur de Fehling après hydrolyse. Seule la partie insoluble est active : elle a une action cardiotoxique chez le chien. Le glucoside solubilisé dans un mélange d'alcool et de glycérine provoque la mort chez le chien chloralose, à dose intraveineuse : 0,02 à 0,03 par kg. Il existe une hypotension artérielle marquée, une diminution de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires, une brachycardie nette.

⑤ Action physiologique - Usages en médecine -

La première histoire médicale [88] de cette drogue est inconnue - Linnaeus, dans sa *Materia medica*, publiée en 1771, l'appelle *Actaea racemosa* et la classe parmi les sudorifiques et les anodins - La première mention de cette drogue en pharmacie est faite par B. Smith. Barton dans sa "Collections for an Essays towards a *Materia Medica of the United States*" - dans laquelle il dit "le *A. racemosa* ou Black Snake root est une bonne médecine - la racine est considérée comme astringent Dans une affection putride de la gorge qui sévit à Jersey il y a longtemps, une forte décoction de racines fut employée en gargarisme avec grand succès - les Indiens l'appellent "Squaw-root" et lui reconnaissent une grande valeur - Une décoction calme les démangeaisons" - La drogue est en effet d'un usage courant chez les indigènes du Canada, du Wisconsin, du Missouri, pour guérir les morsures de serpents et faciliter les accouchements -

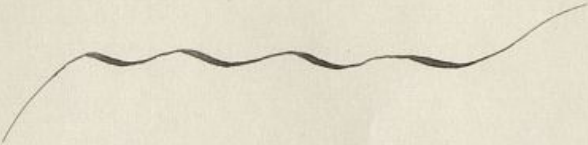
L'action physiologique a été étudiée d'une façon plus rationnelle en 1887 par R. Hutchinson [89] Il constata chez des animaux auxquels il avait injecté l'extrait fluide de la plante des effets deprimants se traduisant par une chute de la pression artérielle et par une diminution de la force et de la fréquence des battements du cœur. Il s'agissait l'on en partie d'une action directe sur le muscle du cœur et sur les ganglions intracardiaques en partie d'une paralysie des centres vaso-moteurs -

D'autres physiologistes ont identifié les propriétés du *Cimicifuga* avec celles de la digitale, mais les recherches de M^{lle} Chauviagnet semblent prouver qu'il n'y a d'autre analogie que la diurèse que provoque le *C. racemosa* et qui est en rapport avec une modification vaso-motrice légère plus étroitement

[89] R. Hutchinson, "The physiological action of *Cimicifuga racemosa* Therap. Gaz. Detroit, p. 731, 1887

limitée aux organes abdominaux, en particulier au territoire rénal - [90]

Dans l'incertitude où l'on se trouve à l'égard des principes auxquels est due l'action pharmacodynamique de la plante, on emploiera exclusivement les préparations galéniques, par exemple: la panophyse qui est une teinture extractive glycérinée, à la dose de 2 cuillères à café par jour comme modérateur dans la chorée, contre les spasmes au moment des règles, contre les douleurs des femmes enceintes, pour rendre l'accouchement plus facile et plus rapide - C'est un utile adjuvant du salicylate de sodium contre les rhumatismes - Enfin c'est le remède le plus efficace des bourdonnements d'oreille, il amène la décongestion rapide du tympan - On commence par des doses modérées (2 cuill. à café) et on augmente graduellement (jusqu'à 4 et 5 cuillères)



Genre Xanthorrhiza

Xanthorrhiza apifolia L'Hér., est une plante de l'Amérique du Nord - C'est la seule qui soit ligneuse parmi les Helleborées -

① Anatomie -

[2] La racine est recouverte d'une épaisse assise de suber. Le bois primaire est tout à fait au centre, en deux petits triangles rapprochés par leur base et enfoncés dans les vastes productions secondaires -

Dans la tige, l'endoderme est mort et les formations secondaires développées -

La feuille n'a des stomates qu'à la face inférieure et le mésophylle est homogène -

Les poils sont rétrécis à la base, ceux de la nervure de la face supérieure sont garnis de petites perles superficielles [3] -

② Composition chimique -

Perrins [92] a traité la racine concassée par l'eau bouillante. Il fait digérer et extrait aqueux dans de l'alcool bouillant jusqu'à dissolution maxima - la plus grande partie de l'alcool est distillée et on ajoute un peu d'acide nitrique dilué au résidu - Au bout d'un ou deux jours, quelques fins cristaux se forment. Après purification et recristallisation on obtient des cristaux jaunes qui donnent toutes les réactions de la berbérine - L'analyse complète de la drogue a été reprise par Jones [93]

[92] D. Perrins, "On the occurrence of Berberine in Xanthorrhiza Apifolia" Chem. News, 1862, N° 129, p. 281

[93] S.S. Jones, "Xanthorrhiza apifolia", Ann. Journ. of Pharm., 1886, 58, p. 161

Le rhizome contient :

Humidité	10.64
Cendres	1.70
Cendres solubles dans l'eau	0.90
- - - HCl	0.62
- - - éther	0.18
Résine avec traces d'alcaloïdes	1.300
Alcaloïdes	0.280
Dextrine	0.130
Glucose	0.250
Saccharose	0.990
Amidon	7.830
etc...	

③ Emploi -

La racine est jaune, elle est appelée "Yellow root" aux Etats Unis où elle est employée comme teinture -
La racine et l'écorce sont toniques et digestives -



Table des Matières

Introduction	1
Plan du mémoire	2
Historique	6
Situation des Hellebores dans la classification botanique	9
Genres Caltha	12
Trollius	18
Helleborus	20
Eranthia	33
Coptis	35
Isopyrum	41
Nigella	48
Aquilegia	55
Delphinium	59
Actaea	84
Xanthorrhiza	95
Table des Matières	97
Planches :	
Helleborus (racines)	21
Helleborus (rhizomes)	22
Delphinium (graines)	65
Cimicifuga (feuilles)	89 bis



