

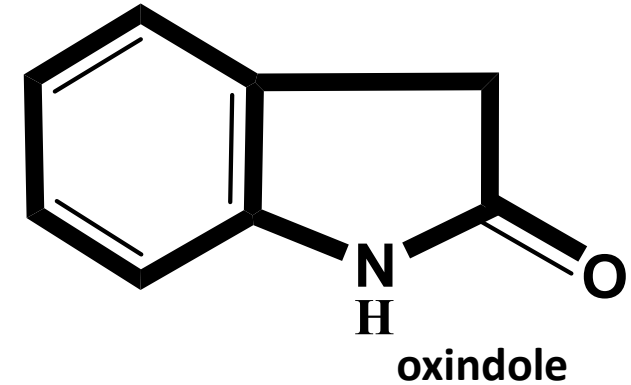
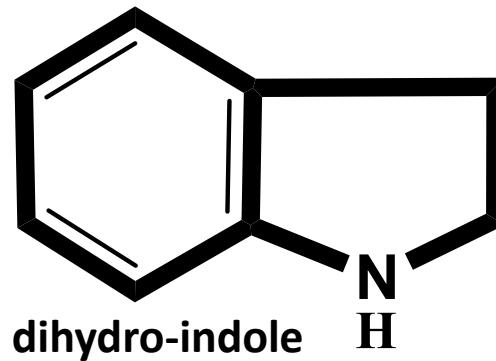
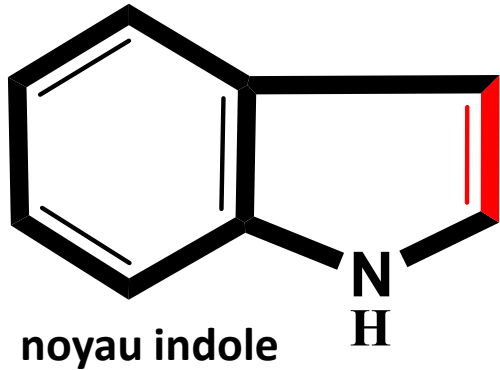
ALCALOIDES INDOLIQUES

M1P/2021

Serigne Ibra Mb DIENG
Laboratoire de Pharmacognosie

INTRODUCTION

- Composés renfermant un noyau indole ou ses dérivés
- Dérivés indole : dihydro-indole et oxindole



- Deux principales familles :
 - *Rubiaceae* (Yohimbe, Quinquinas)
 - *Apocynaceae* (*Rauwolfia*, Petite Pervenche)

INTRODUCTION

▪ Intérêt

- Hypertension artérielle (**réserpine de *Rauwolfia***)
- Leucémies (**Vinblastine** de la Pervenche de Madagascar)
- Migraine et prévention des hémorragies post-partum
(**alcaloïdes de l'ergot de seigle**)

INTRODUCTION

- Réactifs généraux des alcaloïdes
- **Caractérisation du noyau indole : Réaction de VAN URK**

Paradiméthylamino-benzaldéhyde



milieu acide

Coloration bleu-violacée

INTRODUCTION

- **Essais Biologiques** (Alcaloïdes de l'ergot de seigle)
 - Mesure de l'action ocytocique sur l'utérus de cobaye vierge
 - Mesure de l'activité vasoconstrictrice périphérique sur la crête de coq (Pharmacopée américaine).

INTRODUCTION

- Noyau indole dérive du tryptophane
- Deux classes d'alcaloïdes :

☞ *Alcaloïdes indolo-monoterpéniques*

Noyau indole + Sécologanoside → Strictosidine

Ex : Alcaloïdes des Rauwolfias, Pervenches

☞ *Alcaloïdes indolo-isoterpénique*

Noyau indole + Acide mévalonique + Methionine → Ergoline

Ex : Alcaloïdes de l'Ergot de seigle

ALCALOIDES INDOLO-MONOTERPENIQUES

I – ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Botanique

- Arbres ou des arbustes des régions tropicales humides
- Famille : *Apocynaceae*
- Binômes : *Rauwolfia vomitoria*, *R. serpentina*, *R. tetraphylla*
- Drogue : Racines



I - ALCALOÏDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie

- *R. vomitoria* : Espèce la plus riche en alcaloïdes
- Teneur en alcaloïdes indoliques : 2 à 3%
- Composé majoritaire : **Résérpine** (50% AT)
- Autres composés : Amidon, tanins, stéroïdes
- Ces alcaloïdes sont classés en 4 groupes

I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie

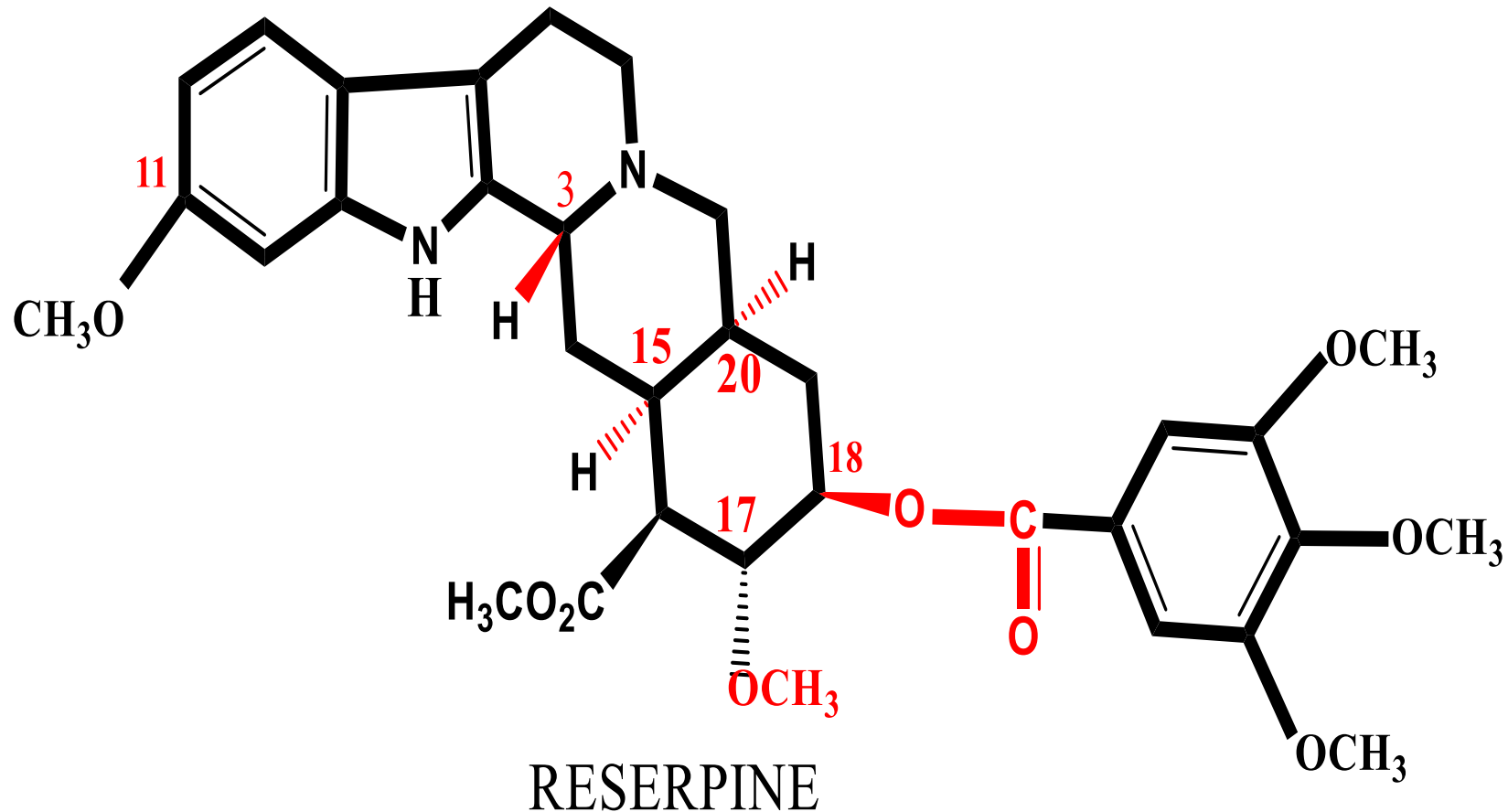
Groupe de Yohimbane

- Structure pentacyclique avec 2 atomes d'azotes
- Divisé en 2 sous groupes
 - **Sous-groupe de la réserpine** (substitué en 18)
 - **Réserpine**, base très faible (Chef de fil)
 - **Rescinnamine** et la **Déséripidine**

I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie



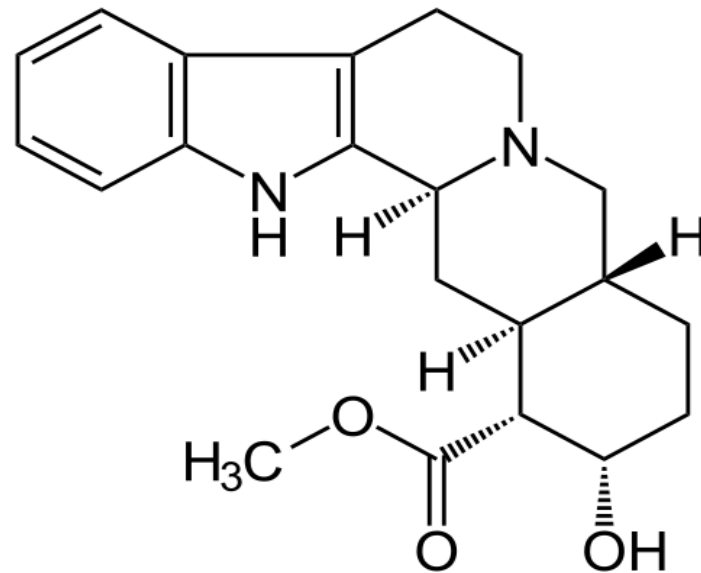
I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie

Groupe de Yohimbane

- **Sous-groupe de Yohimbine** (non substitué en 18),



Yohimbine

I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie

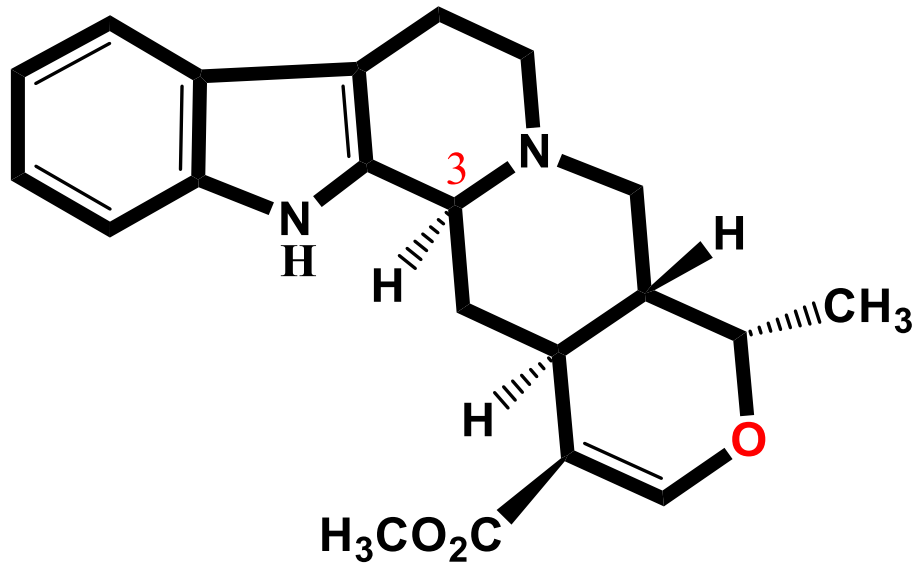
Groupe de l'hétéroyohimbane

- Le cycle E est oxygéné
- Deux composés :
 - Raubasine (bases faibles)
 - Serpentine (bases très fortes) ; cycle C est aromatique et solubles dans l'eau.

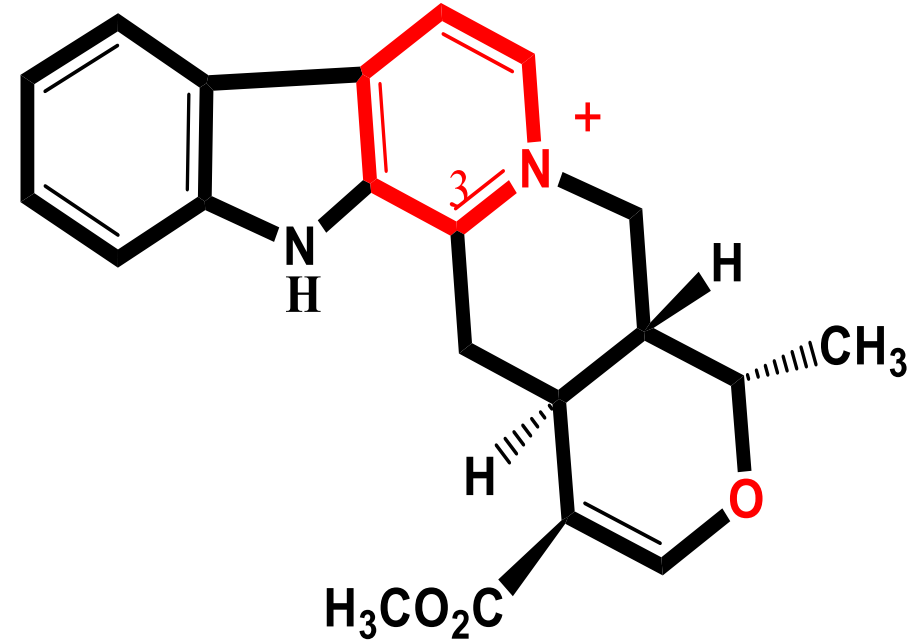
I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie



RAUBASINE



SERPENTINE

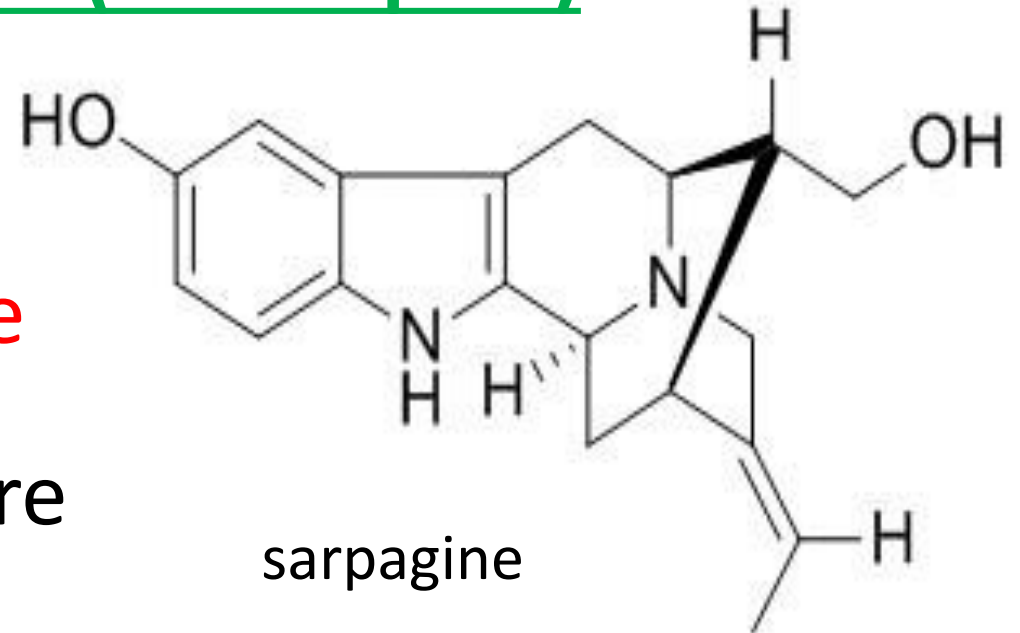
I - ALCALOÏDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie

Groupe de la Sarpagine (ou Raupine)

- Sont bases tertiaires
- Présence d'un **OH phénolique**
- et une fonction alcool primaire



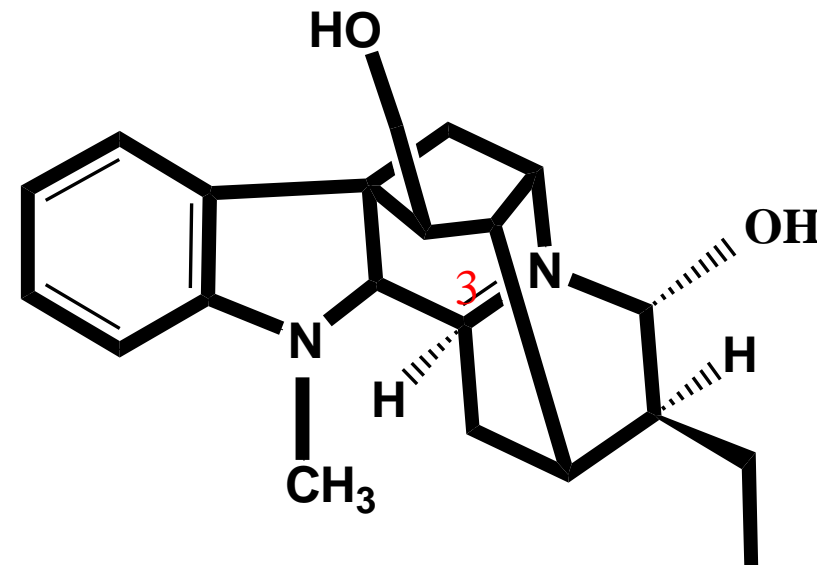
I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.1-Présentation des Rauwolfias

➤ Chimie

Groupe de l'ajmaline

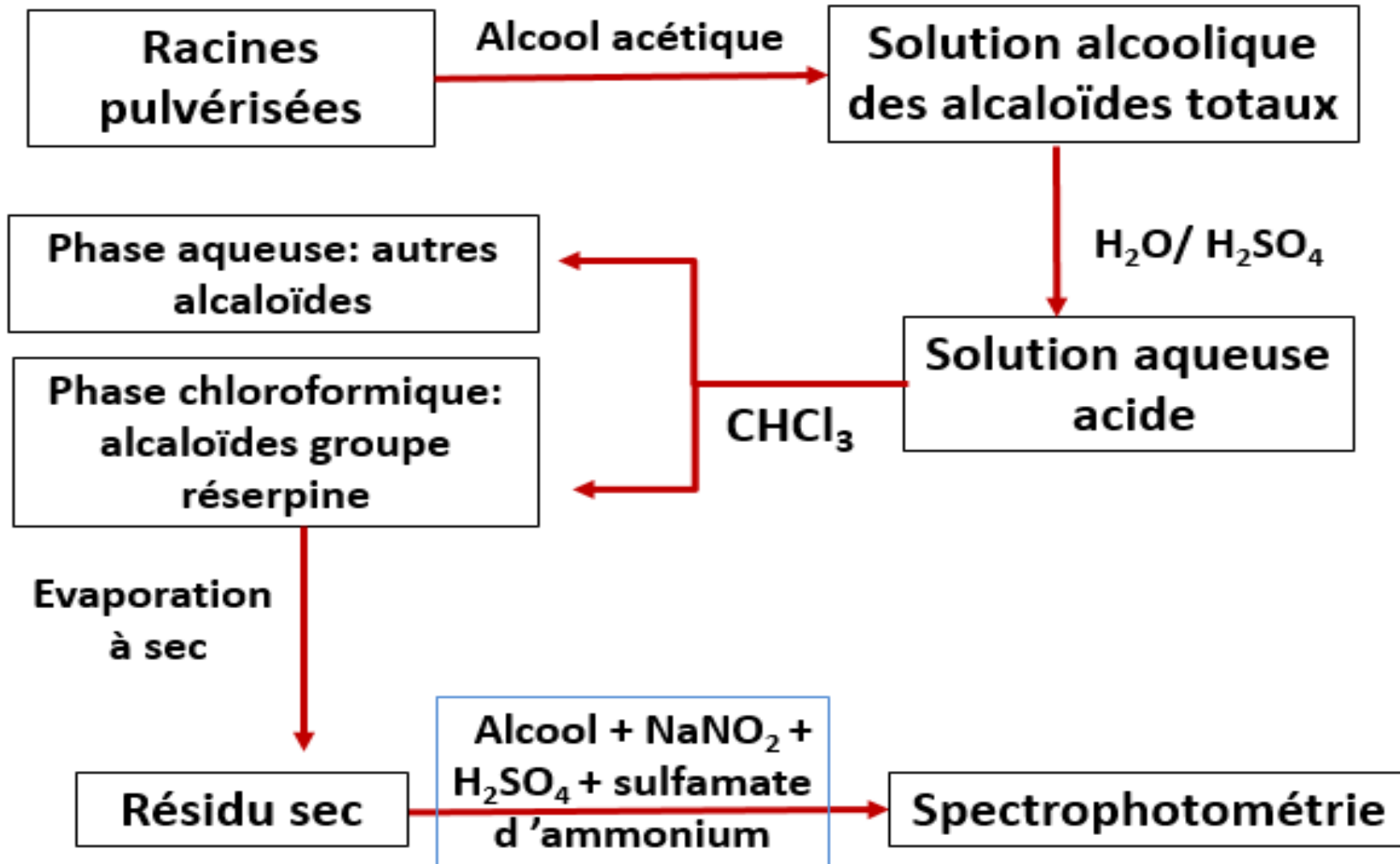
- Structure indolinique méthylée à l'azote et hydroxylée
- C'est une **base faible**



AJMALINE

I - ALCALOÏDES DES RAUWOLFIAS

I.2- Dosage des alcaloïdes du groupe de la reserpine



I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.3- Actions pharmacologiques

▪ Réserpine

- **Sur le SNC :**
 - **Action antidépressive** voisine à celle des neuroleptiques
 - Est **sédative et hypnotique** sans analgésie, ni anesthésie.
- **Sur le SNA :** **Action hypotensive** progressive et particulièrement prolongée
- **Effets secondaires :** action ulcérogène et galactorrhée

I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.3- Actions pharmacologiques

- **Yohimbine** : Effet adrénolytique, vasodilatateur périphérique (aphrodisiaque)
- **Raubasine** : Adrénolytique, vasodilatateur périphérique qui augmente le flux sanguin musculaire et cérébral.

I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.3- Actions pharmacologiques

- **Serpentine** : Hypotenseur puissant, non adrénolytique
- **Ajmaline**
 - **Anti-arythmique** majeur proche de la quinidine (voir quinquinas).
 - Son action **anti-hypertensive est faible**
 - À forte dose elle provoque un arrêt cardiaque

I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.3- Actions pharmacologiques

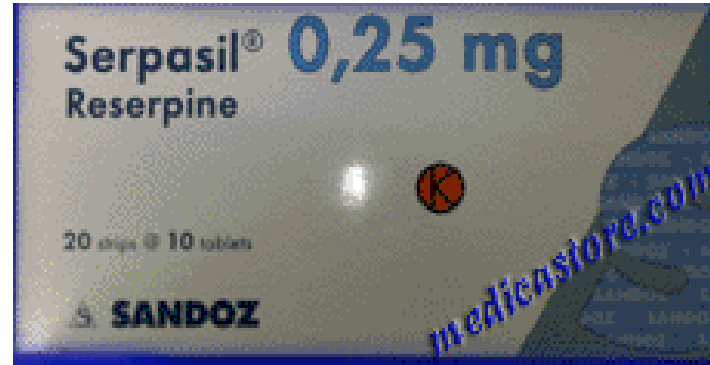
▪ Action de la drogue totale

- Propriétés sympatholytiques et antihypertensives
- **A faible dose** : baisse prolongée de la pression artérielle
- **A forte dose** : effet sédatif sur le SNC accompagné d'une dépression cardiaque et respiratoire.

I - ALCALOIDES DES RAUWOLFIAS

I.4- Emplois

- Extraction des alcaloïdes
- Formes galéniques :
 - Neuroleptique (Réserpine : SERPASIL®)
 - Antihypertenseur (Réserpine + diurétique : Tensionorme®)
 - Impuissance masculine : Yohimbine®
 - Anti-arythmique : **Ajmaline**



II-ALCALOIDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.1-Présentation de la Pervenche

➤ Botanique

- Sous-arbrisseau à tige ligneuse
- Famille : *Apocynaceae*
- Binôme : *Catharanthus Roseus*
- Drogue : Parties aériennes et Racines



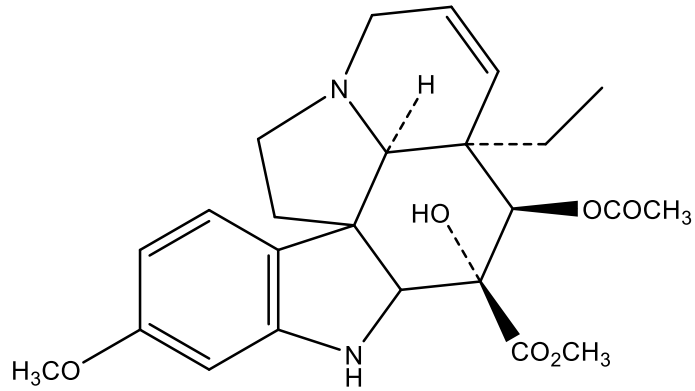
II-ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.1-Présentation de la Pervenche

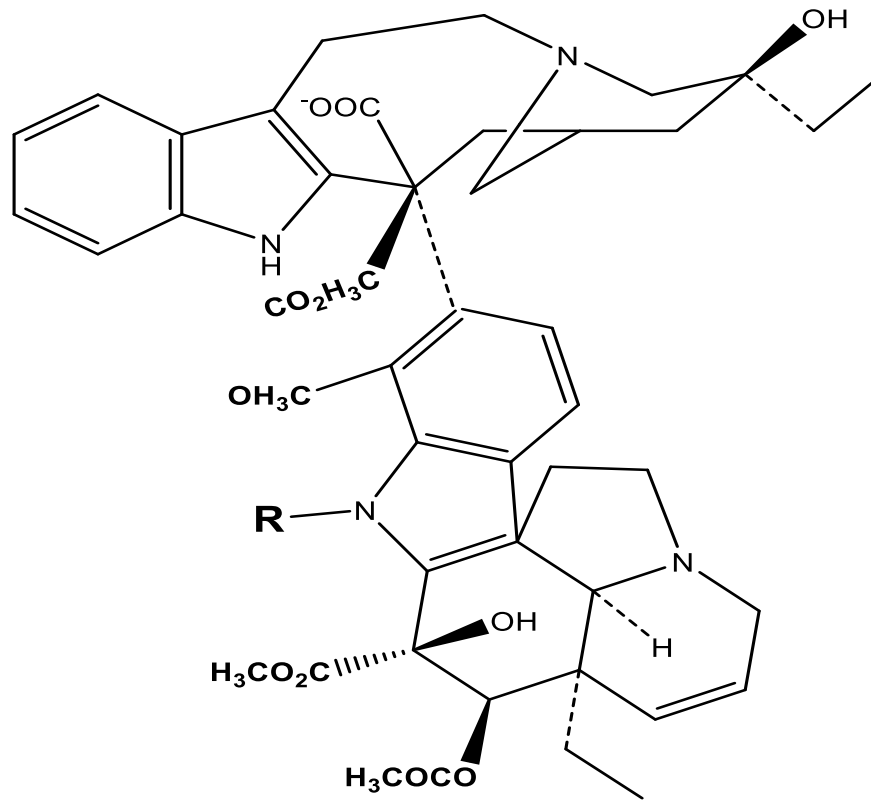
➤ Chimie

- **Parties aériennes : 0,2-1%** d'alcaloïdes indoliques et indoliniques
 - **Alcaloïdes monomères : Vindoline et Catharanthine ;** Pas d'intérêt pharmacologique
 - **Alcaloïdes dimères ou Bisindoliques (0,01% AT) :** Intérêt pharmacologique : **Vinblastine, Vincristine**

II-ALCALOIDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

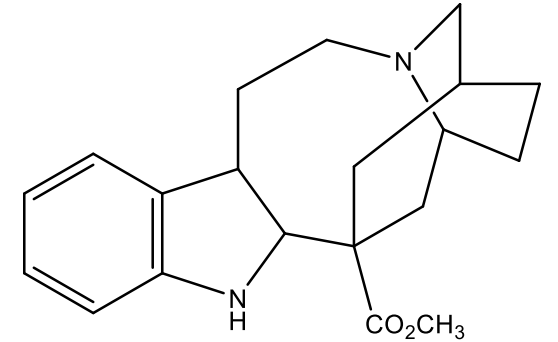


Vindoline



R = CHO : Vincristine

R = CH₃ : Vinblastine



Catharanthine

II-ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.1-Présentation de la Pervenche

➤ Chimie

- **Racines : 0,4% d'AT**
 - Alcaloïdes du type hétéroyohimbane
 - **Serpentine et Raubasine +++ (=Ajmalicine)**

II-ALCALOIDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.2- Actions Pharmacologiques

- **Vinblastine et Vincristine** sont des **antimitotiques**
- Bloquent le processus mitotique au stade de métaphase
- *In vitro*, sont des inhibiteurs de la biosynthèse des protéines et des acides nucléiques

➔ **Activité anticancéreuse**

II-ALCALOIDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.3- Toxicité

- Alcaloïdes de toxicité élevée

- **Vinblastine**

- Fortement leucopéniante
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissement, constipation
- Troubles neurologiques : auditif, vestibulaire, alopecie, respiratoire, cardiovasculaire

II-ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.3- Toxicité

- Alcaloïdes de toxicité élevée
 - **Vincristine** : plus toxique
 - Effets neurologiques centraux : crises convulsives
 - Effets neurologiques périphériques : paresthésies, myalgies
 - Effets neurovégétatifs : alopécie (+fréquente), ulcération buccale, azoospermie, constipation plus sévère

II-ALCALOIDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.4- Emplois

- Surtout pour l'extraction de Vinblastine et Vincristine
- **Vinblastine** utilisé dans le traitement des cancers
 - Maladie de Hodgkin
 - Lymphome non hodgkiniens
 - Leucémies aiguë
 - Lymphosarcomes
 - Cancers du testicule, ovaire, rein, vessie



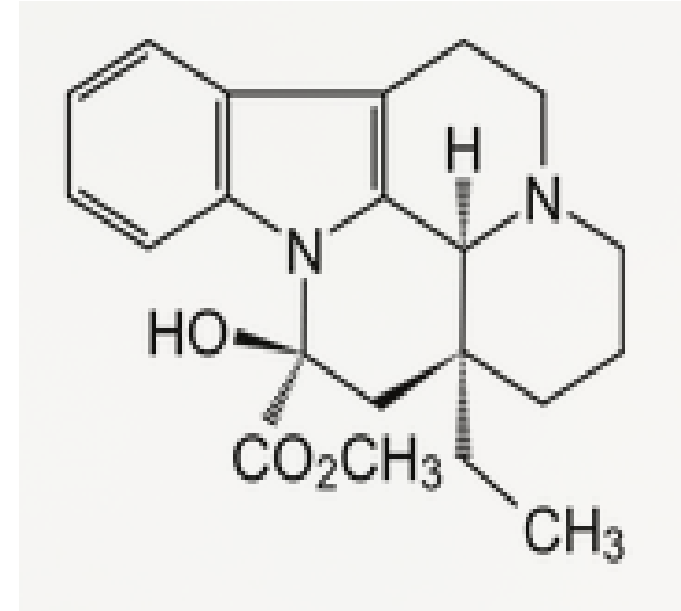
II-ALCALOIDES DE LA PERVENCHE DE MADAGASCAR

II.4- Emplois

- **Vincristine** est employé dans le traitement
 - Leucémies lymphoblastiques aiguës
 - Maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens
 - Myélome
 - Cancers du col de l'utérus, poumon

III-VINCAMINE

- Alcaloïde présent en quantité chez certains *Apocynaceae*
- Obtenue par extraction ou par hémisynthèse
- Plantes sources de Vincamine sont :
 - La **PETITE PERVENCHE** : *Vinca minor*
 - Les **VOACANGA** : *Voacanga africana* , *V. thouarsii*



III-VINCAMINE

III.1-Plantes sources

PETITE PERVENCHE

- Plante herbacée à tiges couchées
- Famille : *Apocynaceae*
- Binôme : *Vinca minor*
- Drogue : **Feuilles**
- Chimie : 0,3 à 1% AT
 - **Vincamine** (10 à 15%),
 - Vincadiformine, Vincine, Vincadine, Epivincamine

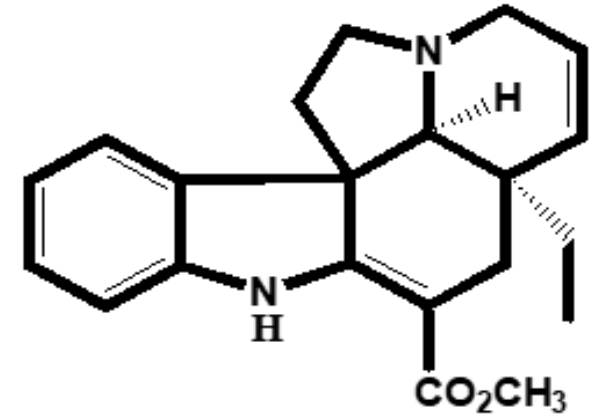


III-VINCAMINE

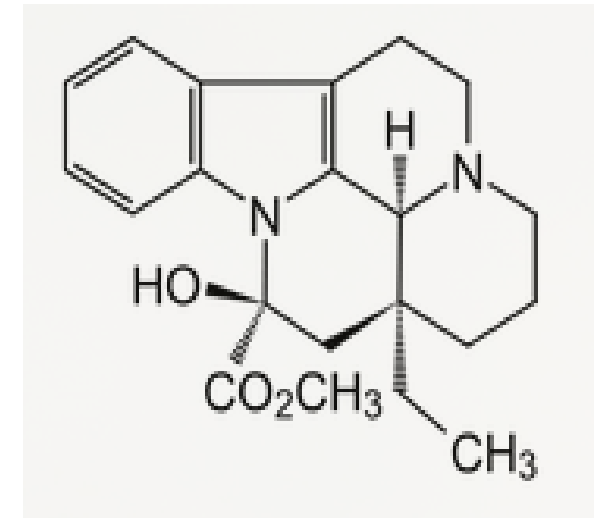
III.1-Plantes sources

LES VOACANGAS

- Plante herbacée à tiges couchées
- Famille : *Apocynaceae*
- Binôme : *Voacanga africana* , *V. thouarsii*
- Drogue : graines
- Chimie :
 - **Tabersonine** (2 à 3%)
 - Donne la vincamine par hémisynthèse



Tabersonine



III-VINCAMINE

III.2- Pharmacologie

- Est **sympatholytique, vasodilatateur périphérique**
- En particulier des oxygénateurs et vasorégulateurs cérébraux
- Augmente le débit circulatoire cérébral
- Effets indésirables : Modifications du rythme cardiaque (arythmies, bradycardie)

III-VINCAMINE

III. 3- Emplois

- Troubles psycho-comportementaux de la sénescence cérébrale
- Troubles post-commotionnels des traumatisés crâniens (troubles de la mémoire et de l'attention)



ALCALOIDES INDOLO-ISOPRENIQUES

I-PRESENTATION DE L'ERGOT DE SEIGLE

- **Ergot de Seigle** : est un champignon
- Nom latin : ***Claviceps purpurea, Ascomycetes***
- Parasite une céréale : **le seigle** (*Secale cereale, Poaceae*)
- ***Fut responsable d'intoxication collective***



I-PRESENTATION DE L'ERGOT DE SEIGLE

- *Claviceps purpurea* existe sous deux formes :
 - **Forme végétative** appelée **sphacélie** formée d'un mycélium
 - **Forme de résistance** : appelée le **sclérote** : masse allongée, arquée, pourpre noirâtre : « l'ergot de seigle » → **Drogue**



Sclérote

I-PRESENTATION DE L'ERGOT DE SEIGLE

■ Cycle évolutif du champignon

→ Cycle sexué

— Cycle asexué



I-PRESENTATION DE L'ERGOT DE SEIGLE

▪ Cycle évolutif du champignon

Il comprend 2 phases

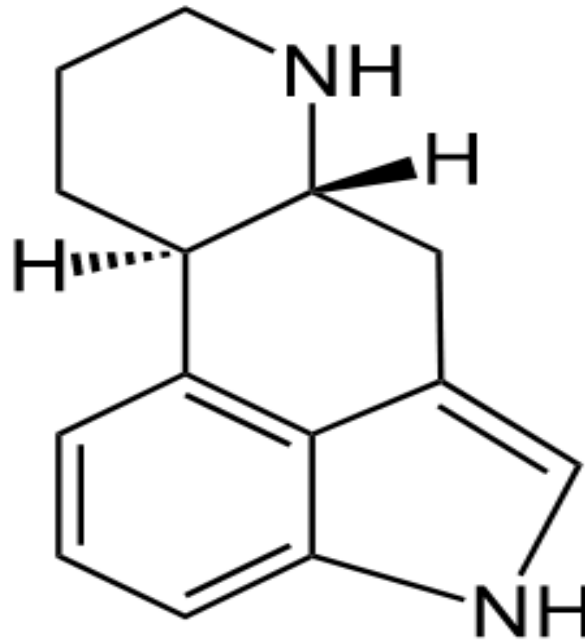
- **Phase sexuée** avec formation d'**ascospores** (organe de la reproduction sexuée)
- **Phase asexuée** produisant des **conidies** (organe de la reproduction asexuée)

II-CHIMIE DU SCLEROTE

- Glucides, acides aminés (leucine, valine, tyrosine, arginine, tryptophane)
- Lipides : 20 à 40%
- Amines : Tyramine, histamine
- Stéroïls : Ergostérol et composés apparentés
- Anthraquinones (Clavorubine, Endocrocine)

II-CHIMIE DU SCLEROTE

- Substances actives : **Alcaloïdes ergoliniques** : 0,5-1% d'AT
- Alcaloïdes dérivés du **noyau ergoline**



II-CHIMIE DU SCLEROTE

Plusieurs groupes d'alcaloïdes

- **Clavines et les sécoergolines** : pas d'intérêt thérapeutique
- **Amides simples de l'acide lysergique**
- **Ergopeptines**

II-CHIMIE DU SCLEROTE

➤ Amides simples de l'acide lysergique

- Alcaloïdes hydrosolubles

- Teneur : 20% des AT

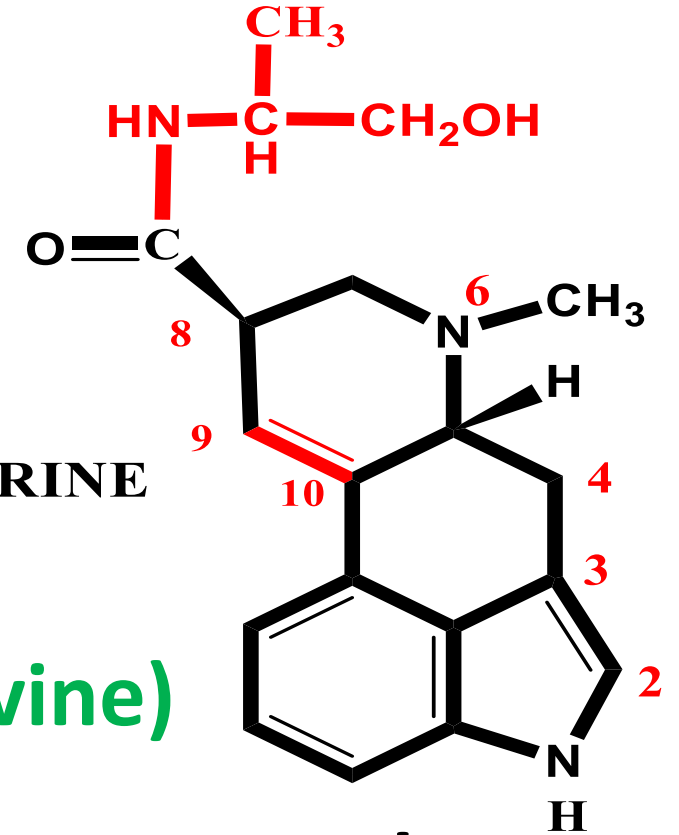
- Alcaloïde majoritaire :

- Ergométrine (=Ergobasine ou Ergonovine)

- Amide de l'acide lysergique + 2-amino-propanol

- Ergine en petite quantité (Lysergamide)

ERGOMETRINE

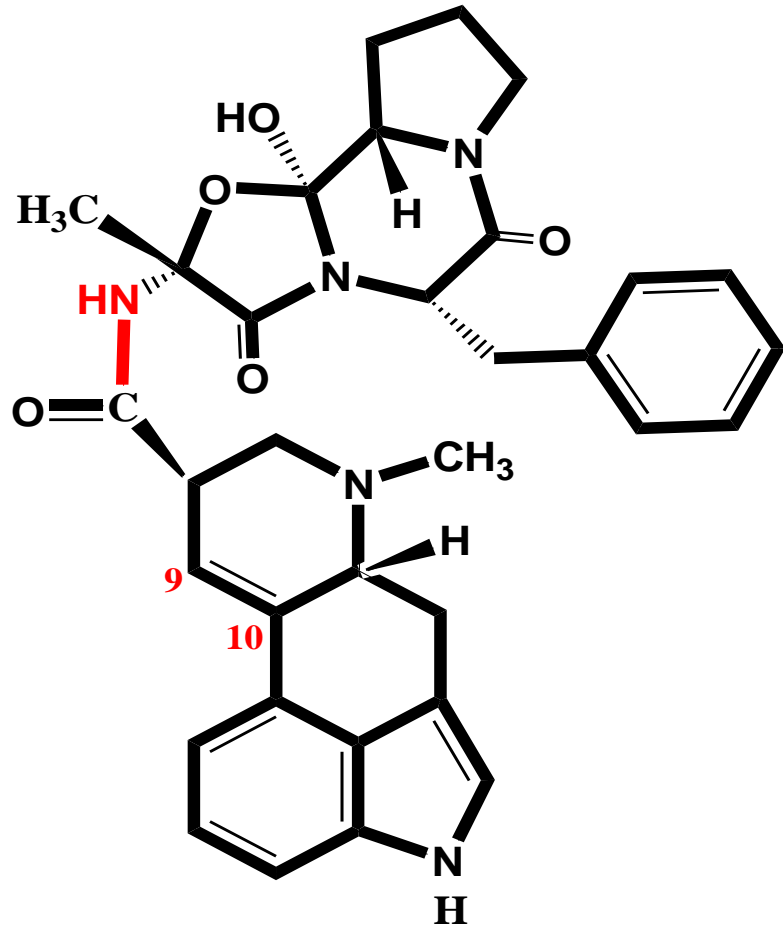


II-CHIMIE DU SCLEROTE

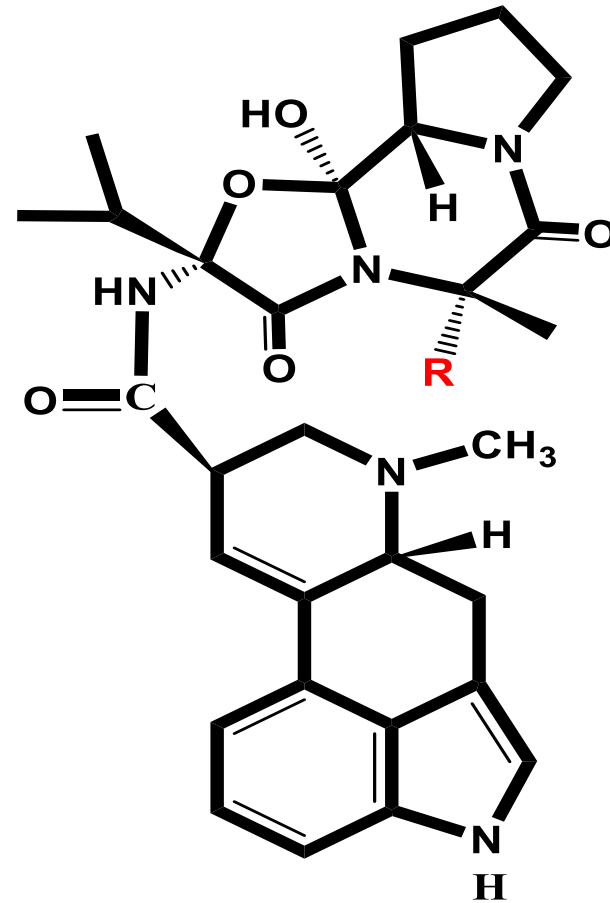
➤ Ergopeptines

- **Alcaloïdes insolubles dans l'eau**
- Teneur : **80%** des AT
- Principaux alcaloïdes d'ergopeptines :
 - **Ergotamine**
 - « **Ergotoxine** » (= Ergocornine, Ergocryptine (α et β), Ergocristine)
- **Autres** : Ergostine, Ergonine, Ergobuline : pas d'intérêt

II-CHIMIE DU SCLEROTE



ERGOTAMINE



ERGOTOXINE

R = CH₂-Ph : Ergocristine

R = CH₂CH(CH₃)₂ : α-Ergocryptine

R = CH(CH₃)CH₂CH₃ : β-Ergocryptine

R = Ergocornine

III-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES

- La toxicité de l'ergot de seigle est connue depuis le moyen âge
- L'intoxication se manifeste :
 - « Feu de Saint Antoine » ou « Feu du sacré »: brûlures d'estomac et la gangrène des extrémités
 - Convulsions ou « mal des ardents »

III-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES

- L'activité de l'ergot est complexe due à la fois
 - aux amines et aux alcaloïdes.
 - **Analogie structurale** avec les cathécolamines
(NorAdrénaline, Dopamine, Sérotonine)
- Elle se manifeste sur le **SNC**, le **SNA sympathique** (les fibres lisses)

III-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES

▪ Ergométrine

- Puissante **activité ocytocique**
- Augmentation du tonus, de la fréquence, des contractions de l'utérus
- Stimulation des récepteurs α -adrénergiques
- Hypertonie utérine → **effets anti-hémorragies**

III-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES

■ Ergotamine

- **A dose faible : Forte Vasoconstriction / Stimulation**

- récepteurs α -adrénergiques

- **récepteurs α -sérotoninergiques** (Vaisseaux crâniens)

→ **Action antimigraineuse**

- **A dose plus élevée** : Activité antagoniste (adrénolytique)

- **NB** : Ergotamine est aussi ocytocyque

III-ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES

▪ Ergotoxine

- Excitation du SNC
- Vasodilatation d'origine centrale → **Hallucination**

▪ La drogue, le sclérote

- Propriétés **ocytocique**
- **vasoconstrictrice** et **sympatholytique**

IV-EMPLOIS

- Uniquement pour l'extraction des alcaloïdes
- Hémisynthèse de nombreux dérivés
 - Méthylergométrine : METHERGIN®



IV-EMPLOIS

- **Méthysergide** : Méthylation de N indolique de la méthylergométrine : traitement de fond de la **migraine**
- **Dihydroergotamine** comme antimigraineux dans le syndrome orthostatique.
- **Dihydroergotoxine** : traitement des troubles vasculaires cérébraux: HYDERGINE

IV-EMPLOIS

- **Bromocriptine** (2-Bromo- α -ergocriptine)
 - Freine la sécrétion de prolactine
 - Pallie la déplétion de dopamine
 - Au cours de la maladie de Parkinson



IV-EMPLOIS

- **Ergotamine** : traitement de la crise de migraine en association (Migretil®)

