Département de pharmacie Batna

Laboratoire de pharmacognosie (3ème année)

LES ALCALOIDES INDOLIQUES « ERGOLINES »

PLAN

I-Généralités :

A-Structure chimique

B-Distribution des alcaloïdes dérivés de l'ergoline

C-Biogénèse

II-Ergot de seigle :

A-Introduction

B-Etude botanique

C-Composition chimique

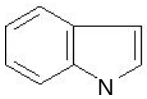
D-Extraction, caractérisation et dosage

E-Propriétés pharmacologiques

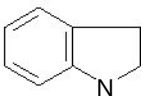
F-Emploi

I-Généralités :

A-Structure chimique :

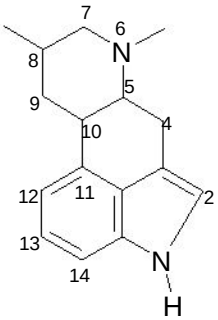


indole



dihydroindole

Tous les alcaloïdes de ce groupe sont des dérivés d'un noyau tétracyclique octahydro-indoloquinoléique, l'ergoline.



ergoline

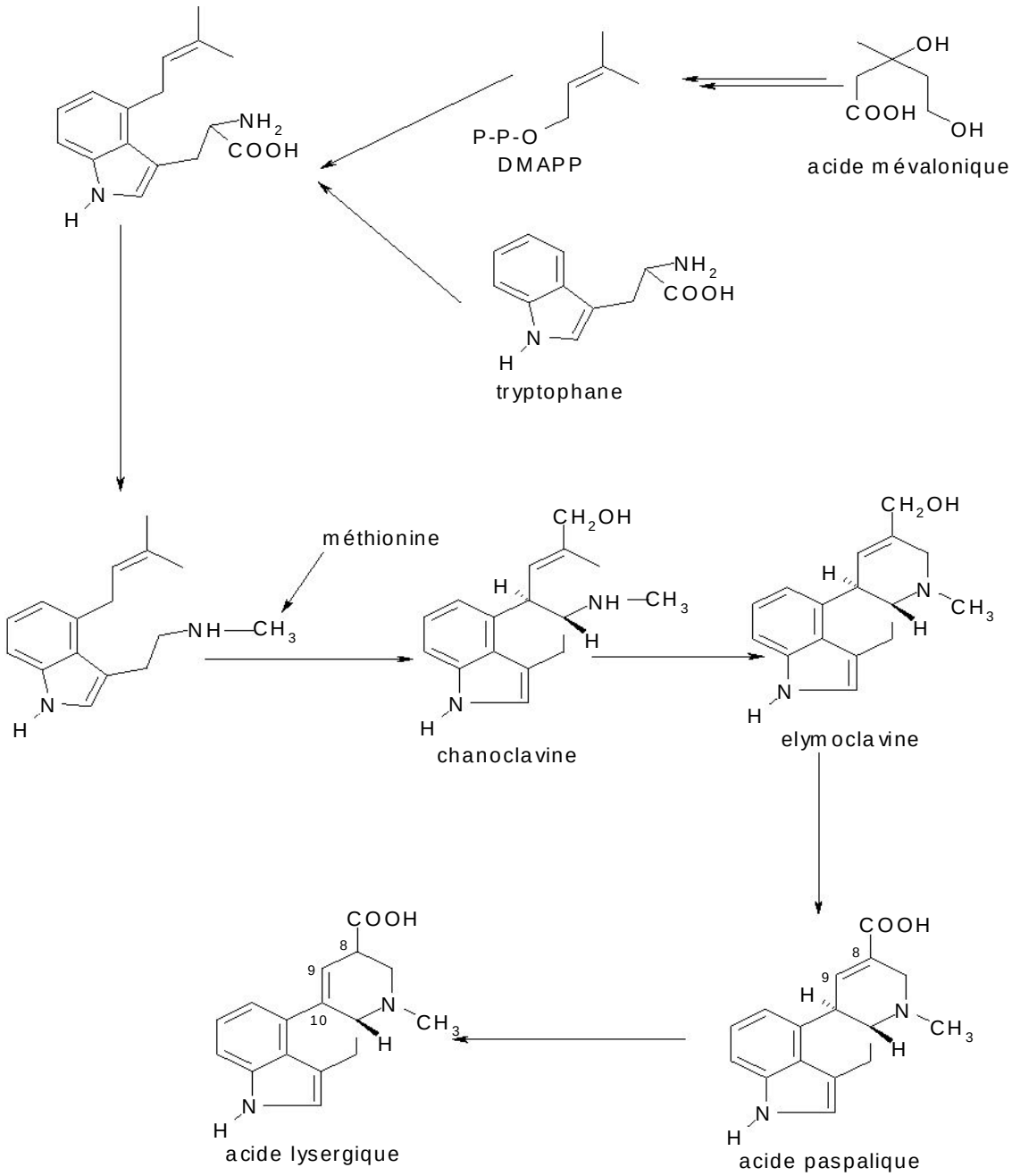
B-Distribution des alcaloïdes dérivés de l'ergoline :

Champignons : *Claviceps* (parasitent les Poaceae, Pinaceae, Juncaceae et Cyperaceae) *Aspergillus, Balansia, Penicillium, Rhizopus*.

Certains végétaux supérieurs : Convolvulaceae.

C-Biogénèse :

Tryptophane (tyramine) + isoprène ? alcaloïdes indoloisopréniques : dérivés de l'acide lysergique.



II-Ergot de seigle :

Ergot de seigle : *Claviceps purpurea* (Fries) Tulsane.

A-Introduction :

L'ergotisme « feu sacré » ou « feu de Saint Antoine »: épidémies résulte de l'ingestion de céréales contaminées par le champignon, se présentait couramment sous deux formes :

- Forme gangréneuse
- Forme convulsive

B-Etude botanique :

B-1-Position botanique :

-Embranchement : Mycomycophytes

-Classe : Ascomycètes

-Ordre : Clavicipitales

-Famille : Clavicipitaceae

-Genre : *Claviceps*

-Espèce : *purpurea* (Fries) Tulsane

B-2-Le champignons : le sclérote :

Le champignon existe sous deux formes :

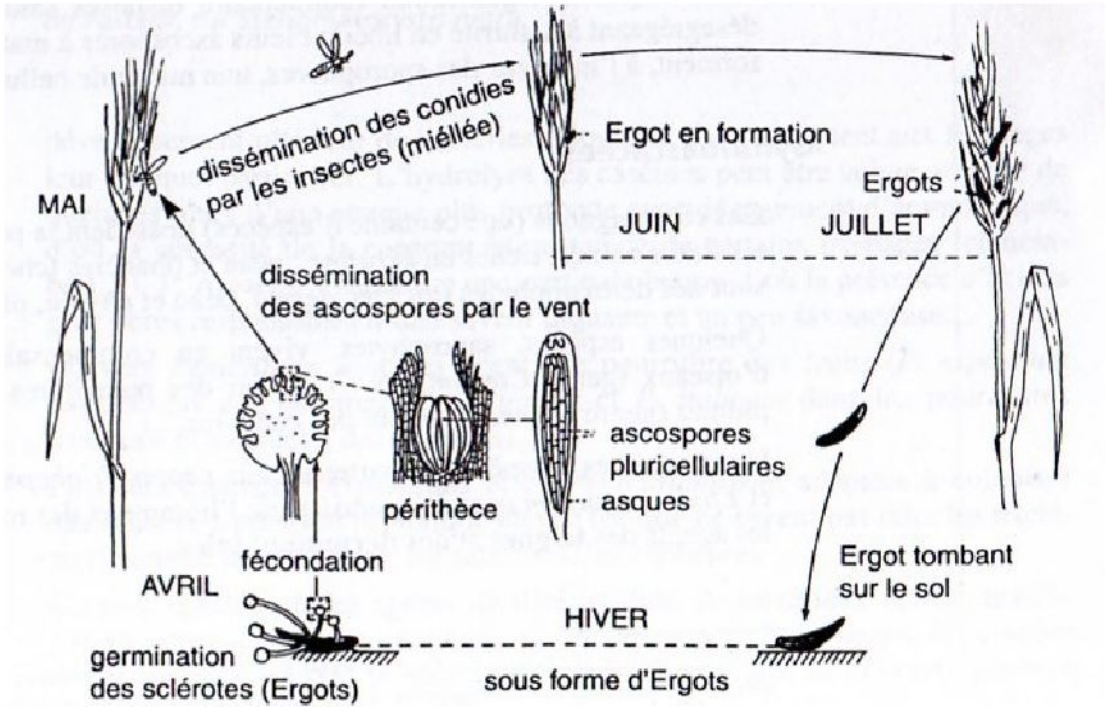
La forme végétative : stroma conidiogène appelé sphacélie (formée du mycélium)

La forme de résistance : sclérote : est une masse allongée, arquée, pourpre noirâtre, destinée à passer l'hiver sur le sol.

B-3-Cycle végétatif :

-le cycle sexué : commence au printemps avec la formation, sur le sclérote, de masses stromatiques pédicellées contenant chacune de nombreuses ascothecies. Les ascospores filamenteuses (60-70 x 2 µm) libérées et emportées par le vent vont infester les fleurs du seigle. Le mycélium se développe alors en un stroma conidiogène, des phialides atypiques produisant les conidiospores;

-le cycle asexué : les conidiospores véhiculées par les insectes, assurent une reproduction asexuée du gamétophyte haploïde mycélien.



B-4-La drogue : sclérote.

Caractères macroscopique :

- Les sont des masses allongées, plus ou moins arquées, amincies aux deux extrémités, mesurant 1 à 4 centimètres de long sur 2 à 7 millimètres de diamètre, les ergots de culture étant plus gros que les ergots sauvages.
- La surface, d'un noir violacé, présente plusieurs sillons longitudinaux, dont l'un plus marqué du côté concave.
- On remarque aussi quelques crevasses transversales.
- La cassure est nette, blanchâtre au centre et bordée d'un liséré brun violacé.
- L'odeur désagréable « aminée » s'accentue avec le vieillissement.
- La saveur est nauséabonde et légèrement amère.

Caractères microscopique :

On distingue des filaments enchevêtrés, en coupe transversale,

- Les hyphes centraux ont l'aspect d'un pseudo-parenchyme formé de cellules ovales ou arrondies, renfermant des granulations protéiques et des gouttelettes huileuses,
- Les cellules de la périphérie sont brunes et rectangulaires.

La poudre ne contient ni spores ni cristaux.

Récolte : elle se fait avant la moisson sur les épis de seigle murs.

B-5-Sources de la drogue :

Les ergots de culture :

Ces ergots sont obtenus par infestation artificielle de céréales à l'aide de souches du champignon sélectionnées pour leur virulence et pour leur productivité an alcaloïdes.

Fermentation industrielle :

Le Champignon se développe facilement sur milieu synthétique.

C-Composition chimique :

Substances banales :

-glucides

-aminoacides,

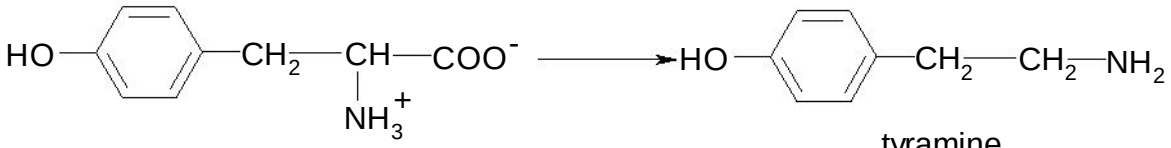
-lipides : 20 à 40 %

-stérols (ergostérol et composés apparentés),

-pigments anthraquinoniques.

Ä*Principes actifs :*

1-Les amines : issues de la décarboxylation d'amino-acides (tyramine dérivé de la tyrosine, histamine de l'histidine)



tyrosine tyramine

2-Les alcaloïdes :

0,15 - 0,5 %, l % chez les souches destinées à l'infestation artificielle de céréales.

On distingue deux groupes :

-Les dérivés de l'acide lysergiques,

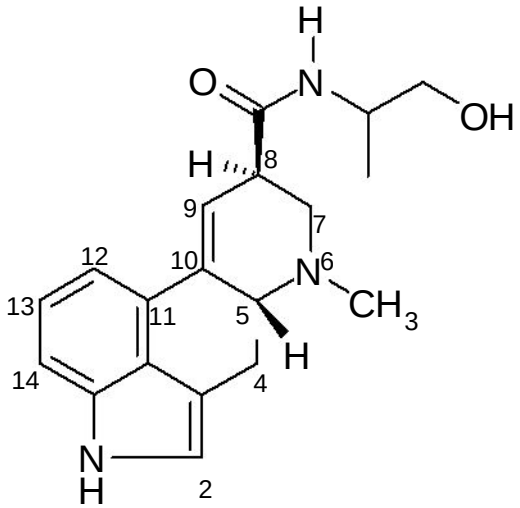
-Les clavines.

2-1-Les dérivés de l'acide lysergiques :

Sont des amides de l'acide lysergique et de son isomère l'acide d-lysergique.

2-1-1-Les amides simples :

- 20% des alcaloïdes totaux.
- Solubles dans l'eau.
- L'alcaloïde majoritaire est l'ergométrine (=ergobasine=ergonovine) amide de l'acide lysergique et du 2-amino-propanol.

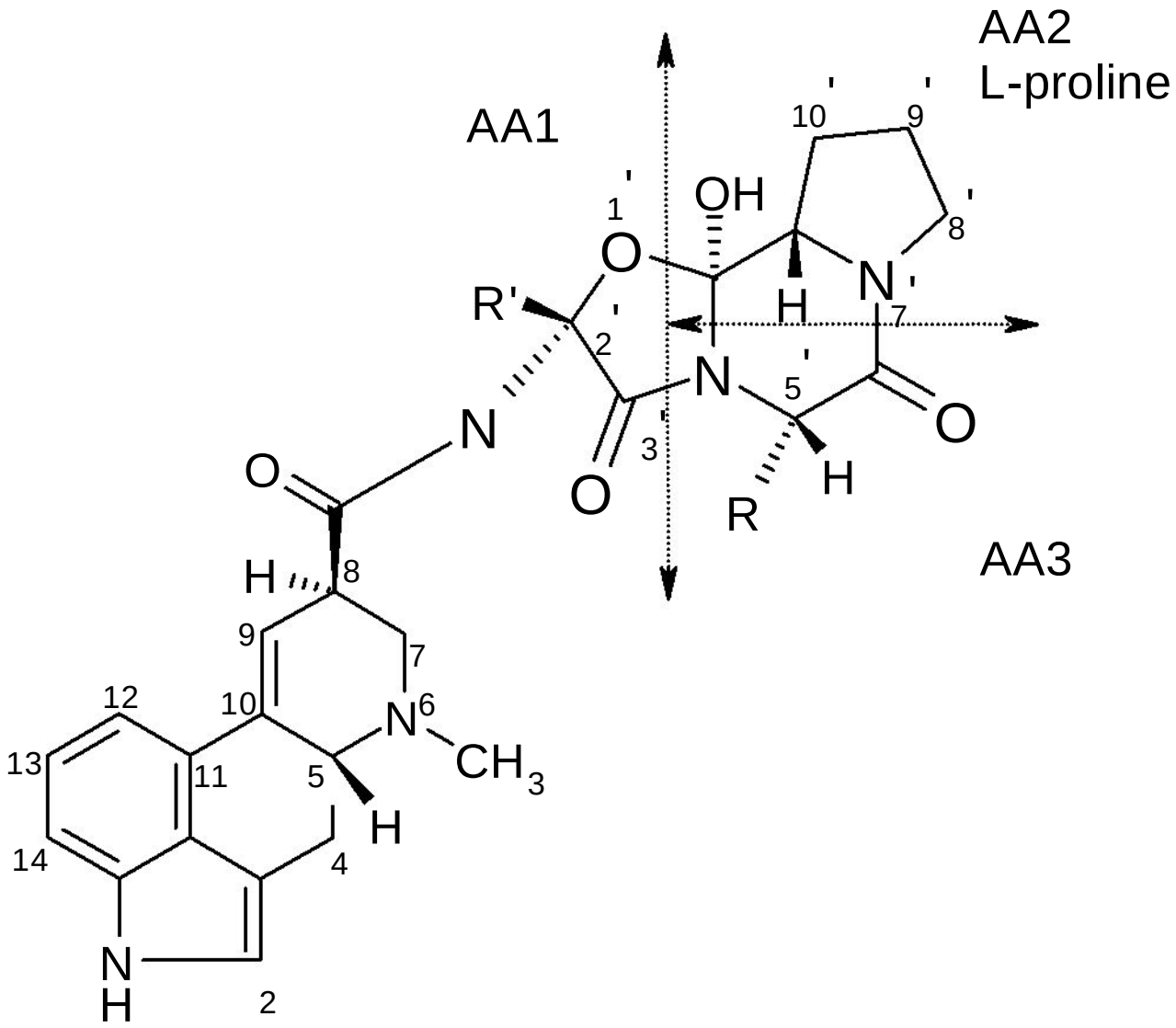


ergométrine

2-1-2-Les amides à chaine polypeptidique :

- 80% des alcaloïdes totaux.
- Insolubles dans l'eau.
- Amides de l'acide lysergique par un système peptidique cyclique constitué par 3 acides aminés.

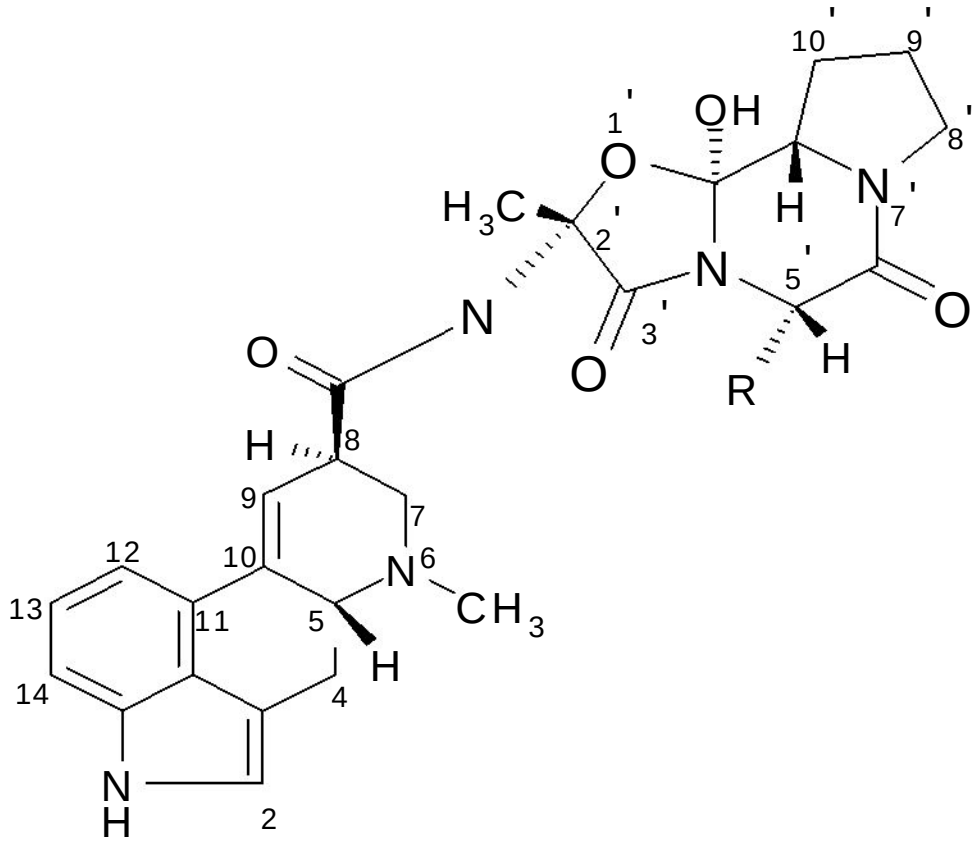
ðLe premier acide aminé permet de les diviser en 3 groupes :



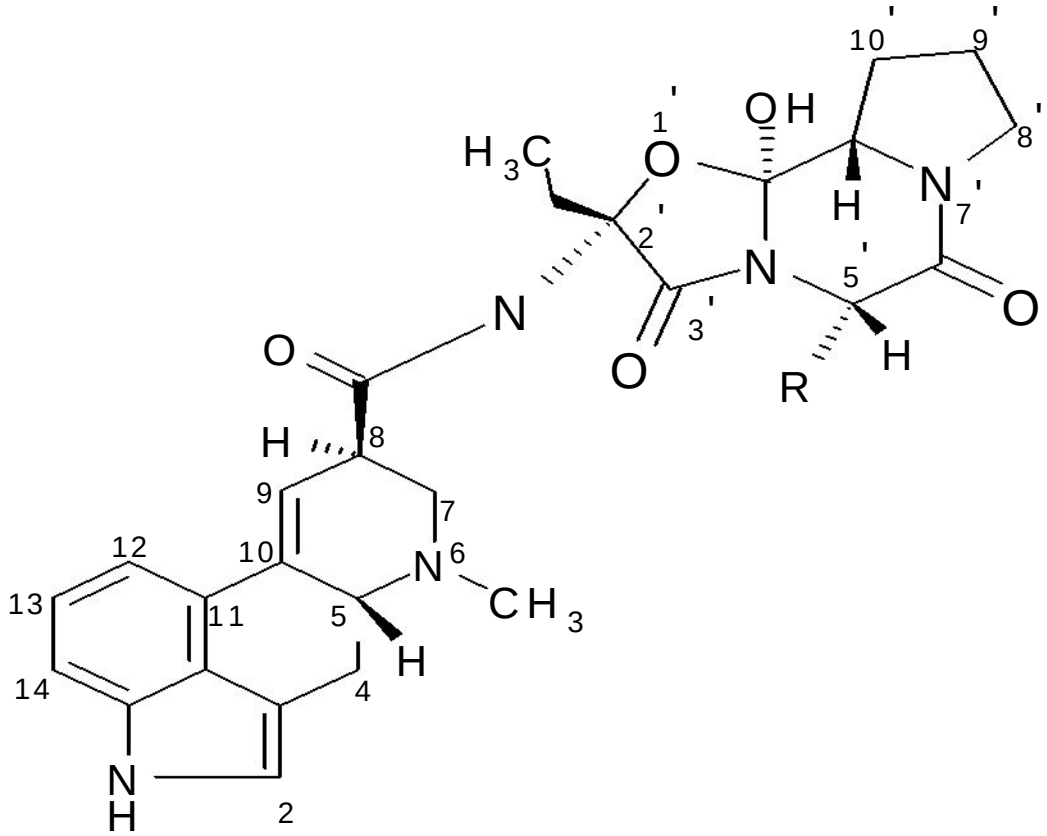
- Ergotamines (L-hydroxy-alanine)
- Ergoxines (a-hydroxy a-aminobutyrique)
- Ergotoxines (L-hydroxyvaline)

ðLe deuxième acide aminé est le même pour tous les alcaloïdes : L-proline.

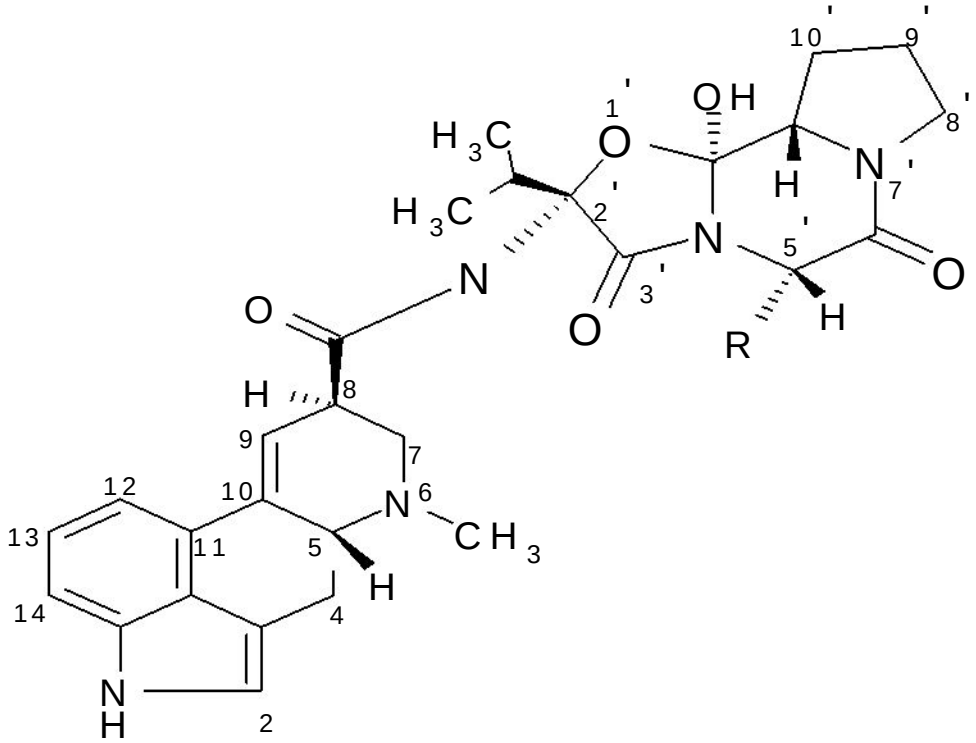
ðLe troisième acide aminé est variable pour chaque alcaloïde.



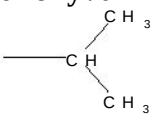
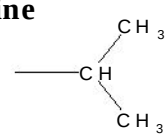
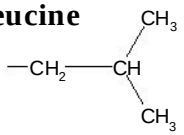
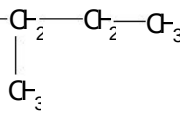
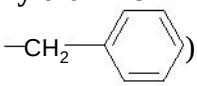
A ergotamines



B: ergoxines



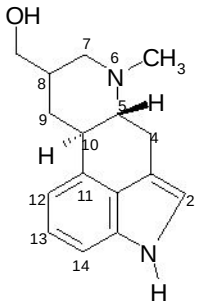
C : ergotoxines

	Groupe ERGOTAMINES	Groupe ERGOXINES	Groupe ERGOTOXINES
AA1 / AA3	**L-hydroxy-alanine** (R'=CH_3)	**a-hydroxy a-aminobutyrique** (R'= $-CH_2-CH_3$)	**L-hydroxyvaline** (R'= )
(R= $-CH_2-CH_3$)	Ergobine	Ergobutine	Ergobutyrine
Valine (R= )	Ergovaline	Ergonine	**Ergocornine**
L-leucine (R= )	ß-ergosine	ß-ergoptine	**ß-ergocryptine**
Isoleucine (R= )	a-ergosine	a-ergoptine	**a-ergocryptine**
Phénylalanine (R= )	**Ergotamine**	Ergostine	**Ergocristine**

2-2-Les clavines :

Ce sont des dérivés méthylés ou hydroxyméthylés de l'ergoline en C8.

Exemple : elymoclavine.



elymoclavine

D-Extraction, caractérisation et dosage :

D-1-Extraction :

- Elle est délicate : il s'agit de bases instables, altérables en milieu alcalin.
- Il faut séparer l'ergométrine, soluble dans l'eau, des autres alcaloïdes.
- L'extraction industrielle utilise des résines échangeuses d'ions et des solvants sélectifs (le toluène pur puis additionné de phénol ou d'alcools aliphatiques).

D-2-Caractérisation :

D-2-2-Essai physico-chimiques :

a-Essai quantitatif :

Ä ***Réactions colorés :***

Caractérisation des pigments anthraquinoniques : (rouges ou jaunes)

Les pigments rouges sont caractérisés par extraction à l'éther en milieu acide.

L'éther prend une coloration rose qui vire au violet par alcalinisation.

Matières grasses : (huile à acide gras non saturés)

Caractérisés après extraction à l'éther de pétrole par **Soudan III** : coloration orangé.

Les alcaloides : (**réaction de Van Urk** caractérise les dérivés indoles)

- La poudre est dégraissée par l'éther de pétrole,
- Humectée d'ammoniaque et additionnée d'éther.
- Le solvant décanté est agite avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 1%.
- 1 ml de la phase aqueuse + 1 ml solution sulfurique para-diméthylaminobenzaldéhyde (p.D.A.B) : coloration bleu violacé.

Ä ***CCM :*** révélation par para-diméthylaminobenzaldéhyde (p.D.A.B).

b-Essai quantitatif :

Ä **Teneur en eau :** <5%

Ä **Teneur en cendre sulfurique :** <5%

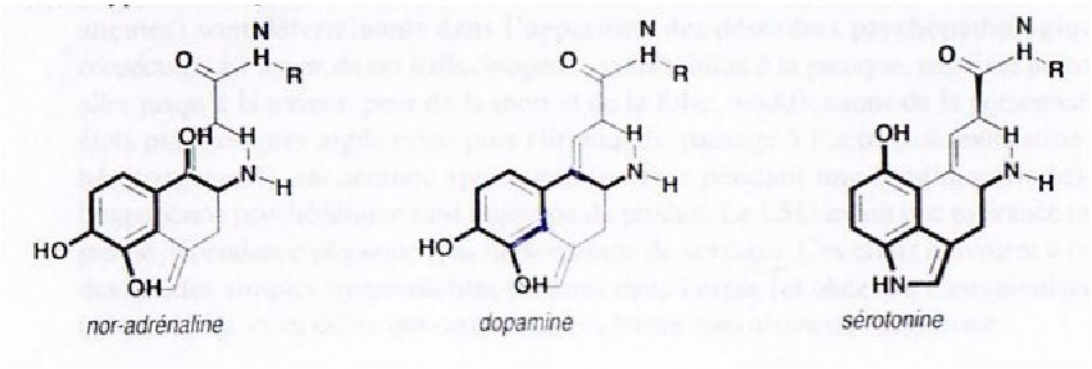
D-3-Dosage des alcaloïdes :

- Ø ***Dosage colorimétrique :*** avec para-diméthylaminobenzaldéhyde (p.D.A.B).
- Ø ***Dosage chromatographique :*** HPLC et HPLC/SM/SM, CPG et CPG/SM.
- Ø ***Dosage immunologique.***

E-Propriétés pharmacologiques :

L'action pharmacologique des alcaloïdes de l'ergot trouve son origine dans l'analogie structurale qu'ils présentent avec la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine.

Exerçants des effets agonistes ou antagonistes.



ð **Ergométrine :** puissant ocytocique (a-adrénergique)

ð **Méthylergométrine :** ce dérivés hémi-synthétique est plus actif au niveau de l'utérus.

ð **Ergotamine :**

A faible dose : vasoconstrictrice (a-adrénergique et sérotoninergique)

A dose élevé : activité antagoniste (adrénolytique faible)

L'ergotamine est un ocytocique.

Dérivés hydrogénés des alcaloïdes naturels :

ð **9,10-Dihydroergotamine :** L'hydrogénation de la double liaison en 9,10 diminue fortement l'activité agoniste au niveau des récepteurs adrénergiques a et sérotoninergiques et renforce son pouvoir antagoniste, adrénolytique et antisérotonine à dose forte. Plus active sur les veines que sur les artères, c'est un vasorégulateur, un « stabilisant du tonus vasculaire ».

ð 9,10-Dihydroergotoxine :

-Stimulation des récepteurs centraux

-Vasodilatation périphérique

-Action régulatrice du métabolisme neuronal.

Autres dérivés hémisynthétiques ou synthétiques

ð Méthysergide : La méthvlation de l'azote indolique de la méthylergométrine conduit au methysergide.

-antagoniste des récepteurs serotoninergiques.

-traitement de fond de la migraine.

ð Nicergnline :

-a-1-adrénolytique.

-Vasodilatateur cérébral.

-Antiagrégant plaquettaire.

ð 2-Bromo-a-ergocryptine (bromocriptinc, DCI).

Agonistes dopaminergiques post synaptiques :

- inhibe la sécrétion de prolactine.

-pallie la déplétion de dopamine consécutive à la dégénérescence des voies nigro-striées observée au cours de la maladie de PARKINSON.

Dopaminergiques sont à noter :

-action hypotensive,

-émétisante.

-induction des troubles psychiques, à doses fortes.

ð Lisuride : dérivé de type 8a-amino-ergoline.

-agoniste dopaminergique à action centrale prédominante,

-freinant la sécrétion de prolactine,

-palliant la déplétion en dopamine au niveau nigro-strié.

ð Diéthylamide de l'acide lysergique, LSD :

Non utilisé en thérapeutique, est un puissant psychodysleptique.

F-Emploi :

F-1-Alcaloïdes naturels ou modifiés :

ð Méthylergométrine (maléate) : MÉTHERGIN®

- Ø En relais des ocytociques par voie parentérale, dans les hémorragies de la délivrance et du post-partum liées à une atonie utérine.
- Ø Métrorragies d'origines diverses.
- Ø Traitement d'appoint des ménorragies, en dehors de la grossesse, après bilan étiologique.

ð Ergotamine : GYNERGÈNE® (ergotamine, caféine)

- Ø Traitement de la crise de migraine

ð Dihydroergotamine :

Comprimé et solution buvable :

- Ø Traitement de fond de la migraine.
- Ø Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique.
- Ø Proposé dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

Solution injectable :

- Ø Traitement de la crise migraineuse.

ð Dihydroergotoxine : HYDERGINE®

- Ø Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).
- Ø Traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

ð Dihydroergocristine : ISKÉDYL®

Les mêmes indications de Dihydroergotoxine.

ð Méthysergide : DÉSERNIL-SANDOZ®

- Ø Traitement de fond de la migraine et des algies vasculaires de la face.

F-2-Analogues des alcaloides de l'ergot :

ð **Nicergoline : SERMION®**

Les mêmes indications de Dihydroergotoxine.

- Traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2).

ð **Bromocriptine :**

à ***Neurologie : Comprimé, gélules:*** **PARLODEL®**

- Maladie de Parkinson.

à ***Endocrinologie : Comprimé :*** **BROMO-KIN®**

Ä Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie :

f Chez la femme :

- troubles sévères du cycle menstruel (avec ou sans galactorrhée),
- stérilité,
- galactorrhée ;

f Chez l'homme : gynécomastie et impuissance.

Ä Prolactinomes :

- traitement de fond des prolactinomes : micro ou macroadénomes,
- en particulier préparation à l'acte chirurgical en cas de macroadénome où Bromo-Kin peut favoriser l'intervention en réduisant le volume tumoral, notamment en cas d'extension extra-sellaire,
- en cas d'échec précoce ou tardif de la chirurgie : réapparition d'une hyperprolactinémie.

ð **Lisuride : DOPERGINE®**

à *Endocrinologie :* Conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie

à *Neurologie :* Maladie de Parkinson.

ð **Pergolide : CELANCE®**

- Traitement de la maladie de Parkinson

ð **Cabergoline : DOSTINEX® :**

- Hyperprolactinémie