

LES ALCALOÏDES INDOLO-ISOPRENIQUES (Alcaloïdes dérivés du tryptophane)

1- Définition

- L'ergot (*Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne, Ascomycota, Clavicipitaceae) est un champignon qui attaque les inflorescences (épis) de la plupart des graminées et plus particulièrement celles du seigle en parasitant l'ovaire.
- La drogue est constituée par le **sclérote**; forme de résistance de ce champignon qui est officinale et toxique.

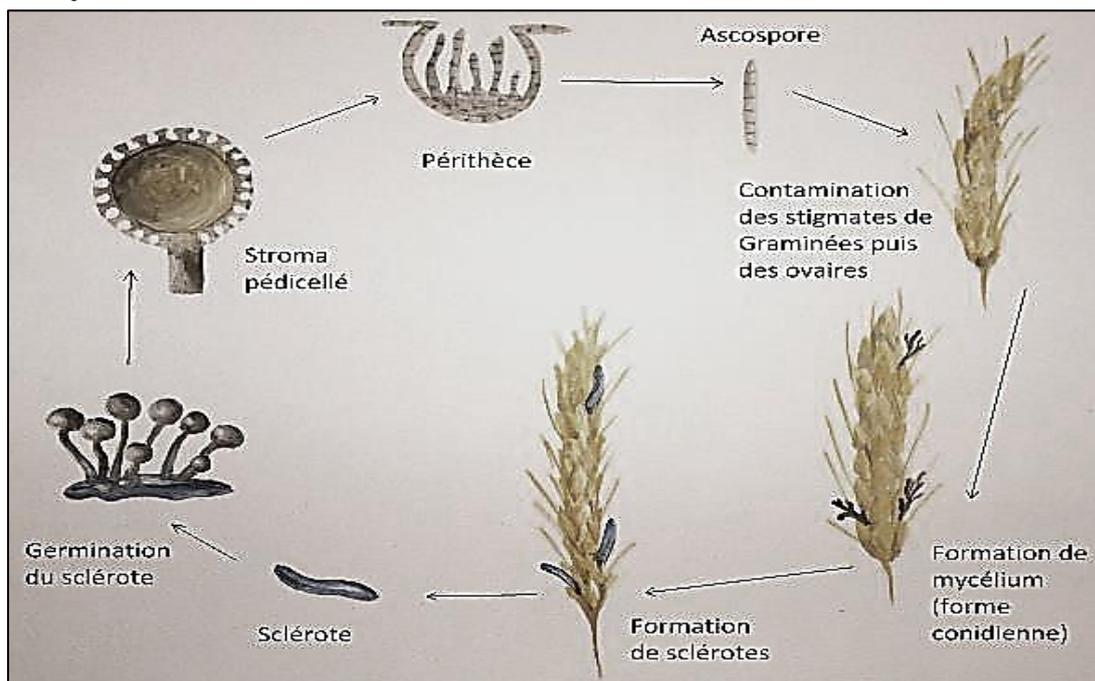
2 - Le champignon

- Le champignon se présente selon la saison sous deux formes:

2.1. **Forme végétative: = Sphacélie:** C'est un stroma conidiogène.

2.2. **Forme de résistance: = Sclérote.**

2.3. Cycle évolutif



3. La drogue = Sclérote – Ph. Fr.

3.1. Source

a. Culture

- Les ergots de culture sont obtenus par infestation artificielle du seigle à floraison tardive.

b. Fermentation

- La fermentation est la seconde source importante.
- **Espèces de *Claviceps* utilisées pour la production d'alcaloïde:**
 - *Claviceps paspali*.
 - *Claviceps purpurea*.

c. Conservation

- Les ergots sont altérables, surtout en milieu humide.
- Ils sont fréquemment attaqués par les insectes et les moisissures.
- Ils doivent être conservés dans des flacons secs et bien bouchés, en présence d'un déshydratant.

3.2. Caractères

- Les sclérotés sont des masses allongées, plus ou moins arquées, amincies aux deux extrémités,
- Ils mesurent 1 à 4 cm de long sur 2 à 7mm de diamètre,
- 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.
- La saveur est nauséabonde et légèrement amère.

3.3. Composition chimique

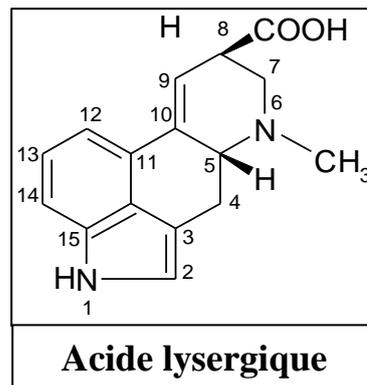
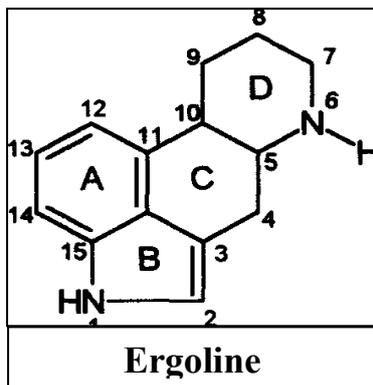
3.3.1. Constituants banaux

- **Eau:** 2 à 10%
- **Matières minérales:** 2 à 6%.
- **Glucides:** Glucose, ...etc.
- **Lipides:** 20 à 40%.
- **Matières colorantes:** 1 à 2%.
 - **Matières colorantes rouges:** Exemple: Sclérétrythine.
 - **Matières colorantes jaunes:** Exemple: Ergoflavines.
- **Protides:** Aminoacides très nombreux (Leucine, valine, tyrosine, arginine, histidine, tryptophane, ...etc.).
- **Amine.**
- **Amino- alcool:** La choline.

3.3.2. Principes actifs

3.3.2.1. Alcaloïdes naturels

- Ce sont des alcaloïdes ergoliniques.
- La teneur est très variable: De 0,15-0,5% et peut atteindre 1% chez les ergots de culture.
- Ce sont des alcaloïdes indoliques et le système tétracyclique qui constitue leur structure fondamentale est dénommé **ergoline**.

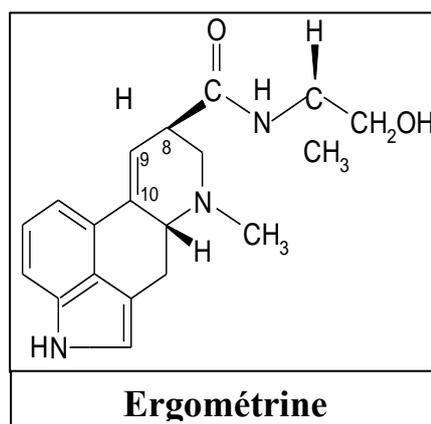


▪ Alcaloïdes du *Claviceps purpurea* :

- ✓ Ce sont en majorité des dérivés amidés de l'acide D- lysergique.
- ✓ D'après leur constitution et leur solubilité dans l'eau, on répartit ces alcaloïdes en deux principaux groupes:

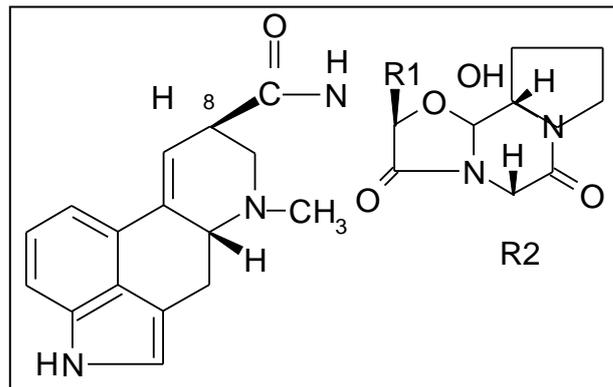
a. Alcaloïdes non polypeptidiques (amides simples de l'acide lysergique) :

- Ils représentent environ 20% des alcaloïdes totaux.
- L'alcaloïde majoritaire est l'**ergométrine** (= Ergobasine = Ergonovine).



b. Alcaloïdes à chaîne polypeptidique

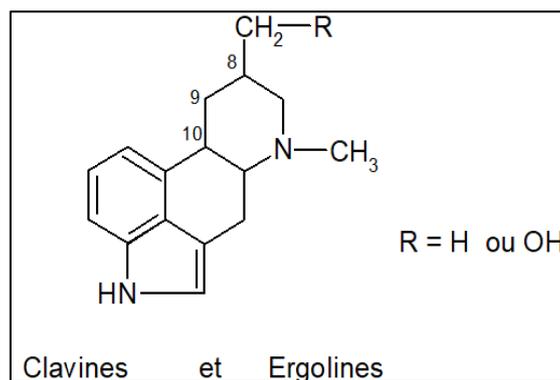
- Ils représentent environ 80% des alcaloïdes totaux.
- Ils sont insolubles dans l'eau.
- Ces alcaloïdes présentent tous un noyau commun appelé: **ergopeptine**.



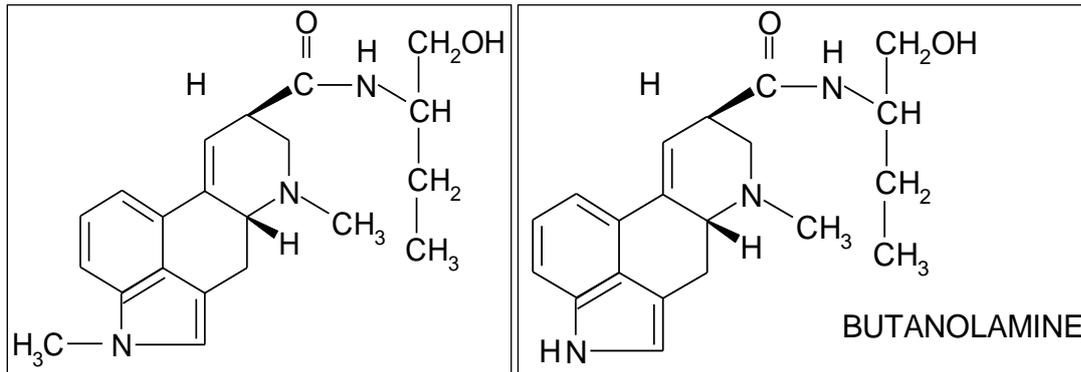
Ergopeptine

R2 \ R1	R1		
	-CH3 Hydroxyalanine	-CH2-CH3	-CH-CH3 Hydroxyvaline
Valine -CH(CH3)2	<u>Ergovaline</u>	Ergonine	Ergocornine
Leucine -CH2-CH(CH3)2	<u>α Ergosine</u>	αErgoptine	αergocryptine
isoleucine -CH(CH3)-CH2-CH3	<u>βErgosine</u>	βErgoptine	βErgocryptine
Phénylalanine -CH2-C6H5	<u>Ergotamine</u>	Ergostine	<u>Ergocristine</u>
			<u>Ergotoxine</u>

c. Alcaloïdes secondaires : Ergolines et Clavines.

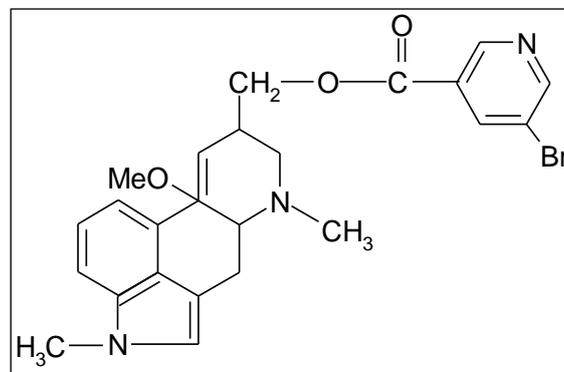


3.3.2.2. Alcaloïdes d'hémisynthèse



Méthysergide (Desernil®)

Méthylergometrine (Methergin®)



Nicergoline (Sermion®)

3.4. Biogénèse

L'acide lysergique est synthétisé à partir d'un enchainement de plusieurs précurseurs :

- Tryptophane.
- Acide mévalonique.
- Méthionine.

3.5. Essais

- Botaniques
- Physicochimiques
- Physiologiques

3.6. Propriétés pharmacologiques

3.6.1. Action de la drogue (= Ergotisme) :

- **Forme gangréneuse** : noircissement et dessèchement des extrémités des membres → Perte des membres.
- **Forme convulsive** : Agitation mentale, délire et perturbations sensorielles.

3.6.2. Action des alcaloïdes

a. Aspects généraux

L'activité pharmacologique des alcaloïdes de l'ergot de seigle est liée à leur parenté structurale avec les amines biogènes (noradrénaline, dopamine, sérotonine).

b. Sites d'action préférentiels des alcaloïdes de l'ergot

b.1. Alcaloïdes se fixant sur les récepteurs α adrénergiques

✓ Les stimulants (agonistes)

❖ Ergotamine :

- Action vasoconstrictrice.
- Activité utérotonique.

❖ Ergométrine :

- Activité ocytocique puissante.

❖ Méthylergométrine: (Methergin®)

- Activité ocytocique plus marquée.

✓ Les inhibiteurs (antagonistes):

❖ Dihydroergotamine :

- Disparition de l'activité ocytocique.

❖ Dihydroergotoxine

❖ Nicergoline :

- Ce dérivé synthétique est un vasodilatateur cérébral
- Un antiagrégant plaquettaire.

b.2. Alcaloïdes se fixant sur les récepteurs sérotoninergiques

✓ Les stimulants:

❖ Ergotamine

- Des doses élevées font apparaître une activité adrénolytique.

✓ Les inhibiteurs:

❖ Méthysergide: (Desernil®)

- Un traitement de fond de la migraine.

b.3. Alcaloïdes se fixant sur les récepteurs dopaminergiques

✓ Les stimulants: (agonistes)

❖ α ergocryptine et bromocryptine

- Inhibition de la sécrétion de prolactine.
- Effet antiparkinsonien.

❖ Lisuride

- Freine la sécrétion de prolactine.

3.7. Relation structure- activité

3.8. Emplois

✓ *Ergométrine et homologues*

❖ Méthylergométrine (Méthergin®):

- En cas d'hémorragie (en Gynécologie).

❖ Méthysergide (DCI):

- Traitement de fond du terrain migraineux.

✓ *Ergotamine et dérivés:*

❖ Ergotamine

- En association avec la caféine → Gynergène Caféine®
- Traitement spécifique de la crise de migraine

❖ Dihydroergotamine:

- Traitement de fond des migraines.

✓ *Dérivés de l'ergotoxine*

❖ Dihydroergotoxine (DHE) (Hydergine®, Optamine®)

❖ Dihydroergocristine (Iskédyl®, Cervilane®)

Ils sont proposés comme:

- Traitement correcteur des symptômes du déficit intellectuel du sujet âgés.
- Dans les vertiges et les troubles rétinienens d'origine vasculaire.

❖ Bromocriptine:

- En endocrinologie (Parlodel®, Bromo-Kin®) dans les conséquences cliniques de l'hyperprolactinémie.

- En neurologie dans le traitement de la maladie de Parkinson.

✓ *Autres dérivés lysergiques:*

❖ Nicergoline

❖ Lisuride (Dopergine®)