

## **Les alcaloïdes indolo-monoterpéniques**

### **Plan :**

I-Généralité

II-Répartition botanique

III-Structure chimique et classification

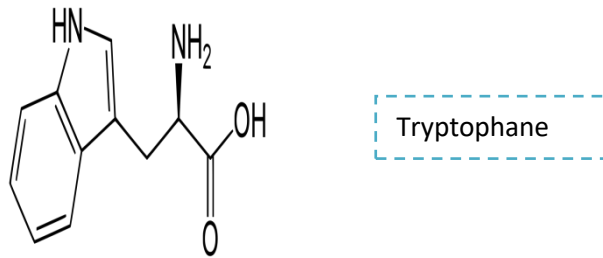
IV-Principales dogues à alcaloïdes indolo-monoterpéniques

1-Pervenches

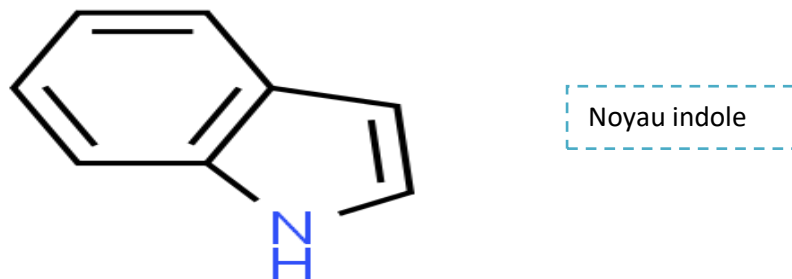
2-Rauwolfias

### **I-Généralités :**

-Alcaloïdes dérivés d'acide aminé : Tryptophane

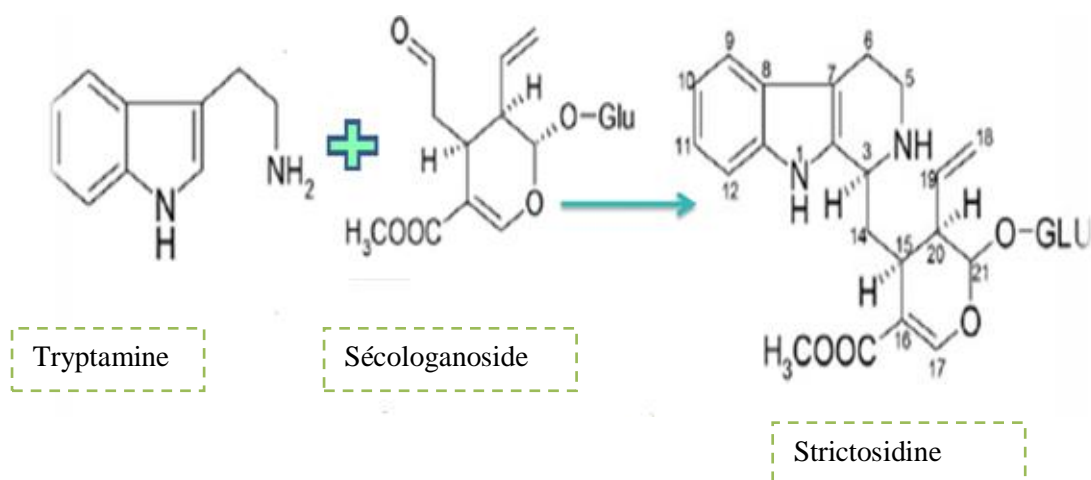


- Ce sont des dérivés du noyau indole.



-Possèdent un atome d'azote hétérocyclique.

-Précurseur : **Strictosidine**, une molécule issue de la condensation d'une molécule de tryptamine et d'un aldéhyde monoterpénique : Sécologanoside



## 2. Répartition botanique : Ordre des gentianales

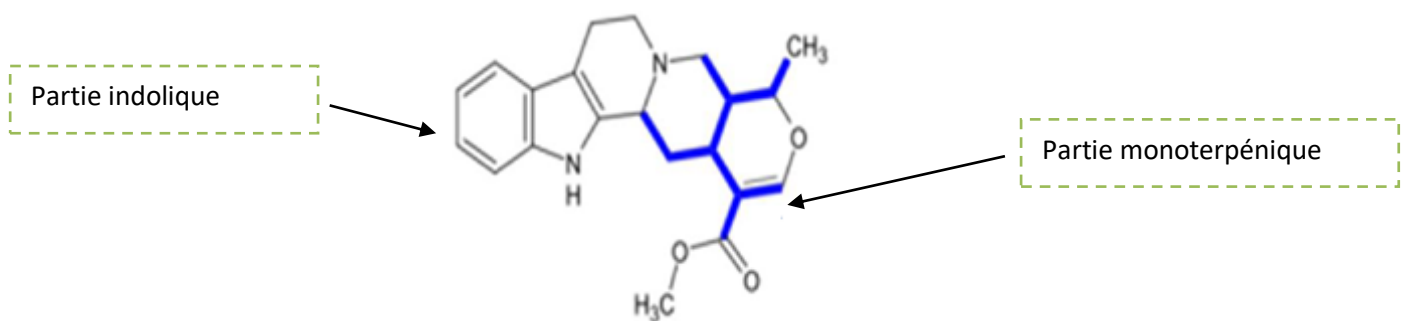
Famille	genre
Apocynaceae	Cataranthus Vinca Rauwolfia
Rubiaceae	Cephaelis
Loganiaceae	Strychnos

## 3-Structure chimique et classification :

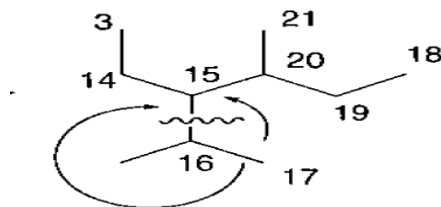
Structuralement, Les alcaloïdes indolomonoterpeniques sont composés de deux parties distinctes:

Une partie indolique ou dihydroindolique

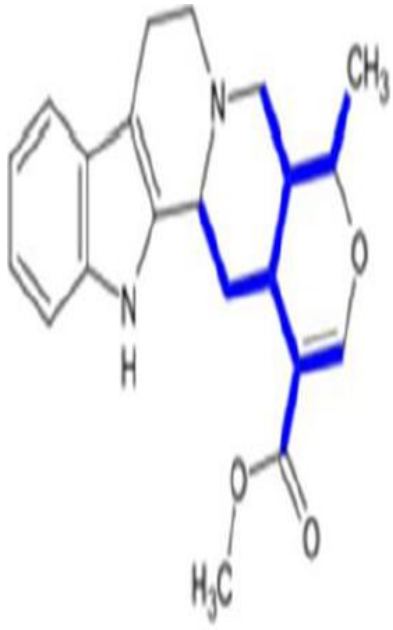
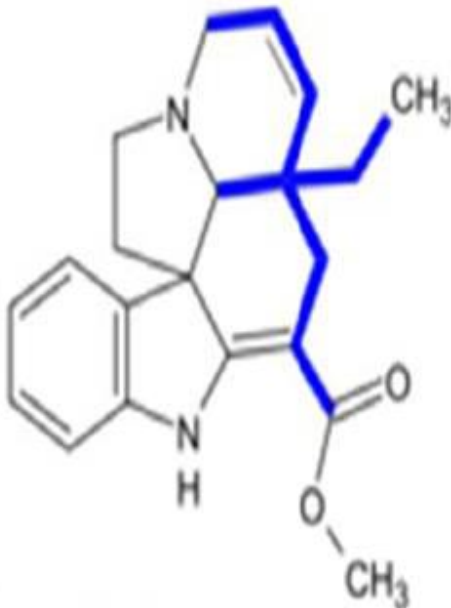
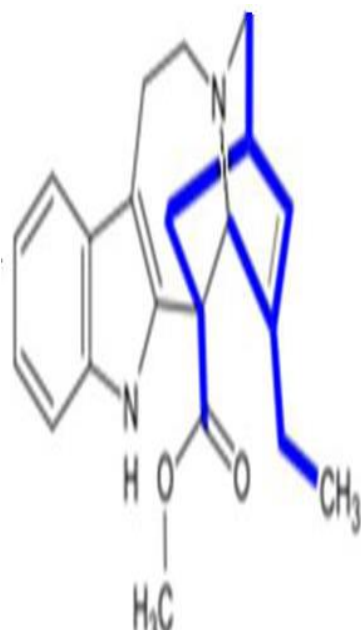
Une partie monoterpénique



Ils sont classés selon les réarrangements du fragment monoterpénique



On distingue :

Alcaloïdes type I	Alcaloïdes type II	Alcaloïdes type III
Corynantheanes	Aspidospermanes	Iboganes
		
<p>L'unité monoterpénique reste intacte (n'est pas réarrangée).</p> <p>On distingue deux groupes :</p> <p><b>A-1:yohimbane</b> :yohimbine,résérpine <b>et</b> <b>hétéroyohimbane</b> :Ajmalicine, serpentine</p> <p><b>A-2:Strychnanes</b> :Strychnine</p>	<p>L'unité monoterpénique est réarrangée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La liaison C15-C16 de l'unité monoterpénique ainsi que la liaison la liaison C2-C3 sont rompues. La refermeture peut intervenir par établissement d'une liaison C17-C20 :</li> </ul> <p><b>-Eburnanes</b> :Vincamine</p> <p><b>-Aspidospermanes</b> :Vincadifformine</p>	<p>L'unité monoterpénique est réarrangée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•La liaison C15-C16 de l'unité monoterpénique ainsi que la liaison la liaison C2-C3 sont rompues.</li> </ul> <p>Cyclisation C17-C14 :</p> <p><b>-Iboganes</b> :Ibogaïne</p>

#### 4-Principales drogues à alcaloïdes indolo-monoterpéniques :

##### 4-1-Pervenches :

4-I- 1- Petite pervenche : Pervenche officinale: *Vinca minor* L.Apocynacea.

##### 1-Botanique:

##### 1.1. Plante:

- Plante herbacée vivace commune dans toute l'Europe
- Tiges couchées et florifères

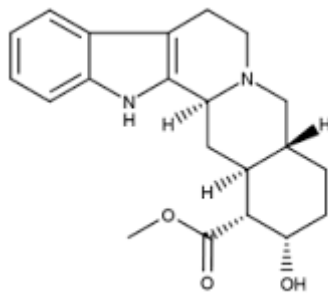
- Feuilles entières, opposées, persistantes à limbe luisant.
- Fleurs solitaires d'un bleu soutenu
- Fruit est un double follicule.

**1.2. Drogue:** Feuilles, inscrites à la 10<sup>ème</sup> Edition de la pharmacopée Française.

La drogue provient principalement de culture (**Europe de l'est**): on les reconnaît à leur limbe lancéolé, luisant, coriace, vert foncé. Leur saveur est amère.

## 2-Composition chimique:

La drogue renferme 0,3 à 1% d'alcaloïdes totaux de type indolo-monoterpénique. **La vincamine** (alcaloïde de type eburnane) représente environ 10% des alcaloïdes totaux.



Vincamine

## 3- Action pharmacologique :

La vincamine : favorise l'oxygénation cérébrale = **vasodilatateur périphérique**.

## 4- Emplois :

- La drogue n'est utilisée que pour l'extraction de la vincamine.
- La vincamine est principalement employée dans troubles psycho-comportementaux de la sénescence cérébrale (troubles de la vigilance et de la mémoire, vertiges, etc.). L'alcaloïde Seul ou associé (aux flavonoïdes) est également proposé dans:
  - ✓ Certains symptômes au cours du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (troubles de l'attention et de la mémoire, vertiges, bourdonnements d'oreille, etc.),
  - ✓ Les suites d'accidents vasculaires cérébraux,
  - ✓ Les séquelles de traumatisme crânien récent, dans les affections d'origine vasculaire en ophtalmologie, en ORL (troubles cochléovestibulaires).

Exemple de spécialités à base de vincamine :

vincamine + Troxérutine = RUTOVINCINE® Cp.

vincamine + rutoside = VINCARUTINE® gel.

**4-I-2- Pervenche tropicale ou Pervenche de Madagascar : *Catharanthus roseus*(L) G, Don f.Apocynaceae.**

## 1. Botanique:

### 1.1. Plante:

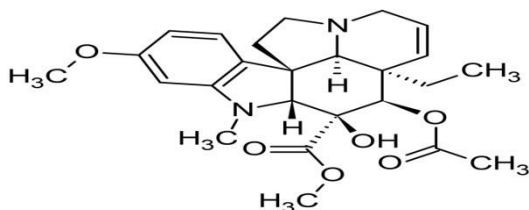
- Originaire de Madagascar, elle est répandue dans toute la région intertropicale du globe.
- Sous-Arbrisseau vivace
- Feuilles entières, opposées ovales à oblongues, large, vert brillant, glabre, avec une nervure médiane pâle
- Fleurs de couleur blanche à rose foncé avec un centre rouge sombre.
- Fruit, une paire de follicules, pubescents. De nombreux pays le cultivent pour approvisionner l'industrie extractive.

### 2.2. Drogue:

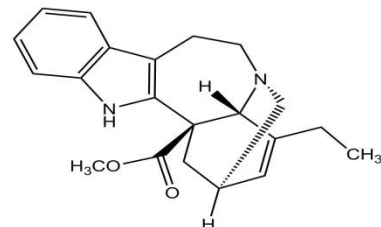
- ✓ **Les parties aériennes** sont employées à des fins extractives, Elles renferment des alcaloïdes prescrits en chimiothérapie anticancéreuse
- ✓ **La racine:** inscrite à la pharmacopée .fse ,10éd: peu ramifiées, cylindriques, à écorce ocre à brun rougeâtre, finement ridées, cassure nette.
- riche en Ajmalicine et en serpentine
- Elle constitue une source industrielle d'ajmalicine (vasodilatateur cérébral).

### 2-Composition chimique:

- ✓ **Parties aériennes:** 0,2-1% alcaloïdes d'AT (90 alcaloïdes différents) à structure indolique ou dihydroindolique, on distingue:  
**A- Des monomères :** les plus importants en quantité mais n'ont pas d'activité pharmacologique intéressante: Vindoline, catharanthine.



Vindoline



Catharanthine

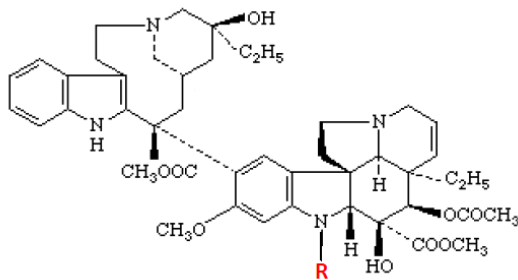
**B-Des dimères :** formés par le couplage de deux alcaloïdes monomères : un indole et un dihydroindole, représentent seulement **0,01%** de la drogue

Les plus intéressants pharmacologiquement:

- **La leurocristine = vincristine.**

- La vincalécoblastine = vinblastine.

- Leurosine et leurosidine.



R	Alcaloïde
CHO	Vincristine
CH3	Vinblastine

- ✓ **Racine:** Alcaloïdes indoliques de type hétéro yohimbane :  
Serpentine+++ et Ajmalicine (vasodilatateur cérébral)

**3- Propriétés pharmacologiques: antimitotique :** Poison du fuseau mitotique par inhibition de la polymérisation des microtubules en se fixant sur les dimères de tubulines libres où le blocage de la mitose.

#### 4-Essais:

##### Parties aériennes :

- Essais physicochimiques
- CCM : révélation par le sulfate de cérium et d'ammonium dans l'acide phosphorique en UV
- Dosage fluorimétrique et colorimétrique
- Hplc
- Essai physiologique : action antileucémique chez la souris

##### Racines :

- Aspect macroscopique et microscopique
- Essais physicochimique: Alcaloïdes indoliques (Diméthylaminobenzaldéhyde).
- CCM.
- Dosage colorimétrique de l'ajmalicine. (La racine officinale contient au minimum 0,4 % de serpentine et d'ajmalicine.)

#### 4-Emplois:

**Les parties aériennes** de la pervenche de Madagascar ne sont utilisées que pour l'extraction des alcaloïdes:

**1- Le sulfate de vinblastine:** Rentre dans le protocole de poly chimiothérapie dans divers cancers: Maladie Hodgkin, lymphome non Hodgkinien, cancer du sein, ovaire, vessie.

**2-Sulfate de vincristine :**

**En monochimiothérapie :** Leucémie aigue lymphoblastique (LAL)

**En polychimiothérapie :** LAL, maladie hodgkin, lymphome non hodgkinien, myélome, cancer du sein.

**5- Produits d'hémi synthèse :** à partir de la vinblastine antimitotique puissant.

- **Vindésine : ELDISINE® :** LAL, lymphomes réfractaires à d'autres cytostatiques

- **Vinorelbine : NAVELBINE®** :Cancer du sein métastatique, certaines formes de cancer des bronches.

#### **6-Toxicité:**

- ✓ **La vinblastine** est fortement leucopéniante, elle induit par ailleurs des troubles gastro-intestinaux et des troubles neurologiques.
- ✓ **La vincristine** : Exerce surtout des effets neurotoxiques centraux (convulsions), et périphériques (myalgie...) et des effets digestifs (Constipations;.....etc).

#### **4-II- Rauwolfias :**

Végétaux ligneux de taille variable qui croissent dans toutes les régions tropicales du globe.

La racine de *Rauwolfia serpentina*, faisait l'objet d'une monographie à la 9' éme édition de la Pharmacopée.

#### **1- SARPAGANDHA, *Rauwolfia serpentina*(L) Benth. ex Kurz :**

-Arbrisseau,spontané en Inde et dans le sud-est asiatique, toujours vert à grosse racine pivotante et à tiges grêles (0,5-1 m).

-Feuilles, verticillées par 3-5, à limbe membraneux.

-Fleurs, petites, blanches ou rosées. 5-mères, groupées en cyme.

-Fruit : Drupe noire.

#### **2-Drogue:**

- Echantillons commerciaux de la drogue mesurent jusqu'à 15 cm de longueur pour un diamètre inférieur à 2 cm.

-Racines, tortueuses et de faible densité, ayant un suber souvent exfolié, de couleur jaunâtre, une section montrant un bois important et finement radié et une zone corticale mince.

#### **3-Composition chimique :**

- Alcaloïdes totaux (0,5-2,5 %) : Mélange complexe de près d'une trentaine de composés différents :



Dérivés de type yohimbane	Dérivés de type hétéroyohimbane	Dérivés indoliques
Résérpine  Rescinammine.	Ajmalicine,  Dérivés méthoxylés, leurs isomères :réserpiline,isorésérpine  Des bases quaternaires correspondantes :serpentine et alstonine.	Ajmaline.

#### 4-Essais :

**4.1. Essais Botaniques** : caractères spécifiques (suber stratifié, prismes d'oxalate de  $\text{Ca}^{++}$ ).

**4.2.-Essais physicochimiques** : qualitatifs, quantitatifs : dosage spécifique des alcaloïdes "résérpiniques" par formation de dérivés nitrosés en 10 de couleur rouge, dosable à 390 nm par spectrophotométrie.

#### 5-Propriétés physiologiques:

Résérpine : antihypertenseur

**Effets secondaires nombreux** : augmente les sécrétions gastriques (= ulcères) et salivaire, congestion nasale, anxiété paradoxale et syndromes dépressifs.

**Ajmalicine et yohimbine** : sympatholytiques alpha bloquant (alpha-adrénolytique).

**6-Emplois.:** Les rauwolfias sont utilisées pour l'extraction des alcaloïdes :

•**Résérpine** : anti-hypertenseur TENSIONORME®

•**Raubasine** : elle n'est pas utilisée seule. Elle entre actuellement dans la formulation de spécialités utilisées dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux

#### Exemple :

Raubasine + almitrine= DUXIL®

Raubasine + dihydroergocristine= ISKEDYL®.

•**Autres Rauwolfias** : L'industrie utilise d'autres espèces riches en alcaloïdes telle que:

•**R. vomitoria:** espèce africaine à grosses racines très riche en alcaloïdes (7 à 10%).

•**R. tetraphylla:** espèce cultivée en Amérique.