

Dr. Nij

LW

3746

Presse méd. 12, 517-520 (1983). GY 1304/DES 1925/HYG 2169/MET 531/DHE 1724/
PLO 2802

M.A. Tran, J.L. Montastruc, P. Montastruc

Bases pharmacologiques de l'utilisation thérapeutique des alcaloïdes de l'ergot de seigle

Pharmacological basis for the clinical use of ergot alkaloids

The main mechanisms of action of ergot alkaloids are discussed. Their clinical use (migraine, uterine haemorrhage, orthostatic hypotension, senile cerebral insufficiency, hyperprolactinaemia or Parkinson's disease) and their adverse effects are explained by an affinity for three kinds of central and peripheral receptors: alpha adrenergic, serotonergic or dopaminergic receptors.

Presse Med., 1983, 12, pp. 517-520.

Tissu dur et violet qui envahit et consomme tout le grain de seigle, le sclérote de l'ergot demeure toujours la source commerciale de médicaments utiles aux neurologues pour leur effet anti-migraineux et aux gynécologues pour leurs propriétés ocytociques. La puissante activité des derniers dérivés, diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) et bromocriptine, confirme l'importance de l'ergot dans l'histoire de la pharmacologie et de la médecine et même dans l'histoire de l'art depuis que Saint Antoine, patron des intoxiqués, inspira de nombreux peintres [6].

L'actualité toujours réelle de l'ergot nous conduit à proposer une courte mise au point pharmacologique

volontairement simplifiée et limitée aux principaux mécanismes d'action.

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*), parasite des céréales, se développe sur les épis au cours des étés humides et chauds, sous la forme d'un éperon de couleur brun violacé. Ce champignon a été, dès le Moyen-Age, à l'origine d'intoxications alimentaires par farines contaminées connues sous le nom d'ergotisme. Diverses appellations, « mal des Ardents », « feu sacré », « feu de Saint-Antoine », évoquaient la sensation de brûlure liée à une gangrène des extrémités. Les effets toxiques affectaient les vaisseaux, le système nerveux central et l'utérus et se manifestaient par les signes suivants : spasmes artériels, confusions, hallucinations, contractions utérines [7].

En 1906, l'expérience historique de Dale [3], démontra les propriétés adrénolytiques des dérivés de l'ergot puisque l'ergotoxine inverse l'action hypertensive de l'adrénaline. Ainsi, l'adrénaline devient hypotensive après une injection d'extrait d'ergot. Cette découverte de laboratoire a, pendant longtemps, privilégié le seul effet sympatholytique des ergotés au point de masquer toutes les autres actions pharmacologiques.

RELATION ENTRE STRUCTURE ET ACTIVITE

Les dérivés de l'ergot s'obtiennent par extraction à partir de diverses souches du champignon « *Claviceps purpurea tulasne* » ou, encore, par synthèse partielle ou totale. Ces substances, fort nombreuses, se classent en plusieurs familles avec, parmi elles, au premier rang, celle des alcaloïdes polypeptidiques. Leur for-

TABLEAU I. — Affinité des alcaloïdes de l'ergot pour les récepteurs post-jonctionnels (d'après 8)

Récepteurs	Dérivés amidiques de l'acide lysergique	Dérivés peptidiques	Dérivés peptidiques dihydrogénés
Alpha-adrénergique	+	++	++
Sérotinergique	++	+	+
Dopaminergique	++	+	+
Bêta-adrénergique	0	0	0
Histaminergique	0	0	0
Cholinergique	0	0	0

mule chimique de base, le noyau « ergoline », base structurale de l'acide lysergique, présente des analogies évidentes avec les amines biogènes, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Cette parenté chimique rend compte de l'affinité élevée de ces substances pour les récepteurs spécifiques de ces 3 neuro-transmetteurs (Tableau I).

L'affinité pour les récepteurs alpha-adrénergiques caractérise les dérivés peptidiques comme le tartrate d'ergotamine ⁽¹⁾. Les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques présentent une affinité particulièrement importante pour les dérivés amidiques de l'acide lysergique : le diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D. 25) et le méthysergide ⁽²⁾. Les récepteurs bêta-adrénergiques, histaminergiques et cholinergiques ne montrent pas d'affinité pour les alcaloïdes de l'ergot [8].

Ainsi, les propriétés pharmacologiques de ces dérivés traduisent leur interaction avec 3 populations de récepteurs, alpha-adrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques. Pour un récepteur donné, l'affinité varie encore selon le dérivé ou selon le territoire. Ainsi s'expliquent l'étendue et la diversité de leur utilisation thérapeutique.

MÉDICAMENTS SE FIXANT SUR LES RÉCEPTEURS ALPHA-ADRENERGIQUES

Les stimulants alpha-adrénergiques

Leurs propriétés s'exercent sur 2 territoires : le territoire vasculaire et le myomètre. Dans le territoire vasculaire, la stimulation du récepteur alpha entraîne la vasoconstriction et, même, l'ischémie périphérique. Dans le myomètre, la mise en jeu de récepteurs alpha détermine l'effet ocytotique des dérivés de l'ergot puisque, expérimentalement, les inhibiteurs alpha, phentolamine (Regitine®) ou dihydroergotoxine, bloquent ce type de réponse. L'activation des récepteurs alpha-utérins se caractérise par une augmentation des 3 paramètres de la contraction utérine : fréquence, amplitude et tonus de base. Deux dérivés, le tartrate

d'ergotamine ⁽¹⁾ et la méthyl-ergométrine ⁽⁴⁾ présentent des indications thérapeutiques en rapport avec cette propriété agoniste alpha-adrénergique.

Le tartrate d'ergotamine ⁽¹⁾

Cette substance montre, à la fois, des actions vasoconstrictrices et utérotoniques. Sa propriété vasoconstrictrice très marquée au niveau des vaisseaux crâniens (territoires carotidien externe et basilaire) rend compte de son efficacité dans le traitement de la crise de migraine dont l'un des facteurs pathogéniques serait constitué par l'hypotonie, la distension et l'augmentation de la pulsatilité des artères extra et intra-crâniennes. Ces modifications entraînent une stimulation exagérée des terminaisons libres périvasculaires, à l'origine de la sensation douloureuse [4, 11]. Ce médicament de la crise migraineuse doit être absorbé dès les premiers symptômes cliniques.

Les propriétés utérotoniques de l'ergotamine la contre-indiquent durant la grossesse et l'accouchement jusqu'à la délivrance. Ses propriétés vasoconstrictrices rendent son administration dangereuse dans les affections vasculaires oblitérantes, l'insuffisance coronarienne, l'hypertension artérielle, le syndrome de Raynaud... En outre, le risque d'ergotisme aigu contre-indique l'administration prolongée et continue d'ergotamine en gynécologie et chez le migraineux.

L'association de la caféine à l'ergotamine ⁽⁵⁾ favorise l'absorption digestive de l'ergotamine et majore l'efficacité du dérivé de l'ergot.

La prise simultanée d'ergotamine et d'antibiotiques du groupe des macrolides (T.A.O. ; triacétololéandomycine) et des tétracyclines, favorise les accidents d'ergotisme aigu avec des manifestations cliniques de type ischémique. Le mécanisme étiologique de cette interaction n'est pas entièrement connu. On a envisagé une élévation du taux plasmatique de l'ergotamine par inhibition de la métabolisation hépatique [1].

La méthyl-ergométrine ⁽⁴⁾

Le profil pharmacologique de la méthyl-ergométrine diffère de celui de l'ergotamine. A la différence de l'ergotamine, elle exerce un effet vasoconstricteur très faible mais elle stimule très fortement le myomètre (action utérotonique). Son utilisation en cas d'hémorragies utérines résulte seulement de la contraction soutenue des fibres du myomètre [4].

L'ergométrine est donc le dérivé de l'ergot de seigle indiqué en obstétrique : en particulier, dans les hémorragies utérines (hémorragies du post-partum, ménor-

⁽¹⁾ Gynergène - Laboratoires Sandoz.

⁽²⁾ Désernil-Sandoz - Laboratoires Sandoz.

⁽³⁾ Hydergine - Laboratoires Sandoz.

⁽⁴⁾ Méthergin - Laboratoires Sandoz.

⁽⁵⁾ Gynergène caféiné - Laboratoires Sandoz.

ragies et métrorragies fonctionnelles sévères, hémorragies après interruption de grossesse ou curetage) et dans la rétraction utérine après expulsion du placenta.

L'ergométrine augmente le tonus de base de l'utérus gravide : cette propriété la contre-indique durant la grossesse et l'accouchement. Malgré son très faible pouvoir vasoconstricteur [2], ce médicament doit être utilisé avec précaution chez le sujet hypertendu ou atteint d'affection vasculaire oblitérante.

Les inhibiteurs alpha-adrénergiques

La dihydroergotamine ⁽⁶⁾

La dihydroergotamine est le prototype des alcaloïdes dihydrogénés. La dihydrogénation modifie considérablement les propriétés de base des dérivés polypeptidiques. Ainsi, l'effet stimulant alpha-adrénergique s'amoindrit et s'exerce sur les veines, tandis que l'activité bloquante alpha s'exacerbe et se manifeste surtout au niveau des artères.

En fait, pour un territoire donné, cette substance détermine des effets vasculaires complexes qui dépendent du tonus vasculaire préexistant.

La dihydroergotamine est donc proposée dans l'hypotension orthostatique et les insuffisances fonctionnelles de la circulation à basse pression : son action veino-constrictrice favorise le retour veineux et corrige la stase dans les parties déclives [4]. Dans le traitement de fond de la migraine, la dihydroergotamine contrôle le tonus des artères extra-crâniennes et prévient la phase de vasoconstriction contemporaine des prodromes [11].

Des accidents ischémiques peuvent s'observer après administration simultanée de dihydroergotamine et d'antibiotiques du groupe des macrolides et des tétracyclines. Il faut donc, comme pour l'ergotamine, proscrire l'association de ces médicaments à la dihydroergotamine [1].

La dihydroergotoxine ⁽⁸⁾ et la *nicergoline* ⁽⁷⁾

Ces deux médicaments, doués d'une forte activité sympatholytique alpha, assurent une vasodilatation artérielle qui rend compte de leur utilisation dans les troubles vasculaires périphériques de nature ischémique [12]. De plus, ces substances amélioreraient le métabolisme cérébral en favorisant l'utilisation d'oxygène par le tissu nerveux. Elles sont donc proposées aussi dans le traitement des troubles de la sénescence cérébrale [12].

MEDICAMENTS SE FIXANT SUR LES RECEPTEURS SÉROTONINERGIQUES

Les stimulants sérotoninergiques

La propriété agoniste sérotoninergique caractérise aussi l'ergotamine ⁽¹⁾. Ainsi, dans les territoires carotidiens externe et basilaire, l'effet vasoconstricteur de cette substance relève à la fois d'une stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques (voir plus haut) et sérotoninergiques. Cette vasoconstriction de nature sérotoninergique explique, en partie, l'activité de ce dérivé de l'ergot dans la crise de migraine [11].

Les antagonistes sérotoninergiques

Deux dérivés amidiques de l'ergot : le diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D. 25), substance hallucinogène sans intérêt thérapeutique, et le méthysergide ⁽²⁾ possèdent cette propriété. Le méthysergide exerce une puissante action antisérotoninergique par blocage des récepteurs sérotoninergiques centraux. Cette propriété explique l'utilisation de cette substance dans le traitement de fond de certaines migraines imputables à une libération excessive de sérotonine [4, 11]. Ce dérivé, par ailleurs, présente une activité utérotonique et vasoconstrictrice modérée [2] ; il doit cependant être utilisé avec les mêmes précautions que la méthylergométrine chez l'hypertendu et le sujet artériopathique. L'administration prolongée de méthysergide peut provoquer une réaction à type de fibrose, en particulier rétropéritonéale, ou même péricardique, dont le mécanisme est encore mal connu (pas de prescription continue et prolongée).

MEDICAMENTS SE FIXANT SUR LES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

La bromocriptine ⁽⁸⁾ est le chef de file des dérivés de l'ergot, agonistes des récepteurs dopaminergiques centraux. Elle reproduit les effets de la dopamine au niveau des voies hypothalamo-hypophysaire, méso-limbique, nigrostriée et, aussi, au niveau de l'area postrema (zone chémosensible bulbaire du vomissement). Ces sites d'actions centraux rendent compte de ses principales indications thérapeutiques et de ses effets adverses [5].

Indications thérapeutiques

Inhibition de la sécrétion de prolactine

La stimulation des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques active la sécrétion du prolactin-inhibiting factor (P.I.F.) et inhibe la sécrétion de prolactine. Cette propriété s'utilise dans tous les états d'hyperprolactinémie, en particulier les syndromes « aménorrhée-galactorrhée » idiopathiques du post-partum ou

⁽⁶⁾ Dihydroergotamine-Sandoz - Laboratoires Sandoz.

⁽⁷⁾ Sermion - Specia.

⁽⁸⁾ Parlodel - Laboratoires Sandoz.

iatrogènes (neuroleptiques ou estroprogestatifs). La prescription de la bromocriptine est aussi possible en cas d'adénome hypophysaire à prolactine [5].

Traitement de la maladie de Parkinson

L'effet dopaminergique de la bromocriptine devait naturellement conduire à son utilisation dans la maladie de Parkinson, caractérisée par une déplétion des noyaux gris centraux en dopamine. Le médicament utilisé à fortes doses, seul ou en association avec la Dopa, s'avère plus efficace sur la symptomatologie akînéto-hypertonique que sur le tremblement [5]. Il permet la réduction des effets secondaires de la Dopa et une relance de l'action thérapeutique de la dopa-thérapie chez le parkinsonien évolué [9]. Cependant, son intérêt comme traitement de première intention de la maladie reste encore discuté [10].

RÉSUMÉ

Bases pharmacologiques de l'utilisation thérapeutique des alcaloïdes de l'ergot de seigle

Les principaux mécanismes d'action pharmacologique des alcaloïdes de l'ergot de seigle sont détaillés. Leur utilisation thérapeutique dans la migraine, les hémorragies utérines, l'hypotension orthostatique, la sénescence cérébrale, les hyperprolactinémies ou la maladie de Parkinson et leurs effets adverses s'expliquent par leur interaction avec 3 populations de récepteurs des monoamines centrales et périphériques : alpha-adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques.

Presse Med., 1983, 12, pp. 517-520.

Effets secondaires

La stimulation des récepteurs dopaminergiques du système limbique et de l'area postrema (zone chémosensible du bulbe, centre du vomissement) peut expliquer, respectivement, les hallucinations et les nausées (ou vomissements) observées en début de traitement ou lors de l'utilisation de fortes doses de bromocriptine. L'activation de récepteurs dopaminergiques périphériques peut entraîner une baisse tensionnelle ou des syndromes orthostatiques. L'ensemble de ces manifestations indésirables disparaît généralement avec la poursuite du traitement.

Références

1. Azria M., Kiechel J.R., Lavene D. : Contribution à l'étude de l'interaction de la triacétyléandamycine avec l'ergotamine ou de la dihydroergotamine. *J. Pharmacol. (Paris)*, 1979, 10, 431-438.
2. Clark B.J. : Cardiovascular effects of ergot alkaloids. *J. Pharmacol. (Paris)*, 1979, 10, 439-453.
3. Dale H.H. : On some physiological actions of ergot. *J. Physiol. (London)*, 1906, 34, 163-206.
4. Fanchamps A. : Survol des applications thérapeutiques des dérivés de l'ergot. *J. Pharmacol. (Paris)*, 1979, 10, 567-587.
5. Goldstein M., Calne D.B., Lieberman A., Thorner M.O. : Ergot compounds and Brain function. Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* Vol. 23, Raven Press, 1980, pp 413.
6. Kierulf H. : L'ergotisme chez Bosch et Grünwald. *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11, 2803-2809.
7. Larcen A., Lambert H. : Les intoxications par les dérivés de l'ergot de seigle. Masson, Paris, 1977, 194 pp.
8. Loew D.M., Müller-Schweinitzer E. : Alcaloïdes de l'ergot de seigle, récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques. *J. Pharmacol. (Paris)*, 1979, 10, 383-399.
9. Rascol A., Guiraud-Chaumeil B., Montastruc J.L., David J., Clanet M. : Long term treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 1979, 42, 143-150.
10. Rascol A., Montastruc J.L., Guiraud-Chaumeil B., Clanet M. : La bromocriptine comme premier traitement de la maladie de Parkinson. Résultats à long terme. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1982, 138, 367-385.
11. Raskin N.H. : Pharmacology of migraine. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1981, 21, 463-478.
12. Venn R.D. : Clinical pharmacology of ergot alkaloids in senile cerebral insufficiency. In : - Ergot alkaloids and related compounds - Berde B. and Schild H.O. eds. Springer Verlag ; Berlin, Heidelberg, New York : 1978, 533-560.

Article reçu le : 19.10.82

Acceptation définitive le : 17.11.82.