

J. Pharmacol. (Paris), 1972, 3, 1, 31-45.

Dérivés de l'ergot
Photosensibilité
Electroencéphalogramme
Papio papio

ACTION DE QUATRE DÉRIVÉS DE L'ERGOT * SUR LA PHOTSENSIBILITÉ ET L'E.E.G. DU *PAPIO PAPIO*

par Ghislaine VUILLON-CACCIUTTOLO et Emmanuel BALZANO

Laboratoire de Neurophysiologie appliquée, Institut de Neurophysiologie
et Psychophysiologie, C.N.R.S., 51, chemin J.-Aiguier, F. 13 - Marseille-09

Action of four derivatives of ergot upon the photosensitivity and the EEG of the Papio papio.

by Ghislaine VUILLON-CACCIUTTOLO and Emmanuel BALZANO, J. Pharmacol. (Paris), 1972, 3, 1, 31-45.

The acute effects of four compounds derived from ergot have been studied in baboons (*Papio papio*) chronically implanted for E.E.G. recording. While the animals are seated in a primate chair, their behaviour, their E.E.G. and their responses to intermittent photic stimulation are studied before, during and after intravenous injection. Visual evoked potentials are recorded from the occipital cortex and the lateral geniculate body.

1. Lysergic acid and methane sulfonate of dihydroergotamine (100 µg/kg) produce no modifications of behavior, E.E.G., photosensitivity or visual evoked responses (V.E.R.).

2. Tartrate of ergotamine has no effects on behaviour but induces some change in the E.E.G. At 200 µg/kg it inhibits photosensitivity for 2 to 3 hours. With this dose, the amplitude of occipital V.E.R. wave II showed an initial increase at 5 min followed by a decrease at 15 min. These changes disappear within about 1 hour. An almost identical chronological change was observed in the first wave of the V.E.R. recorded at the lateral geniculate body.

3. Maleate methyl ergometrine induces behavioral changes immediately after injection. With 400 µg/kg to 2 mg/kg, the baboon loses his aggressivity, turns his head, chews, refuses to eat, while showing hypersalivation, mydria-

* Nous remercions les Laboratoires Sandoz qui nous ont gracieusement fourni les produits nécessaires à cette expérimentation.

Travail reçu le 9 juillet 1971 et accepté le 8 octobre 1971.

Tirés à part : G. VUILLON-CACCIUTTOLO (à l'adresse ci-dessus).

sis and hypotonia. The E.E.G. amplitude is diminished and the frequency increases after 400 to 800 $\mu\text{g/kg}$. With higher doses (up to 2 mg/kg) fast activities disappear while slow waves appear anteriorly. The E.E.G. rhythms are back to normal within about 2 to 5 hours depending on the dose. After 400 $\mu\text{g/kg}$ the photosensitivity is blocked for 2-3 hours starting about 5 min. following its administration. The V.E.R. recorded from the lateral geniculate body showed a decreased amplitude of the first wave. The V.E.R. recorded from the occipital cortex revealed a decreased amplitude of wave II and an increased amplitude of wave III. These changes were no longer apparent at about 3 hours.

It is evident that there is a good correlation between the amplitude of the earliest wave of the visual evoked potential and the degree of photosensitivity; only the drugs acting on the most specific visual afferent system are effective at blocking photosensitivity.

INTRODUCTION

Après que WALTER et coll. (1970) eurent démontré que la lysergamide (LSD 25) inhibe chez le *Papio papio* les réponses myocloniques induites par la stimulation lumineuse intermittente (S.L.I.), d'autres drogues hallucinogènes telles que la psilocybine, la diméthyltryptamine et la mescaline ont été essayées vis-à-vis du pouvoir de la stimulation lumineuse intermittente chez ces animaux ainsi que certains dérivés de l'ergot de seigle (MELDRUM et NAQUET, 1971); ces auteurs montrent ainsi que le Bol 148 et la méthysergide modifient le comportement du Babouin et provoquent quelques perturbations neurovégétatives, un ralentissement de l'électroencéphalogramme (E.E.G.) et une facilitation des décharges de pointes ondes spontanées; cependant, la durée du blocage de la photosensibilité est plus importante avec la méthysergide qu'avec le Bol 148. La méthergoline provoque peu de modifications comportementales et électroencéphalographiques et bloque peu les réponses induites par la stimulation lumineuse intermittente.

A la suite de ces résultats, il nous a semblé intéressant d'étudier les effets de certains autres dérivés de l'ergot de seigle considérés comme dépourvus de propriétés hallucinogènes, tels que le méthane sulfonate de dihydroergotoxine, le tartrate d'ergotamine, le maléate de méthyl ergométrine et l'acide lysergique.

Techniques.

Soixante-quatre expériences ont été réalisées sur 12 *Papio papio* adolescents dont le poids est compris entre 3 kg et 7 kg. Ces animaux sont porteurs de 18 à 36 électrodes corticales implantées chroniquement selon la technique décrite par KILLAM et coll. (1967) et MELDRUM et coll. (1970).

— L'observation du comportement des animaux non anesthésiés, installés sur des chaises spéciales, l'enregistrement de l'électroencéphalogramme et de l'électrocardiogramme, la classification des *Papio papio* selon l'importance des réponses obtenues pendant la stimulation

lumineuse
MELDRUM
(1971)
durant
Tween
temen
bilité
valle

1. A
pour
bation
est a
pas n
2. A
comp
ralen
façon
trentu
pagn
ne s
mais

papio

quell
à 1

Journ.

lumineuse intermittente (S.L.I.) à 25 Hz ont été décrits précédemment (KILLAM et coll. 1967 ; MELDRUM et coll., 1970).

— Les potentiels évoqués sont étudiés selon la technique décrite par WALTER et coll. (1971).

— Les enregistrements sont effectués avant, pendant et à intervalles réguliers (parfois durant 7 heures) après l'injection intraveineuse des différentes drogues utilisées.

— Ces substances sont dissoutes dans du sérum physiologique additionné de Tween 20 ; l'injection intraveineuse de ce solvant n'entraîne aucune modification du comportement, de l'électroencéphalogramme, de l'électrocardiogramme et du degré de photosensibilité des animaux. Aucun singe n'a été testé plus de trois fois avec la même drogue et l'intervalle entre chaque injection est généralement d'au moins une semaine.

— Au cours de certaines expériences, la température rectale a été prise.

RESULTATS

1. ACTION DE L'ACIDE LYSERGIQUE.

— Dix expériences réalisées sur 8 animaux montrent que l'acide lysergique pour des doses comprises entre 100 µg/kg et 2 mg/kg, n'entraînent aucune perturbation du rythme cardiaque ; cependant dans deux cas, une légère bradycardie est apparue immédiatement après l'injection intraveineuse.

— Le comportement, l'électroencéphalogramme et la photosensibilité ne sont pas modifiés, quelle que soit la dose utilisée.

2. ACTION DU MÉTHANE SULFONATE DE DIHYDROERGOTOXINE.

Seize expériences ont été réalisées sur dix *Papio papio*. Les doses utilisées sont comprises entre 100 µg/kg et 2 mg/kg.

— L'élément le plus constant a été, dès la fin de l'injection intraveineuse un ralentissement de la fréquence cardiaque ; celui-ci peut se poursuivre, mais de façon intermittente, pendant les cinq premières minutes et rarement au-delà de trente minutes. A partir de 500 µg/kg la bradycardie est parfois sévère et accompagnée d'une arythmie. Cependant, l'importance et la durée de ces modifications ne s'accroissent pas proportionnellement à l'augmentation de la dose injectée, mais varient plutôt en fonction des animaux.

— Le comportement des singes demeure normal ; cependant chez deux *Papio papio*, une sudation est apparue pour des doses de 250 µg/kg et de 500 µg/kg.

— L'activité électrique corticale, dans l'ensemble, ne subit pas de variation quelle que soit la dose, quoique chez deux animaux, pour des doses supérieures à 1 mg/kg, les décharges paroxystiques spontanées ont été facilitées.

— La photosensibilité n'est pas modifiée.

3. ACTION DU TARTRATE D'ERGOTAMINE.

Dix-huit expériences ont été réalisées sur 11 animaux. Les doses sont comprises entre 100 et 500 $\mu\text{g/kg}$.

— Dès la fin de l'injection intraveineuse et même pendant l'injection une arythmie cardiaque survient. Cette arythmie, parfois sévère, peut persister 20 à 50 s ; une bradycardie s'installe et peut durer deux à cinq heures selon la dose injectée. L'intervalle entre chaque systole augmente avec la quantité de drogue administrée. De ce fait, des doses supérieures à 500 $\mu\text{g/kg}$ n'ont jamais été utilisées.

— Le tartrate d'ergotamine n'a aucune action sur le comportement du *Papio papio*.

— Du point de vue électroencéphalographique, dès l'administration d'une dose de 150 $\mu\text{g/kg}$, les activités rythmiques recueillies dans le territoire central, lorsque l'animal est au repos sensorimoteur, apparaissent plus fréquemment et sont quelque peu augmentées en amplitude. Elles surviennent 6 à 7 minutes après l'injection. Ces activités sont plus ou moins amples et tendent à disparaître une heure après. Les décharges de pointes ondes sont facilitées.

Avec 200 $\mu\text{g/kg}$, les modifications des activités centrales déjà notées sont accentuées (fig. 1 A). Ce type de variations n'est cependant pas constant et n'augmente pas avec les doses de tartrate d'ergotamine. Parfois nous avons pu noter un ralentissement des rythmes au cours de la première heure suivant l'injection intraveineuse, pour les doses de 200 et 300 $\mu\text{g/kg}$.

— La drogue n'a aucun effet sur la photosensibilité pour des doses de 100 $\mu\text{g/kg}$; par contre, avec 150 $\mu\text{g/kg}$, les manifestations paroxystiques électrographiques et cliniques induites par la stimulation lumineuse intermittente sont bloquées dès la 15^e minute pendant une demi-heure. Pour 200 et 250 $\mu\text{g/kg}$, le blocage survient toujours à partir de la 15^e minute, mais la protection peut durer 3 heures ; à partir de ce moment, les manifestations électrographiques et cliniques réapparaissent (+ 1 et + 2 de la classification), cependant il faut attendre 4 heures pour que l'animal récupère sa photosensibilité initiale (+ 3) (fig. 1 A et 1 B). La durée de protection augmente avec la dose.

— Les potentiels évoqués visuels recueillis au niveau du cortex occipital sont modifiés. Cinq minutes après l'injection intraveineuse, l'onde II (selon MENINI et coll., 1970) de la réponse augmente en amplitude ; elle diminue à la 15^e minute par rapport à celle du contrôle ; une heure après, la réponse évoquée se normalise (fig. 2). Au niveau du corps genouillé latéral, l'onde précoce du potentiel suit la même évolution que celle de l'onde II précédemment décrite (fig. 2). Dans la région fronto-rolandique, le potentiel évoqué semble disparaître également pendant une heure.

4. ACTION DU MALÉATE DE MÉTHYLERGOMÉTRINE.

Vingt expériences ont été réalisées sur onze *Papio papio* avec des doses allant de 200 $\mu\text{g/kg}$ à 2 mg/kg.

FIG. 1
bilité
en ha
suivar
I
avant
-
cortic
menta
-
parox

FIG. 2
du P.

(A) PP.498 - Inj. TARTRATE D'ERGOTAMINE 200 μ /kg IV.

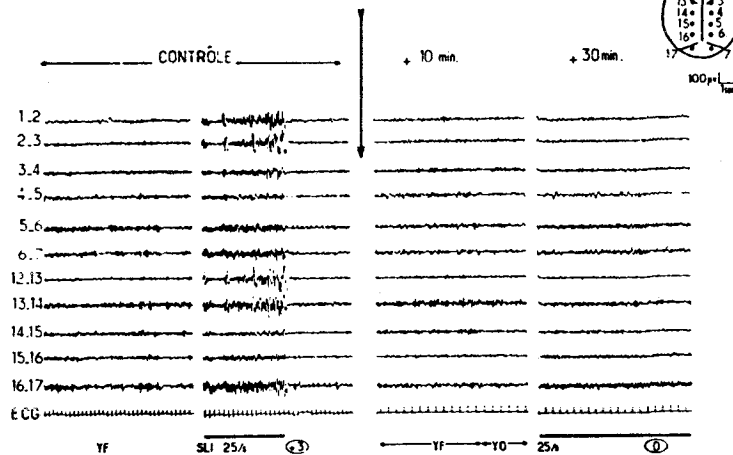


FIG. 1 A. — Action du tartrate d'ergotamine (200 μ g/kg I.V.) sur l'activité E.E.G. et la photosensibilité du Papio papio 498. L'emplacement des électrodes corticales est indiqué sur le schéma situé en haut et à droite de la figure. Les dérivations corticales sont recueillies en bipolaire (1-2, 2-3 et suivantes). L'électrocardiogramme (E.C.G.) est enregistré sur la dernière dérivation.

La stimulation lumineuse intermittente (SLI) à 25 Hz provoque des myoclonies de type + 3 avant l'injection (contrôle).

— 10 minutes après l'injection intraveineuse de 200 μ g/kg de tartrate d'ergotamine, les rythmes corticaux (yeux ouverts : YO, et yeux fermés : YF) ne sont pas modifiés, si ce n'est une légère augmentation d'amplitude des activités rythmiques recueillies dans le territoire central (3-4 et 13-14) ;

— 30 minutes après l'injection, la S.L.I. n'est plus capable de provoquer les manifestations paroxystiques, électrographiques et cliniques (0).

(B) PP.498 - TARTRATE D'ERGOTAMINE - 200 μ /kg I.V.

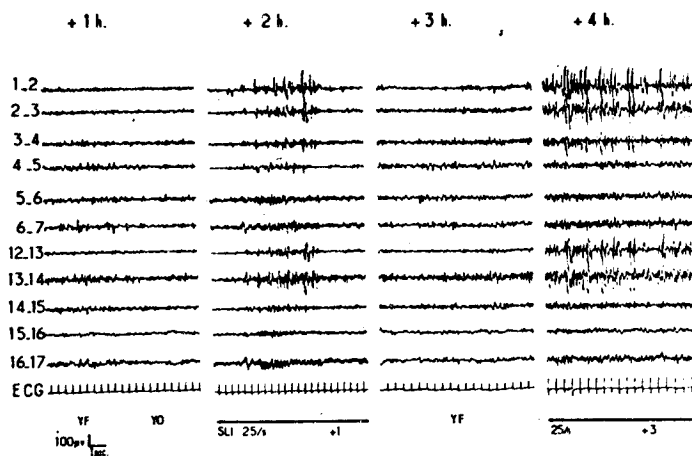


FIG. 1 B. — Action du tartrate d'ergotamine (200 μ g/kg I.V.) sur l'activité E.E.G. et la photosensibilité du Papio papio 498. Les enregistrements sont recueillis 1, 2, 3 et 4 heures après l'injection :

— deux heures après, la S.L.I. provoque des clonies des paupières (+ 1).

— quatre heures après, les réponses généralisées du type (+ 3) réapparaissent.

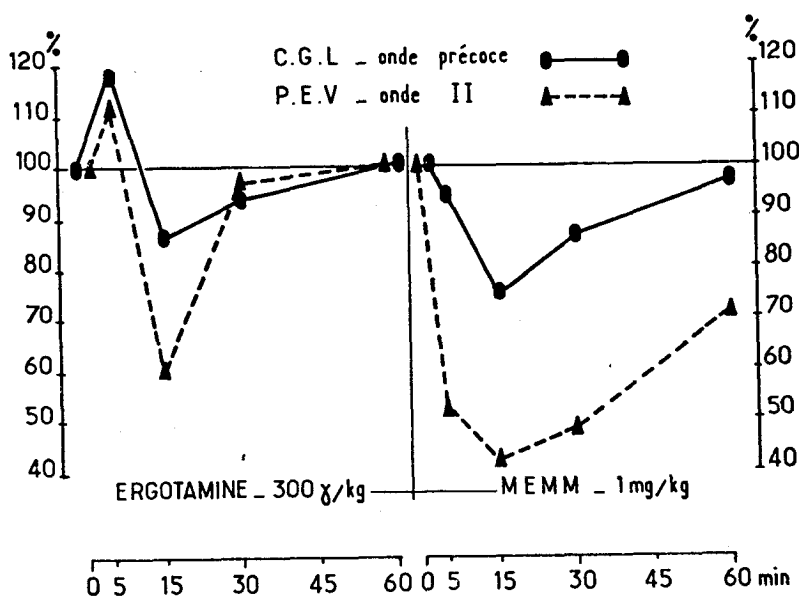


FIG. 2. — Potentiels évoqués visuels. Les potentiels évoqués visuels sont enregistrés au niveau du cortex visuel (P.E.V.) et du corps genouillé latéral (C.G.L.), après qu'une application d'homatropine ait provoqué une mydriase stable. Grâce à des techniques de sommation (Enhancétron), les réponses évoquées obtenues sont la « moyenne » de 50 potentiels.

L'action, sur les potentiels évoqués, produite par une dose de 300 µg/kg de tartrate d'ergotamine et de 1 mg/kg de maléate de méthylergométrine (MEMM) a été étudiée sur trois animaux. Ces drogues agissent sur la partie précoce des potentiels évoqués.

Pour chaque expérience, l'amplitude (mesurée en millimètres) de l'onde II du PEV occipital et de l'onde précoce de la réponse géniculée est évaluée en pourcentage de l'amplitude de chacune de ces ondes recueillies avant l'injection (cette valeur étant considérée arbitrairement égale à 100 %).

Les valeurs notées en ordonnée sont la moyenne des pourcentages, calculés pour les trois expériences, de l'onde II des PEV (trait pointillé) et de l'onde précoce géniculée (trait plein).

En abscisse est noté le temps après la fin de l'injection intraveineuse. Le contrôle correspond au temps zéro.

— Dès la fin de l'injection intraveineuse, le maléate de méthylergométrine provoque une sévère bradycardie accompagnée d'une arythmie pouvant persister 10 s à 2 mn selon la dose injectée et selon les animaux. Par la suite, le rythme cardiaque tend à se normaliser rapidement. Cependant, dans deux cas, la bradycardie a pu persister pendant 5 h. De plus, chez un animal, pour une dose de 850 µg/kg, la drogue a entraîné des anomalies dans la morphologie du complexe PQRST pendant 30 mn environ.

— Des modifications comportementales surviennent 1 à 2 mn après la fin de l'injection, à partir de 850 µg/kg, une dilatation pupillaire, une hypersalivation et des mouvements de mâchonnement apparaissent. L'animal est calme, a perdu toute agressivité, il ne réagit pas et se laisse caresser. Le regard est fixe et hagard. Le singe ne suit plus des yeux ; mais il présente des mouvements de rotation de la tête et quelquefois des happements. Il cligne fréquemment des paupières ; il refuse

la ne
fraye

plus
appa
com
tête
train
ter a
care
mais
et re

FIG.
des é
est e
dériv
(YF)
raisse

gom
une
800
les y
par
bou
parc
800
bou

la nourriture. En liberté, sa motricité est ralentie, il présente des mouvements de frayeur et de fuite, mais il peut marcher normalement.

Au fur et à mesure que la dose augmente, le comportement de l'animal est de plus en plus perturbé. Pour une dose de 2 mg/kg, l'hypersalivation et la mydriase apparaissent dans les 25 à 40 s qui suivent l'injection. En plus des modifications comportementales décrites précédemment, le singe présente des secousses de la tête ; quand il est en liberté, il reste assis dans une attitude prostrée, il se laisse traîner dans cette position et présente une légère hypotonie musculaire. Il peut rester appuyé sur le dos de sa main plusieurs minutes. L'animal est calme et se laisse caresser facilement ; il peut avoir cependant une ébauche de fuite. Il peut marcher, mais plus lourdement. Ce comportement persiste 1 h à 2 h selon la dose administrée et redevient normal 2 à 3 h après l'injection.

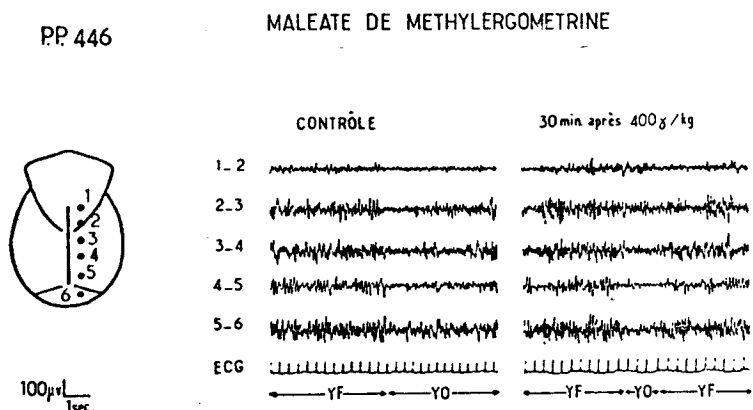


FIG. 3. — Action du maléate de méthylergométrine sur l'E.E.G. du *Papio papio* 446. L'emplacement des électrodes corticales est indiqué sur le schéma situé à gauche de la figure. L'enregistrement E.E.G. est effectué en dérivation bipolaire. L'électrocardiogramme (E.C.G.) est recueilli sur la dernière dérivation.

Les rythmes corticaux sont enregistrés avant l'injection (contrôle), l'animal ayant les yeux fermés (YF) et les yeux ouverts (YO).

— 30 minutes après l'injection intraveineuse de 400 µg/kg de maléate de méthylergométrine apparaissent dans la région frontale (1-2) des rythmes rapides à 25 Hz.

— Les modifications électrographiques induites par le maléate de méthylergométrine se traduisent par une accélération des activités pendant 2 heures pour une dose de 400 µg/kg (fig. 3) et pendant seulement une dizaine de minutes pour 800 µg/kg. L'amplitude globale des rythmes est de plus diminuée. Lorsqu'on ferme les yeux de l'animal, on note dans les régions antérieures des fréquences à 25 Hz ; par contre, dans les régions postérieures, le rythme alpha survient en très longues bouffées avec une fréquence légèrement plus rapide que la normale. Les activités paroxystiques spontanées sont diminuées dans leur fréquence d'apparition. Pour 800 µg/kg, dès la dixième minute peuvent survenir dans les régions antérieures des bouffées d'ondes lentes (2 à 5 Hz).

Il en est de même pour une dose de 850 $\mu\text{g/kg}$ (fig. 4) mais la période où prédominent les activités rapides est de plus courte durée. Lorsque l'animal a les yeux ouverts, de nombreuses ondes lambda se détachent sur le tracé E.E.G. Par la suite, les ondes lentes notées dès 800 $\mu\text{g/kg}$ dans les régions antérieures sont plus nettes.

MALEATE DE METHYLERGOMETRINE
PP 433

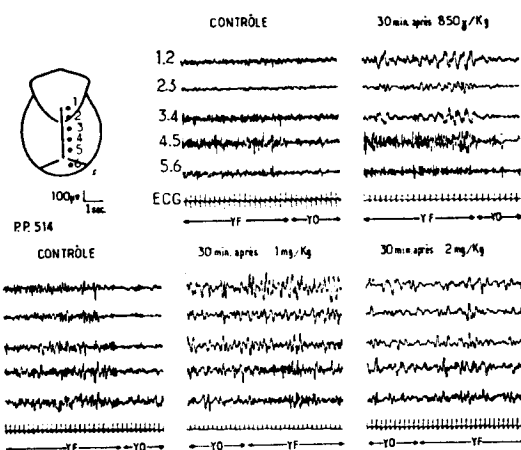


FIG. 4. — Action sur l'E.E.G. de différentes doses de maléate de méthylergométrine. Les enregistrements sont recueillis en dérivation bipolaire à partir des points corticaux indiqués sur le schéma de gauche. L'électrocardiogramme (E.C.G.) est enregistré sur la dernière dérivation.

Chez le *Papio papio* 433, la drogue (850 $\mu\text{g/kg}$ I.V.) modifie les rythmes enregistrés avant l'injection (contrôle): le rythme alpha apparaît en longues bouffées (4-5), tandis que des ondes lentes envahissent les régions frontales (1-2), lorsque l'animal a les yeux fermés (YF).

Chez le *Papio papio* 514, 30 minutes après l'injection intraveineuse de 1 mg/kg, le tracé E.E.G. se ralentit; cette modification est encore plus accentuée 30 minutes après 2 mg/kg.

Avec des doses plus fortes (1 et 2 mg/kg) (fig. 4), l'accélération des rythmes ne persiste que quelques secondes. Des ondes lentes surviennent dans les régions antérieures; elle diffusent quelque peu dans les régions occipitales, mais laissent persister le rythme alpha. Les anomalies paroxystiques sont nettement facilitées et peuvent survenir en longues bouffées pouvant durer 20 secondes (pour 2 mg/kg).

Le temps de récupération d'un tracé normal varie entre 2 et 5 heures, selon la quantité de drogue injectée.

— En ce qui concerne la photosensibilité, le maléate de méthylergométrine, pour des doses de 200 $\mu\text{g/kg}$, retarde seulement dans le temps l'apparition des manifestations paroxystiques électrocliniques de type + 3 (identiques au contrôle) induites par la stimulation lumineuse intermittente: par exemple, pour un animal donné, si ces décharges paroxystiques sont induites dès le début de la stimulation, après 200 $\mu\text{g/kg}$ de maléate de méthylergométrine, elles apparaissent toujours, mais il faut stimuler 3 à 4 minutes. Pour des doses de 400, 800 et 2.000 $\mu\text{g/kg}$, la

FIG. 5
papio
indiqu
l'électr
L
des m
—
bouffé
—
électro
les ré

FIG.
du P
point
ainsi
S.L.I

(A) P.P. 498 - MALEATE DE METHYLERGOMETRINE - 2mg/kg I.V.

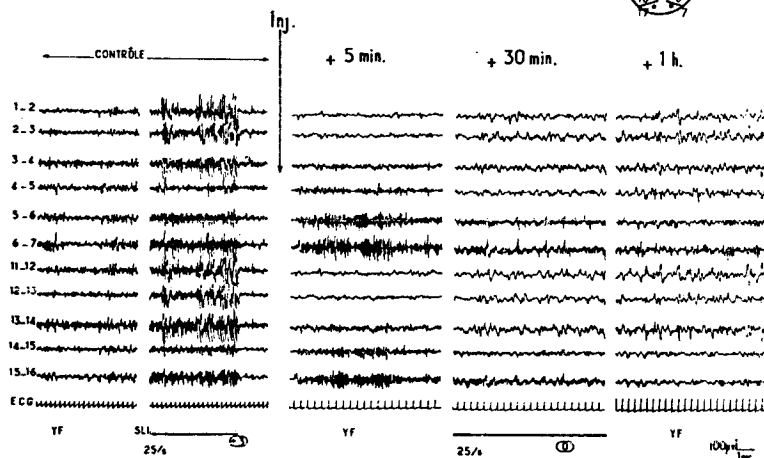


FIG. 5 A. — Action du maléate de méthylérgométrine sur l'E.E.G. et la photosensibilité du Papio papio 498. L'enregistrement E.E.G. (dérivations bipolaires) est recueilli à partir des points corticaux indiqués sur le schéma situé en haut et à droite de la figure. Sur la dernière dérivation est enregistré l'électrocardiogramme (E.C.G.).

La stimulation lumineuse intermittente (S.L.I.) à 25 Hz provoque, avant l'injection (contrôle), des myoclonies de type + 3.

— 5 minutes après l'injection de 2 mg/kg de drogue le rythme alpha apparaît en longues bouffées.

— 30 minutes après, la S.L.I. est incapable de provoquer des manifestations paroxystiques, électrographiques et cliniques (0). 30 minutes et surtout 1 heure après, les rythmes lents envahissent les régions frontales et diffusent dans les régions occipitales.

(B) - MALEATE DE METHYLERGOMETRINE - 2mg/kg I.V.

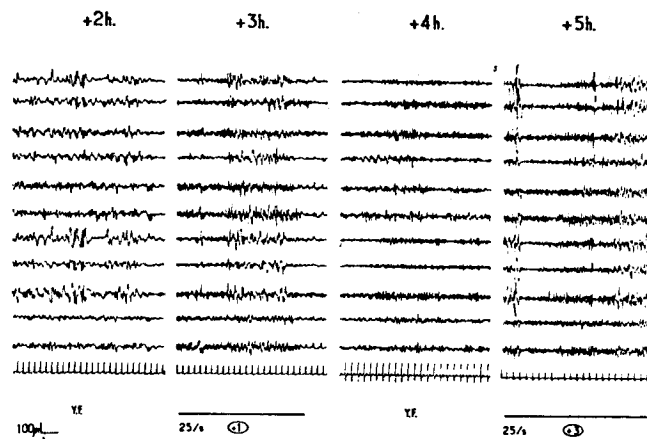


FIG. 5 B. — Action du maléate de méthylérgométrine (2 mg/kg I.V.) sur l'E.E.G. et la photosensibilité du Papio papio 498. Deux heures après l'injection, la drogue facilite l'apparition des décharges de pointes-ondes spontanées.

Trois heures après sous S.L.I., apparaissent des manifestations paroxystiques électrographiques ainsi que des clonies des paupières (+ 1).

Trois heures et surtout quatre heures après, le tracé tend à se normaliser et 5 heures après, la S.L.I. à 25 Hz induit à nouveau des clonies généralisées de type +3.

photosensibilité est bloquée dès la 5^e minute durant deux heures. De plus, il faut noter qu'avec l'augmentation de la dose, les manifestations cliniques comparables au contrôle apparaissent de plus en plus tardivement (5 heures après l'injection pour 2.000 µg/kg (fig. 5 A et 5 B).

— La température rectale relevée après l'injection I.V. de 1 mg/kg de maléate de méthylergométrine a augmenté de 7 dixièmes de degré, mais aucune augmentation n'a été remarquée avec 2 mg/kg.

— Les potentiels évoqués occipitaux sont modifiés dès la cinquième minute après l'injection intraveineuse (fig. 2). L'onde II de la réponse diminue en amplitude, tandis que celle de l'onde III augmente. Les potentiels évoqués redeviennent identiques au contrôle, 3 heures après l'injection (fig. 6).

L'onde précoce du potentiel évoqué, au niveau du corps genouillé latéral, diminue d'amplitude (fig. 2), la réponse évoquée dans le territoire fronto-rolandique est bloquée dès la cinquième minute après l'injection et ne réapparaît qu'une heure après, moment où l'onde II du P.E.V. occipital commence à augmenter en amplitude.

MALEATE DE METHYLERGOMETRINE 1mg/kg

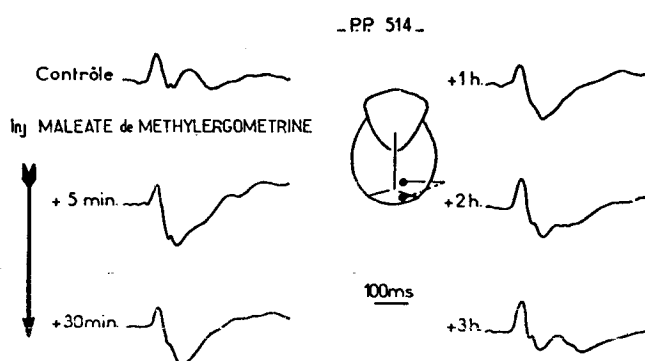


FIG. 6. — Action du maléate de méthylergométrine (1 mg/kg IV.) sur les potentiels évoqués visuels corticaux. Les potentiels sont la moyenne de 50 réponses traitées avec l'Enhancétron (temps d'analyse = 500 ms).

Les enregistrements sont effectués avant l'injection (contrôle), puis 5, 30 minutes, 1, 2 et 3 heures après l'administration de 1 mg/kg de drogue.

Noter la diminution d'amplitude de l'onde II du potentiel, tandis que celle de l'onde III augmente.

Trois heures après le potentiel évoqué visuel redevient identique à celui recueilli avant l'injection.

DISCUSSION

De l'exposé de ces résultats, il ressort que les quatre dérivés de l'ergot de seigle que nous avons étudiés ont une action bradycardisante plus ou moins importante. Le rythme cardiaque est très perturbé avec le tartrate d'ergotamine : cet effet

avait déjà été noté par ROTHLIN (1923) qui montrait que ce produit provoquait chez le chien et le lapin une bradycardie persistant après la section des vagues ou après l'administration d'atropine. On aurait pu se demander si la bradycardie induite par ces quatre dérivés n'était pas la cause des modifications E.E.G. observées avec certains d'entre eux ; si c'était le cas, les variations E.E.G. devraient être du même ordre quelle que soit la drogue utilisée ; or celles-ci sont différentes d'une drogue à l'autre et le tartrate d'ergotamine qui montre l'action bradycardisante la plus importante n'est pas le dérivé qui produit les modifications E.E.G. les plus marquées.

Deux drogues, l'acide lysergique et le méthane sulfonate de dihydroergotoxine, n'entraînent aucune modification de l'E.E.G. et du comportement.

Le tartrate d'ergotamine modifie très légèrement l'activité corticale et n'a aucune action sur le comportement de l'animal.

Enfin, le maléate de méthylergométrine provoque des modifications électrographiques et comportementales particulières.

Du point de vue E.E.G., les modifications se traduisent par l'apparition d'une activité rapide et peu ample et d'un tracé de veille, avec disparition des décharges paroxystiques spontanées. Quand on ferme les yeux de l'animal, son tracé présente une activité de relaxation dans le territoire occipital, le rythme alpha apparaît en longues bouffées, rappelant ce qu'on observe avec la lysergamide en notant toutefois qu'avec cette dernière, le rythme alpha diffuse dans les régions antérieures (WALTER et coll., 1970). De plus, avec ces doses, on ne retrouve pas les fluctuations de vigilance qui caractérisent le *Papio papio* en état de contention (BERT et COLLOMB, 1965). Aux fortes doses (1 mg/kg et 2 mg/kg), cette drogue favorise l'apparition des ondes lentes dans les régions antérieures et autour du vertex. Le ralentissement est beaucoup plus net que celui qui est décrit avec la lysergamide par BORENSTEIN et coll. (1969), WALTER et coll. (1970) et serait du même type que celui qui est obtenu avec deux autres drogues hallucinogènes : la diméthyltryptamine et la psilocybine (MELDRUM et NAQUET, 1971). Les décharges paroxystiques spontanées sont facilitées.

Les modifications comportementales, induites par le maléate de méthylergométrine, apparaissant pour des doses de 850 µg/kg, rappellent les observations faites sous LSD 25 (WALTER et coll., 1971) et évoquent un comportement hallucinatoire ; en cela encore, ce produit se rapproche de la psilocybine et de la diméthyltryptamine.

Ces résultats vont à l'encontre de ceux obtenus par GADDUM et VOGT (1956) qui signalaient que le maléate de méthylergométrine n'avait pas de propriétés « psychogéniques », quoiqu'ayant des propriétés voisines du LSD 25, notamment vis-à-vis de la sérotonine.

En ce qui concerne le blocage de la photosensibilité, deux de ces dérivés de l'ergot seulement sont efficaces : il s'agit du maléate de méthylergométrine et du tartrate d'ergotamine. L'action de ces derniers est totale pendant une durée de deux à trois heures. Le mécanisme de l'inhibition de la photosensibilité soulève de nombreuses hypothèses.

— Nous avons déjà vu et éliminé celle d'une origine cardiovasculaire, conséquence d'une chute de tension éventuelle et d'une bradycardie, puisque le méthane sulfonate de dihydroergotoxine et l'acide lysergique provoquent la même bradycardie, sans agir sur l'E.E.G. et la photosensibilité.

— Ce mécanisme peut être la conséquence d'une action toxique de ces produits. Cette hypothèse pourrait être retenue seulement pour le maléate de méthylergométrine à forte dose (1 et 2 mg/kg), puisque ce dernier provoque, dans ce cas, l'apparition d'ondes lentes électrographiques. Cependant, la photosensibilité est déjà bloquée pour une dose de 400 µg/kg, alors que cette dose ne provoque qu'une accélération des rythmes. Le tartrate d'ergotamine, quant à lui, protège les animaux de leur photosensibilité excessive, en n'entraînant que peu de modifications de l'E.E.G.

— Ce mécanisme peut être la conséquence de l'action anti-sérotonine de ces produits. Cependant, il ne semble pas exister de relation nette entre les effets de ces drogues et leur pouvoir anti-sérotonine : en effet, les dérivés de l'ergot, tels que le méthysergide, le LSD 25 et la méthergoline ont un pouvoir très élevé (100 à 400 % : HALBERT et coll., 1963) et n'ont pas la même action vis-à-vis de la photosensibilité du *Papio papio* (MELDRUM et NAQUET, 1971), alors que d'autres dérivés de l'ergot comme le tartrate d'ergotamine et le maléate de méthylergométrine bloquent la photosensibilité (fig. 7) et possèdent un pouvoir anti-sérotonine plus faible (5 % et 60 % : CERLETTI et DOEPFNER, 1958).

— Peut-être faut-il rechercher l'origine de l'action de ces drogues dans un effet agoniste sérotoninergique (comme l'ont mentionné MELDRUM et NAQUET, 1971), puisque certains de ces dérivés provoquent des effets voisins de la 5-hydroxytryptamine (MARTIN et EADES, 1970) et que son précurseur, le 5-hydroxytryptophane, bloque la photosensibilité et entraîne une certaine somnolence (WADA et coll., 1972) du même ordre que celle qui fut rencontrée avec la méthergoline ou le B.O.L. 148 (MELDRUM et NAQUET, 1971) ; mais là aussi, on ne peut conclure, puisque avec ces deux produits, les effets comportementaux diffèrent de ceux que l'on observe avec la lysergamide et le maléate de méthylergométrine.

Enfin le blocage de la photosensibilité peut-être la conséquence de l'effet de ces drogues le long de la voie visuelle. En effet, les afférences visuelles spécifiques et non spécifiques sont modifiées sous leur action : d'une part, les potentiels évoqués recueillis aussi bien au niveau du corps genouillé latéral que du cortex visuel subissent des variations ; d'autre part, les potentiels enregistrés dans la région fronto-rolandique disparaissent. Cette hypothèse avait déjà été émise pour la lysergamide (VUILLON-CACCIUTTOLO, 1970 ; WALTER et coll., 1970). Elle semble confirmée pour le maléate de méthylergométrine et pour le tartrate d'ergotamine. Cependant, ces deux derniers composés n'agissent pas de la même manière. En effet, le maléate de méthylergométrine provoque des modifications du même type que la lysergamide, c'est-à-dire qu'immédiatement après l'injection de la drogue, les composantes précoces des potentiels évoqués corticaux et genouillés diminuent en amplitude et la photosensibilité est bloquée. Alors que le tartrate d'ergotamine induit dans un premier stade (pendant les 5 minutes qui suivent l'injection) une

augm
géné
temp
des

Fig.
méth
par

de c
la ré
exen
dose
par

de c
à p

l'ar
sen
agi
le r
de
san
luc
dos
E.E.

augmentation d'amplitude de l'onde précoce des potentiels évoqués corticaux et géniculés sans modification de la photosensibilité, ce n'est que dans un second temps que survient le blocage de la photosensibilité et la diminution d'amplitude des éléments précoces des réponses évoquées visuelles.

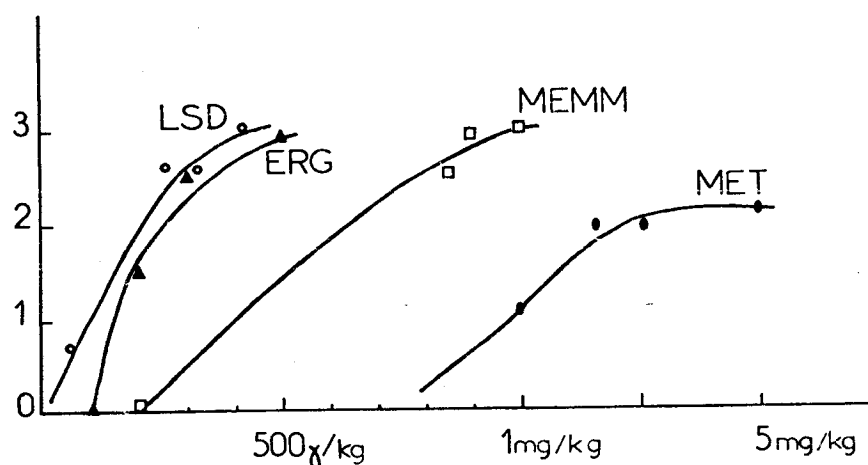


FIG. 7. — Comparaison des effets du LSD 25, du tartrate d'ergotamine (ERG), du maléate de méthylergométrine (MEMM) et du méthysergide (MET) sur les manifestations paroxystiques induites par la S.L.I. En abscisse, sont portées les doses en mg/kg et en µg/kg.

En ordonnée, sont portées les valeurs calculées à partir des données obtenues avec 4 ou 5 doses de chaque drogue, en déterminant pour chaque animal : la réponse de contrôle (A par exemple + 3), la réponse 15 minutes après l'injection (B par exemple 0), la réponse entre 30 et 60 minutes (C par exemple 0 ou + 1), la réponse 120 mn après ou plus (D par exemple + 2, + 3, selon l'animal ou la dose). Pour chaque dose, la valeur portée en ordonnée est calculée à partir de la formule utilisée par MELDRUM et NAQUET (1971) :

$$\frac{(A + D) - (B + C)}{2}$$

Pour le LSD 25, les valeurs sont calculées à partir de six expériences de WALTER et al. (1971) et de cinq expériences de MELDRUM et NAQUET (1971). Pour le méthysergide, les valeurs sont calculées à partir des expériences de MELDRUM et NAQUET (1971).

Il ressort de ces résultats qu'il semble exister une bonne corrélation entre l'amplitude de l'onde précoce des potentiels évoqués visuels et le degré de photosensibilité. Parmi ces drogues, seules sont efficaces sur la photosensibilité celles qui agissent sur la portion la plus spécifique des afférences visuelles. La lysergamide, le maléate de méthylergométrine et le tartrate d'ergotamine n'agissent pas non plus de la même manière sur l'E.E.G. et le comportement. Le tartrate d'ergotamine est sans effet sur l'E.E.G. et le comportement. Les deux autres drogues qui sont hallucinogènes, le maléate de méthylergométrine et la lysergamide provoquent aux doses efficaces, respectivement un ralentissement et une accélération des rythmes E.E.G.

RESUME

Quatre dérivés de l'ergot de seigle ont été expérimentés sur des *Papio papio* adolescents implantés chroniquement.

1. Le méthane sulfonate de dihydroergotoxine et l'acide lysergique, pour des doses de 100 µg/kg, ne provoquent aucune modification du comportement, de l'E.E.G., de la photosensibilité et des réponses évoquées visuelles.

2. Le tartrate d'ergotamine ne modifie pas le comportement et provoque quelques modifications électroencéphalographiques. A partir de 200 µg/kg, la photosensibilité est inhibée à la 15^e mn qui suit l'injection, pendant 2 à 3 heures. Pour cette dose, les potentiels évoqués visuels sont modifiés : cinq minutes après l'injection intraveineuse, l'onde II de la réponse augmente en amplitude, diminue à la 15^e mn par rapport à celle du contrôle et se normalise 1 heure après. Au niveau du corps genouillé latéral, l'onde précoce du potentiel suit la même évolution que celle de l'onde II précédemment décrite.

3. Le maléate de méthylergométrine (pour des doses de 850 µg/kg à 2 mg/kg) provoque des modifications neurovégétatives (mydriase, hypersalivation) et comportementales (mâchonnements, regard fixe et hagard, mouvements de rotation de la tête, happements, perte de l'agressivité). Les modifications électroencéphalographiques sont importantes. La photosensibilité est bloquée dès la 5^e mn suivant l'injection, pendant 2 à 3 heures. Les potentiels évoqués visuels occipitaux sont modifiés dès la 5^e mn : l'amplitude de l'onde II diminue, tandis que celle de l'onde III augmente, la réponse se normalise 3 heures après l'injection. L'onde précoce de la réponse évoquée géniculée diminue en amplitude.

4. Dans la discussion, les effets de ces drogues sont comparés avec ceux d'autres dérivés de l'ergot, qu'ils soient hallucinogènes ou non, et avec ceux d'autres drogues hallucinogènes. Le mécanisme d'action éventuel des drogues agissant sur le comportement et la photosensibilité est envisagé.

BIBLIOGRAPHIE

- BERT (J.) et COLLOMB (H.). Effets de l'immobilisation sur l'E.E.G. du Babouin. Comparaison avec les résultats obtenus par télémetrie chez l'animal en liberté. *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1965, **159**, 1202-1204.
- BORENSTEIN (P.), CHATELIER (G.), CUJO (P.) et GEKIERE (F.). Etude comportementale et neurophysiologique de l'action du LSD 25 chez le singe. *Sem. Hôp.*, 1969, **19**, 1258-1270.
- CERLETTI (A.) et DOEPFNER (W.). Comparative study on the serotonin antagonism of amide derivatives of lysergic acid and of ergot alkaloids. *J. Pharmacol. and experimental therapeutics*, 1958, vol. **122**, n° 1, 124-136.
- GADDUM (J. H.) et VOGT (M.). Some central actions of 5-hydroxytryptamine and various antagonists. *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, **11**, 175-179.

- HALBERT (S. P.), BIRCHER (R.), DAHLE (E.). Studies on the mechanisms of the lethal toxic action of streptolysin « o » and the protection by certain antiserotonin drugs. *J. Lab. Clin. Med.*, 1963, **61**, 437-452.
- KILLAM (K. F.), KILLAM (E. K.) et NAQUET (R.). An animal model of light sensitive epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1967, **22**, 497-513.
- MARTIN (W. R.) et EADES (C. G.). The action of tryptamine on the dog spinal cord and its relationship to the agonistic actions of LSD like psychotogens. *Psychopharmacol.*, 1970, **17**, 242-257.
- MELDRUM (B. S.) et NAQUET (R.). Effects of psilocybin, dimethyltryptamine, mescaline and various lysergic acid derivatives on the E.E.G. and on photically induced epilepsy in the baboon (*Papio papio*). *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1971, **31**, 563-572.
- MELDRUM (B. S.), NAQUET (R.) et BALZANO (E.). Effects of atropine and eserine on the electroencephalogram on behaviour and on light-induced epilepsy in the adolescent baboon (*Papio papio*). *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1970, **28**, 449-458.
- MENINI (C.), DIMOV (S.), VUILLON-CACCIUTTOLO (G.) et NAQUET (R.). Réponses corticales évoquées par la stimulation lumineuse chez le *Papio papio*. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1970, **29**, 233-245.
- ROTHLIN (E.). Recherches expérimentales sur l'ergotamine, alcaloïde spécifique de l'ergot. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1923, **27**, 459.
- VUILLON-CACCIUTTOLO (G.). Etude de la photosensibilité et des réponses évoquées le long de la voie visuelle chez le singe *Papio papio*. Thèse de 3^e cycle, Marseille, 1970, 82 p.
- WADA (J. A.), BALZANO (E.), MELDRUM (B. S.) et NAQUET (R.). Drugs modifying brain serotonin content and photosensitivity in the senegalese baboon (*Papio papio*) (to be published).
- WALTER (S.), BALZANO (E.), VUILLON-CACCIUTTOLO (G.) et NAQUET (R.). Modifications des potentiels évoqués visuels et de la photosensibilité provoquées par le LSD 25 chez le *Papio papio*. *Rev. neurol.*, 1970, **122**, 519-521.
- WALTER (S.), BALZANO (E.), VUILLON-CACCIUTTOLO (G.) et NAQUET (R.). Effets comportementaux et électrographiques du diéthylamide de l'acide D-lysergique (LSD 25) sur le *Papio papio* photosensible. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1971, **30**, 294-305.
-