

Les alcaloïdes de l'ergot

Par ARTHUR STOLL, Bâle¹

L'ergot de seigle, cette drogue si curieuse formée par un champignon parasitaire des épis de seigle, est utilisé depuis plus d'un siècle en médecine, surtout par les obstétriciens et les gynécologues. Nombreux sont les chimistes, pharmaciens, pharmacologistes et médecins qui travaillent depuis plus de 100 ans à rechercher ses principes actifs. Ce n'est donc pas l'effet du hasard, si Sir Henry Dale, l'un des protagonistes en cette matière, a choisi «La pharmacologie de l'ergot de seigle»² comme sujet de conférence à la première Semaine médicale internationale en Suisse (Montreux 1935).

La nature chimique de ces principes actifs fut souvent discutée au cours de ces 100 dernières années. Une fois on attribuait l'action de l'ergot à des produits alcaloïdiques plus ou moins purs, une autre fois on affirmait, avec tout autant de conviction, que les véritables principes actifs étaient des acides ou des résines. Mais, en 1935, à la conférence de Dale à Montreux, il ne faisait plus de doute que les agents de l'action spécifique de l'ergot de seigle sur l'utérus étaient bien des *alcaloïdes*. A ce moment, on connaissait les produits plus ou moins homogènes suivants: *l'ergotinine cristallisée*, découverte à Paris par C. TANRET³ en 1875, *l'ergotinine amorphe*, de TANRET⁴ également, puis *l'ergotoxine*, décrite par G. BARGER et F. H. CARR⁵ de Londres, en 1906, et *l'hydroergotinine*, produit identique obtenu à la même époque, en Suisse, par F. KRAFT⁶ de Brugg. Enfin, *l'ergotamine* isolée dans nos laboratoires de Bâle en 1918⁷. On savait déjà que deux autres produits, la «sensibamine⁸» et l'«ergoclavine⁹», étaient des combinaisons moléculaires d'alcaloïdes connus¹⁰.

En 1935, un nouvel alcaloïde vient s'ajouter à cette liste: il s'agit de *l'ergométrine (ergobasine)* de constitution plus simple. Ce produit fut obtenu en même temps à l'état plus ou moins pur, à la suite des observations du gynécologue anglais C. MOIR¹¹, dans quatre laboratoires indépendants — à Londres¹², Balti-

more¹, Chicago² et Bâle³. La formule exacte de l'ergobasine $C_{19}H_{23}O_2N_3$, établie dès le début par le laboratoire de Bâle fut adoptée par les autres instituts de recherches. A la suite d'un échange de produits, proposé à Montreux par DALE, on admit l'identité des alcaloïdes isolés dans les quatre laboratoires⁴. L'ergobasine est facilement soluble dans l'eau. Elle passe donc dans les extraits aqueux et se caractérise, lorsqu'elle est administrée par voie gastrique, par son action rapide et puissante sur l'utérus. DALE était persuadé que ce nouvel alcaloïde prendrait une importance thérapeutique probablement plus grande que tous les autres alcaloïdes connus⁵. Il n'envisageait alors que son *action sur l'utérus*. Cependant, au cours de la discussion⁶ engagée par W. LÖFFLER de Zurich et E. ROTHLIN de Bâle, après la conférence de DALE, on pouvait prévoir que l'ergotamine, en raison de son action beaucoup plus durable sur les contractions utérines, conserverait à côté de l'ergobasine sa place en obstétrique et en gynécologie. D'autre part, l'ergotamine — comme les alcaloïdes apparentés — possède une action spécifique, inhibitrice des fonctions neuro-sympathiques, que DALE avait déjà décrite bien antérieurement pour l'ergotoxine dans ses travaux fondamentaux. L'ergobasine ne possède pas cette action sur le sympathique.

Le désir de posséder un produit constant garantissant *une action sûre dans l'atonie utérine* était ainsi réalisé par la préparation d'alcaloïdes purs. En outre l'obtention de ces alcaloïdes permit alors d'étudier avec succès l'action particulière de l'ergot de seigle sur le système neuro-végétatif. Ce fut le début de 20 ans de recherches fécondes de E. ROTHLIN⁷ qui, par des méthodes perfectionnées, put différencier quantitativement et qualitativement les alcaloïdes du type de l'ergotamine et de l'ergotoxine. A cette époque, DALE⁸ et d'autres considéraient encore, d'après leurs recher-

¹ D'après une conférence faite à la Semaine médicale franco-suisse à Genève, du 1er au 6 octobre 1945.

² H. H. DALE, J. suisse Méd. 65, 885 (1935).

³ C. TANRET, C. R. Acad. Sci. 81, 896 (1875).

⁴ C. TANRET, Ann. Chim. Phys. (5) 17, 493 (1879).

⁵ G. BARGER et F. H. CARR, J. chem. Soc. 91, 337 (1907).

⁶ F. KRAFT, Arch. Pharmaz. 244, 336 (1906); 245, 644 (1907).

⁷ A. STOLL, Actes Soc. helv. Sci. nat. 190 (1920).

⁸ CHINOIN S. A. et E. WOLF, Brevet suisse 160,898.

⁹ W. KÜSSNER, Mercks Jahresberichte 47, 5 (1933).

¹⁰ A. STOLL, J. suisse Méd. 65, 1077 (1935).

¹¹ C. MOIR, Brit. med. J. 1119 (1932).

¹² H. W. DUDLEY et C. MOIR, Brit. med. J. 520 (1935).

¹ M. R. THOMPSON, Science 81, 636 (1935).

² M. S. KHARASCH et R. R. LEGAULT, Science 81, 388 et 614 (1935).

³ A. STOLL et E. BURCKHARDT, C. R. Acad. Sci. 200, 1680 (1935).

⁴ M. S. KHARASCH, H. KING, A. STOLL et M. R. THOMPSON, J. suisse Méd. 66, 261 (1936).

⁵ H. H. DALE, J. suisse Méd. 65, 885 (1935).

⁶ A. STOLL, W. LÖFFLER et E. ROTHLIN, J. suisse Méd. 65, 1077 (1935).

⁷ E. ROTHLIN, J. suisse Méd. 52, 978 (1922); Arch. internat. Pharmacodyn. 27, 459 (1923); Klin. Wschr. 4, 1437 (1925); Rev. neur. 33, I, 1108 (1926); Rev. Pharmacol. 1, 103 (1928); J. Pharmacol. (Am.) 36, 657 (1929); J. suisse Méd. 60, 1001 (1930); Arch. exp. Path. Pharmacol. 171, 555 (1933); J. suisse Méd. 64, 188 (1934); Arch. exp. Path. Pharmacol. 184, 69 (1936); Münch. med. Wschr. 84, 321 (1937); J. suisse Méd. 68, 971 (1938).

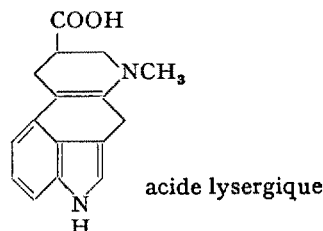
⁸ H. H. DALE et K. SPIRO, Arch. exp. Path. Pharmacol. 95, 337 (1922).

ches comparatives, que l'action de ces deux produits était identique.

Avec l'étude et la différenciation nuancée de l'action très complexe de l'ergotamine sur la musculature lisse d'une part, et sur les fonctions sympathiques d'autre part, on assiste à un développement pharmacologique et clinique, imprévisible il y a 25 ans. Nous en reparlerons dans la deuxième partie de cette conférence.

Du point de vue chimique également, l'étude approfondie des alcaloïdes de l'ergot a fait de grands progrès. Nous citerons parmi les travaux ceux de deux chimistes anglais, S. SMITH et G. M. TIMMIS¹ et ceux de W. A. JACOBS² à New-York qui ont entrepris avec des moyens énergiques la scission hydrolytique des alcaloïdes délicats de l'ergot et qui ont identifié toute

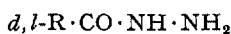
complicé, auquel JACOBS¹ a finalement attribué la constitution suivante:



Tout récemment, W. A. JACOBS et son collaborateur F. C. UHLE² sont parvenus au moyen d'une méthode pleine d'originalité, à faire la synthèse complète du dérivé dihydrogéné de l'acide lysergique dans lequel la

Tableau 1

Hydrazide de l'acide isolysergique racémique



Séparation avec

l'acide di-(p-toluy)-
l-tartrique

l'acide di-(p-toluy)-
d-tartrique

hydrazide de l'acide
d-isolysergique
 $d\text{-R} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$

hydrazide de l'acide
l-isolysergique
 $l\text{-R} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$

$\downarrow \text{HNO}_2$
azide de l'acide
d-isolysergique
 $d\text{-R} \cdot \text{CON}_3$

$\downarrow \text{HNO}_2$
azide de l'acide
l-isolysergique
 $l\text{-R} \cdot \text{CON}_3$

\swarrow d-2-amino-
propanol

\searrow l-2-amino-
propanol

d-propanolamide-(2)
de l'acide d-iso-
lysergique

l-propanolamide-(2)
de l'acide d-iso-
lysergique
d-ergobasine
= ergobasine naturelle

isomérisation

isomérisation

d-propanolamide-(2)
de l'acide d-lyser-
gique

l-propanolamide-(2)
de l'acide d-lysergique
d-ergobasine
= ergobasine naturelle

\swarrow d-2-amino-
propanol

\searrow l-2-amino-
propanol

d-propanolamide-(2)
de l'acide l-iso-
lysergique
l-ergobasine

l-propanolamide-(2)
de l'acide l-iso-
lysergique

isomérisation

isomérisation

d-propanolamide-(2)
de l'acide l-lysergique
l-ergobasine

l-propanolamide-(2)
de l'acide l-lysergique

une série de produits de scission. JACOBS a obtenu et décrit l'acide lysergique qui est le constituant principal caractéristique de tous les alcaloïdes de l'ergot. Il s'agit d'un système hétérocyclique non saturé, assez

double liaison non indolique est saturée par l'hydrogène. Cette synthèse a permis de confirmer la constitution de l'acide dihydro-lysergique et de fournir de sérieux arguments en faveur de celle de l'acide naturel non saturé.

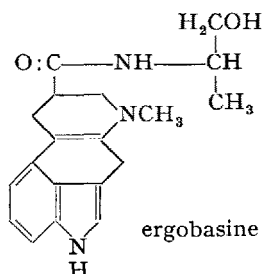
¹ S. SMITH et G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. 763 (1932).

² W. A. JACOBS et L. C. CRAIG, J. Biol. Chem. 104, 547; 106, 393 (1934); 108, 595; 110, 521; 111, 455 (1935).

¹ W. A. JACOBS et L. C. CRAIG, J. Am. chem. Soc. 60, 1701 (1938).

² F. C. UHLE et W. A. JACOBS, J. org. Chem. 10, 76 (1945).

Dans l'ergobasine, l'acide lysergique est combiné à un amino-alcool simple, l'amino-propanol, comme le montre cette formule:



Dans nos laboratoires nous sommes parvenus à combiner ces deux constituants¹. Cette synthèse partielle, qui est industriellement réalisable, est importante parce que l'ergot contient très peu d'ergobasine, 30 à 50 mg/kg. Quelques espèces du commerce n'en contiennent même point. L'acide lysergique nécessaire à cette synthèse partielle peut être obtenu à partir d'un alcaloïde quelconque de l'ergot. L'acide lysergique et l'amino-alcool ont chacun, en raison de leur asymétrie, un isomère optique. En outre, l'acide lysergique se transforme sans difficultés en acide isolysergique et inversement. Tout cela indique que l'on doit pouvoir obtenir 8 isomères différents qui tous ont la même composition chimique que l'ergobasine². Nous avons préparé ces 8 isomères (voir tableau 1) dans le but de comparer leur action.

La sensibilité de l'acide lysergique à l'égard des acides forts nous a obligés, pour combiner l'acide lysergique à l'amino-alcool, à passer par le stade de l'hydrazide et de l'azide de l'acide lysergique. Enfin, la substitution à l'amino-propanol de radicaux basiques homologues ou analogues nous a donné toute une série de dérivés de l'ergobasine qui sont souvent très actifs². Les principaux d'entre eux figurent au tableau 2.

Tableau 2

Action sur l'utérus *in situ* (lapin) de l'ergobasine et d'autres amides de l'acide lysergique
(activité relative selon E. ROTHLIN)

Isomères de l'ergobasine

1. <i>l</i> -propanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (<i>d</i> -ergobasine, ergobasine naturelle)	1,0
2. <i>d</i> -propanolamide-(2) de l'acide <i>l</i> -lysergique (<i>l</i> -ergobasine)	0,0
3. <i>d</i> -propanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique	1,0

Homologues de l'ergobasine

4. éthanolamide de l'acide <i>d</i> -lysergique (nor-ergobasine)	0,3
5. (+)-butanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (méthyl-ergobasine)	1,3

6. (+)-4-méthyl-pentanolamide-(2) de l'acide *d*-lysergique (isopropyl-ergobasine) 0,3

Phényl-ergobasines

7. <i>d</i> -nor-éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique	env. 0,05
8. <i>l</i> -nor-éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique	1,0
9. <i>l</i> -nor-éphédrine de l'acide <i>l</i> -lysergique	0,0
10. <i>d</i> -nor- ψ -éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique	0,4

Autres dérivés de l'ergobasine

11. 1,3-dioxy-propan-amide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (hydroxy-ergobasine)	0,7
12. <i>l</i> -N-benzyl-propanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (N-benzyl-ergobasine)	env. 0,01
13. <i>l</i> -éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique (N-méthyl-phényl-ergobasine)	0,3
14. diéthylamino-éthyl-amide de l'acide <i>d</i> -lysergique	env. 0,05
15. diéthylamide de l'acide <i>d</i> -lysergique	0,7

La dose d'ergobasine utilisée pour provoquer une contraction de l'utérus de lapine est de 50 à 100 γ par kg d'animal. Dans ce tableau, l'activité sur l'utérus *in situ* est rapportée à celle de l'ergobasine prise comme unité. Un simple coup d'œil montre que les dérivés de l'acide *l*-lysergique (N^{os} 2 et 9), autrement dit les antipodes optiques de l'acide lysergique naturel, sont tout à fait inactifs. Dans la série homologue qui commence par la nor-ergobasine (N^o 4) et se continue par l'ergobasine naturelle (N^o 1), la méthyl-ergobasine (N^o 5) et l'isopropyl-ergobasine (N^o 6), on constate d'abord une augmentation d'activité de 0,3 à 1 et à 1,3. Cette activité retombe à 0,3 quand on allonge encore la chaîne des carbones jusqu'à l'isopropyl-ergobasine. La méthyl-ergobasine, obtenue par synthèse partielle, a une action sur l'utérus encore plus forte et plus durable que l'ergobasine et c'est pour cette raison que ce premier produit de synthèse partielle a été introduit en thérapeutique. Il exerce une action efficace non seulement dans l'atonie utérine du *post partum*, mais encore comme ocytocique par voie gastrique, remplaçant les produits hypophysaires dans les périodes du début de l'accouchement¹.

Les alcaloïdes du type de l'ergotamine sont de nature plus complexe. G. BARGER et A. J. EWINS² avaient montré que la scission thermique de l'ergotoxine donne l'amide de l'acide diméthyl-pyruvique. Plus récemment W. A. JACOBS³ a obtenu à partir de l'ergotinine et de l'ergotamine, cette fois par scission alcaline, l'acide lysergique et parmi les autres constituants, deux acides aminés. L'un est toujours la *d*-proline, l'autre change avec chaque alcaloïde. Dans l'ergotamine par exemple, à côté de l'acide lysergique, de la *d*-proline et de l'amoniac, il y a en outre de la *l*-phénylalanine et comme acide cétonique l'acide pyruvique non substitué. La

¹ A. BACHBAUER, Geburtshilfe u. Frauenheilk. 6, 278 (1944).

² G. BARGER et A. J. EWINS, J. chem. Soc. 97, 284 (1910).

³ W. A. JACOBS et L. C. CRAIG, J. Biol. Chem. 110, 521 (1935); J. org. Chem. 1, 245 (1936).

¹ A. STOLL et A. HOFMANN, Z. physiol. Chem. 251, 155 (1938).

² A. STOLL et A. HOFMANN, Helv. chim. Acta 26, 944 (1943).

composition de l'ergotamine d'après ces constituants serait:

acide lysergique	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₂
acide pyruvique	C ₃ H ₄ O ₃
<i>l</i> -phénylalanine	C ₉ H ₁₁ O ₂ N
<i>d</i> -proline	C ₅ H ₉ O ₂ N
ammoniac	H ₃ N
	<hr/>
	C ₃₃ H ₄₃ O ₉ N ₅
- 4 H ₂ O	H ₈ O ₄
ergotamine	<hr/>
	C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅

Les alcaloïdes du type de l'ergotamine sont donc des polypeptides et c'est ce qui les différencie de tous les autres alcaloïdes utilisés en thérapeutique.

L'ergosine, isolée en 1936 par S. SMITH et G. M. TIMMIS¹, contient le même acide cétonique que l'ergotamine, mais la *l*-phénylalanine de l'ergotamine est remplacée par la *l*-leucine. *L'ergocristine*, isolée dans nos laboratoires en 1937², correspond à la formule indiquée par JACOBS pour l'ergotoxine, mais elle s'en différencie par son pouvoir de cristallisation. Voici les constituants de l'ergocristine³:

acide lysergique	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₂
acide diméthyl-pyruvique. . .	C ₅ H ₈ O ₃
<i>l</i> -phénylalanine	C ₉ H ₁₁ O ₂ N
<i>d</i> -proline	C ₅ H ₉ O ₂ N
ammoniac	H ₃ N
	<hr/>
	C ₃₅ H ₄₇ O ₉ N ₅
- 4 H ₂ O	H ₈ O ₄
ergocristine:	<hr/>
	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅

La comparaison des propriétés aussi bien chimiques que physiologiques de divers échantillons d'ergotoxine a fait mettre en doute l'homogénéité de cet alcaloïde. Avec un procédé étudié particulièrement à cet effet, et utilisant les sels de l'acide di-(paratoluy)-tartrique, nous avons pu séparer d'ergotoxines d'origines différentes, trois alcaloïdes homogènes et bien cristallisés⁴. Un de ces alcaloïdes était l'ergocristine, les deux autres étaient inconnus. Nous les avons nommés *ergokryptine* et *ergocornine*. Ces 3 alcaloïdes du groupe de l'«ergotoxine» se différencient par leurs propriétés physiques et chimiques et comme E. ROTHLIN⁵ l'a montré, également par leur propriétés physiologiques. Ceci explique que les anciennes données de la littérature sur les effets de l'ergotoxine aient varié.

Les trois alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine se différencient également par leurs constituants chimiques. L'acide aminé propre de l'ergocristine est la *l*-phényl-alanine, celui de l'ergokryptine est la *l*-leucine

¹ S. SMITH et G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. 396 (1937).

² A. STOLL et E. BURCKHARDT, Z. physiol. Chem. 250, 1 (1937).

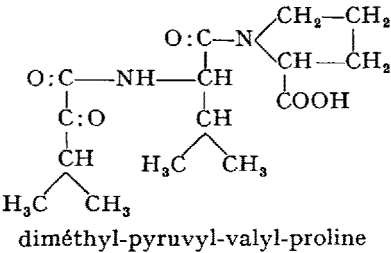
³ A. STOLL, A. HOFMANN et B. BECKER, Helv. chim. Acta 26, 1602 (1943).

⁴ A. STOLL et A. HOFMANN, Helv. chim. Acta 26, 1570 (1943).

⁵ Communication personnelle, voir aussi J. BRÜGGER, Helv. physiol. et pharmacol. Acta 3, 117 (1945).

et celui de l'ergocornine est la *l*-valine. Les autres constituants se retrouvent dans les 3 alcaloïdes.

Nous sommes arrivés dernièrement à isoler dans son ensemble toute la *partie polypeptidique* contenant l'acide cétonique et les deux acides aminés. En outre, nous avons réussi, en partant de ces éléments, à en faire la synthèse — toutefois sous sa forme réduite — et, par conséquent, la preuve de sa constitution. Par l'action d'une molécule de soude caustique sur l'ergocornine, on a pu obtenir l'amide de l'acide lysergique et le composé suivant:



Ces opérations chimiques nous ont donné au moins l'ordre de succession des acides aminés: la proline se trouve toujours à l'extrémité distale, et les différents acides aminés: valine ou leucine ou phénylalanine, au milieu, entre l'acide cétonique et la proline.

Nous avons déjà vu que l'acide lysergique se transforme en acide isolysergique, son isomère, et inversement. A chaque alcaloïde déjà cité, fortement lévogyre dans le chloroforme correspond donc un isomère, fortement dextrogyre en solution chloroformique, et beaucoup moins actif que la forme lévogyre dérivant de l'acide lysergique. Ainsi à l'ergotamine, lévogyre en solution chloroformique, correspond l'ergotaminine (tableau 3) nettement dextrogyre dont l'activité n'est que d'un tiers de celle de l'ergotamine.

Tableau 3
Paires d'isomères des alcaloïdes naturels de l'ergot

	Formule	$[\alpha]_D^{20}$ dans le chloroforme
1. Groupe de l'ergotamine		
Ergotamine	$C_{33}H_{35}O_5N_5$	- 155°
Ergotaminine		+ 385°
Ergosine	$C_{30}H_{37}O_5N_5$	- 161°
Ergosinine		+ 420°
2. Groupe de l'ergotoxine		
Ergocristine	$C_{35}H_{39}O_5N_5$	- 183°
Ergocristinine		+ 371°
Ergokryptine	$C_{32}H_{41}O_5N_5$	- 187°
Ergokryptinine		+ 408°
Ergocornine	$C_{31}H_{39}O_5N_5$	- 188°
Ergocorninine		+ 409°
3. Groupe de l'ergobasine		
Ergobasine	$C_{19}H_{23}O_2N_3$	- 44°
Ergobasinine		+ 414°

A l'ergosine correspond l'ergosinine et aux alcaloïdes lévogyres du groupe de l'ergotoxine (ergocristine, ergokryptine, ergocornine) correspondent les isomères dextrogyres (ergocristinine, ergokryptinine, ergocorninine) comme on les trouve en proportions variables dans les préparations d'ergotinine, car l'ergotinine cristallisée elle-même n'est pas une substance homogène.

Toutes ces notions sur la composition et les parentés des alcaloïdes de l'ergot paraissent à première vue quelque peu compliquées. Cependant, on peut les classer selon un système simple, représenté dans le tableau 4.

2 molécules d'acétone et 2 molécules d'eau de cristallisation, forme sous laquelle elle fut isolée en 1918; c'était le premier alcaloïde de l'ergot de seigle obtenu à l'état de pureté et d'homogénéité.

La tendance aux associations moléculaires est aussi révélée par l'existence de combinaisons doubles formées de bases lévogyre et dextrogyre appartenant à la même paire ou à une paire d'isomères différents. Ce fut une erreur d'attribuer à de telles associations les caractères d'un alcaloïde nouveau («sensibamine», «ergoclavine»)¹.

Il n'y a que les alcaloïdes lévogyres dans le chloroforme qui forment des sels stables et parfaitement cristallisés. Comme les bases, à l'exception de l'ergo-

Tableau 4

Alcaloïdes de l'ergot à type polypeptidique

Eléments constitutifs de tous ces alcaloïdes: radical lysergique, NH₃, d-proline.

	Avec acide pyruvique: groupe de l'ergotamine		Avec acide diméthylpyruvique: groupe de l'ergotoxine	
	Avec acide lysergique	Avec acide iso-lysergique	Avec acide lysergique	Avec acide iso-lysergique
Avec l-phénylalanine	<i>Ergotamine</i> ⇌ <i>Ergotaminine</i> C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅		<i>Ergocristine</i> ⇌ <i>Ergocristinine</i> C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅	
Avec l-leucine	<i>Ergosine</i> ⇌ <i>Ergosinine</i> C ₃₀ H ₃₇ O ₅ N ₅		<i>Ergokryptine</i> ⇌ <i>Ergokryptinine</i> C ₃₂ H ₄₁ O ₅ N ₅	
Avec l-valine			<i>Ergocornine</i> ⇌ <i>Ergocorninine</i> C ₃₁ H ₃₉ O ₅ N ₅	

Les alcaloïdes naturels de l'ergot, à condition d'être à l'état de pureté, sont des substances parfaitement cristallisées. Les méthodes biochimiques modernes permettent de les manipuler au laboratoire et industriellement comme d'autres produits naturels de poids moléculaire relativement élevé, si on a soin de tenir compte de leur sensibilité à la lumière, à l'oxygène de l'air et aux réactifs forts. Des procédés spéciaux¹ permettent d'extraire d'un kg d'ergot de seigle de qualité 1 à 2,5 g au maximum d'alcaloïdes du groupe ergotamine-ergotoxine, tandis qu'on ne peut en extraire que 30 à 50 mg d'ergobasine.

Les bases lévogyres en solution chloroformique, qui sont les plus actives, possèdent un pouvoir de cristallisation élevé, dû à leur tendance à s'associer aux solvants organiques de cristallisation (alcools, acétone, benzène, etc.). A l'air, ou dans un dessiccateur, les cristaux s'effleurissent facilement en perdant leurs dissolvants de cristallisation. Les clichés 1 à 6 montrent les cristaux des 6 alcaloïdes lévogyres dans le chloroforme, tels qu'ils se séparent de différents solvants. Ce sont tous les alcaloïdes les plus actifs de l'ergot isolés jusqu'à présent. La cristallisation de l'ergotamine dans l'acétone aqueuse est caractéristique. La base cristallise avec

basine, sont insolubles dans l'eau, on a recours en thérapeutique à leurs sels hydrosolubles, par exemple à leurs tartrates.

L'action des alcaloïdes du type de l'ergobasine (l'ergobasine elle-même, la méthylergobasine, etc.) se limite à la musculature lisse et n'a été utilisée en thérapeutique, jusqu'à maintenant, que pour provoquer des contractions utérines (voir page 252).

L'activité des alcaloïdes du type ergotamine est de nature complexe. De la vaste littérature comprenant plusieurs centaines de travaux expérimentaux traitant presque exclusivement de l'ergotamine, nous ne résumerons ici que les notions essentielles que nous classerons systématiquement. Nous distinguons entre:

- 1° l'action sur la musculature lisse (utérus, vaisseaux, estomac, intestin, etc.);
- 2° l'action inhibitrice sur les fonctions sympathiques du système végétatif.

On ne peut pas séparer aussi nettement l'action centrale et l'action périphérique.

C'est avant tout sur l'utérus, *in vivo* et *in vitro*, que se manifeste l'action sur la musculature lisse. Elle se caractérise par une élévation du tonus et un renforce-

¹ Cf. A. STOLL, Naturwiss. 11, 697, 702 (1923); Helv. chim. Acta 28, 1283 (1945).

¹ A. STOLL, J. Pharm. Chim. 28, 226 (1938).

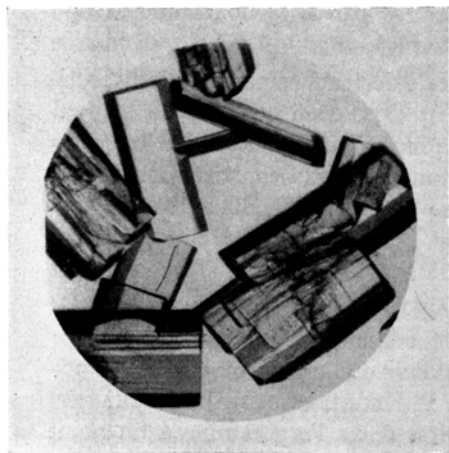


Fig. 1. Ergotamine (crist. dans l'acétone aqueuse).

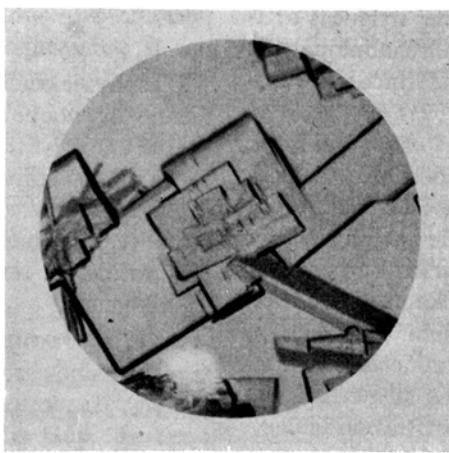


Fig. 2. Ergosine (crist. dans l'acétate d'éthyle).

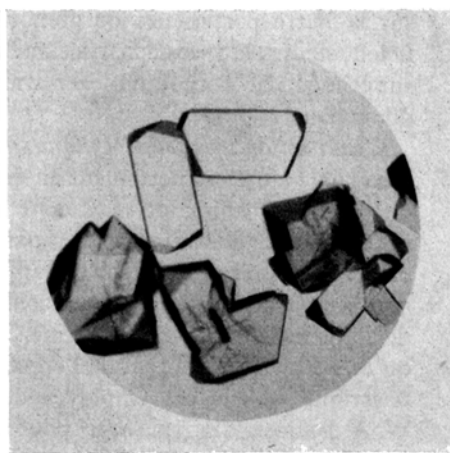


Fig. 3. Ergocristine (crist. dans le benzène).

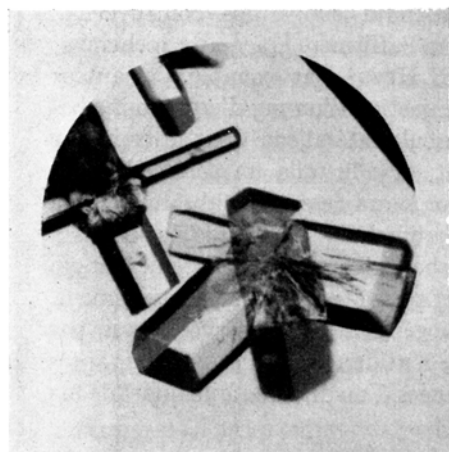


Fig. 4. Ergokryptine (crist. dans le benzène).

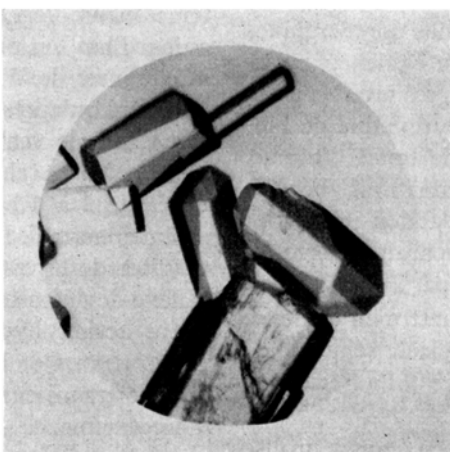


Fig. 5. Ergocornine (crist. dans le benzène).

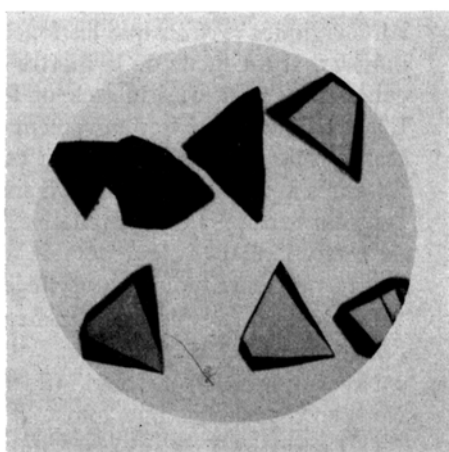


Fig. 6. Ergobasine (crist. dans l'acétate d'éthyle).

ment des contractions rythmées qui, selon la voie d'administration, se manifestent après un temps de latence plus ou moins long et durent plusieurs heures. Chez la chatte gravide, l'administration gastrique ou sous-cutanée provoque l'avortement¹. Puisque l'utérus *in vitro* se contracte sous l'influence de l'ergotamine, le point d'attaque doit être périphérique et se localiser probablement au niveau des cellules musculaires elles-mêmes.

Cette action s'observe aussi sur le muscle lisse du système vasculaire. De petites doses d'ergotamine provoquent chez le lapin narcotisé une légère élévation persistante de la tension artérielle. Chez le chien et le chat sous narcose, des doses fortes ou faibles élèvent la tension artérielle¹. Il s'agit certainement dans ce cas d'une action musculaire directe, étant donné que l'action se manifeste même après l'élimination des centres vasomoteurs.

Si on injecte à des chiens un quart de mg d'ergotamine par kg dans une artère des extrémités, il se pro-

duit une contraction vasculaire dans cette extrémité¹. Sur une jambe sympathectomisée, l'injection endoveineuse d'ergotamine rétrécit d'une façon durable les vaisseaux de la peau.

L'ergotamine provoque un miosis marqué chez le chat, par action directe sur le sphincter irien³.

L'action sympathicolytique des alcaloïdes du type de l'ergotamine se manifeste, comme l'a montré le premier E. ROTHLIN, sur les fonctions aussi bien excitées qu'inhibées par le sympathique. L'action la plus frappante est l'action antagoniste de l'adrénaline, stimulant du sympathique.

L'action adrénalino-inhibitrice de l'ergotamine sur des organes isolés se manifeste, par exemple, par l'inhibition de l'action adrénalinique sur des tronçons isolés de l'artère mésentérique du bœuf. D'autre part, l'action inhibitrice de l'adrénaline sur les artères coronaires est amortie par l'ergotamine. Sur l'oreille de lapin et

¹ T. GOTSEV, Arch. exp. Path. 197, 419 (1941).

² T. J. C. von STORCH, J. DUPE et R. JUNG, cité d'après von STORCH, Nervenarzt 10, 469 (1937).

³ F. F. YONKMAN, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 27, 1014 (1930); J. Pharmacol. and exp. Ther. 43, 251 (1931).

¹ E. ROTHLIN, Arch. int. Pharmacodyn. 27, 459 (1923); Zbl. Gynäk. 49, 914 (1925).

sur la patte postérieure de grenouille irriguées artificiellement, la vasoconstriction adrénalinique est supprimée par l'ergotamine et transformée en vasodilatation.

C'est l'action sympathicolytique sur l'utérus qui est la plus facile à mettre nettement en évidence. Les utérus de différents animaux réagissent à l'adrénaline, en partie par une contraction et en partie par un relâchement. Sur l'utérus de lapine qui appartient au premier groupe, on arrive à empêcher complètement l'action de l'adrénaline par l'ergotamine, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*¹. Cette action de l'ergotamine est si caractéristique qu'elle est employée dans la méthode de W. A. BROOM et A. J. CLARK² pour la titration biologique des préparations ergotées. Par contre, chez le cobaye, l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'utérus est supprimée par l'ergotamine. Comme nous l'avons déjà dit, l'ergotamine inhibe aussi bien les fonctions adrénergiques excitées que les fonctions adrénergiques inhibées. Il est facile de le mettre en évidence, particulièrement sur l'intestin grêle ou le gros intestin isolé. L'adrénaline arrête le mouvement rythmique de l'intestin grêle ou du gros intestin et le tonus diminue. Si, après avoir lavé l'organe, on administre d'abord de l'ergotamine, puis de l'adrénaline, l'action inhibitrice de cette dernière — qui devrait apparaître normalement — est entièrement supprimée par l'ergotamine³.

On peut encore plus nettement mettre en évidence l'action sympathicolytique sur la vésicule séminale de cobaye qui se contracte sous l'influence de l'adrénaline⁴. Nous en reparlerons plus loin.

O. LOEWI et E. NAVRATIL⁵ ont, eux aussi, utilisé l'ergotamine dans leurs recherches sur les substances vagales et sympathiques, sur des cœurs isolés de grenouilles et de crapauds.

Sur l'animal entier, l'action sympathicolytique et adrénalo-inhibitrice de l'ergotamine se manifeste de la même manière. L'action vasoconstrictrice et l'élévation de la tension artérielle provoquées soit par l'excitation électrique du sympathique (splanchnique), soit par l'adrénaline, sont inhibées ou inversées par l'ergotamine⁶.

L'excitation centrale du nerf dépresseur abaisse la tension artérielle du lapin. L'ergotamine, par voie veineuse empêche ce réflexe dépresseur, tandis que la belladone le renforce. Une dose d'ergotamine administrée après l'excitation réduit la diminution de la tension artérielle à un minimum. On peut en conclure que la partie périphérique centrifuge du réflexe dé-

presseur est commandée par le sympathique et non par le parasympathique¹.

L'asphyxie cérébrale déclenchée par pression carotidienne, provoque par excitation centrale du sympathique une élévation immédiate de la tension artérielle et, en même temps, une forte vasoconstriction. L'ergotamine empêche ces phénomènes, le diamètre des vaisseaux reste inchangé et, lorsqu'on pose une pince sur la carotide, la tension artérielle ne s'élève que très légèrement².

Dans les travaux fondamentaux de C. HEYMANS sur le réflexe sino-carotidien, où l'ergotamine fut aussi utilisée, C. HEYMANS, P. REGNIERS et J. J. BOUCKAERT³ concluent qu'à petites doses l'ergotamine a un point d'attaque périphérique et non central.

La question de savoir si l'ergotamine a aussi un point d'attaque sur les centres régulateurs du système neuro-végétatif fut longtemps controversée; aujourd'hui, on peut l'affirmer, grâce aux recherches minutieuses de W. R. HESS⁴, par exemple. Cet auteur a montré qu'après injection d'un mg d'ergotamine basique dans le ventricule latéral, ou dans le troisième ventricule du chat, il s'installe un sommeil d'une durée de 2 à 6 heures qui ressemble absolument au sommeil normal. L'animal dans l'attitude du sommeil, réagit à de légers chatouillements de l'oreille par un réflexe de défense et peut être réveillé passagèrement. Cette action hypnogène a été observée aussi par E. ROMINGER et E. KRÜGER⁵ chez des enfants, après injections sous-cutanées d'un dixième à un quart de mg d'ergotamine.

E. RIGLER et E. SILBERSTERN⁶ et d'autres ont montré que l'ergotamine abaisse la température et, tout particulièrement, si elle est administrée par voie intracranienne.

L'action hypoglycémiant de l'ergotamine se manifeste partiellement par voie centrale, mais surtout par voie périphérique. L'hyperglycémie adrénalinique expérimentale est inhibée ou supprimée par l'ergotamine dont la durée d'action, comme dans d'autres cas, dépasse celle de l'adrénaline. Par contre, l'action hypoglycémiant de l'insuline n'est pas nettement renforcée par l'ergotamine.

De nombreuses expériences cliniques parlent aussi en faveur d'une action centrale de l'ergotamine. Nous ne citerons ici que pour mémoire l'action contre la migraine, provoquée vraisemblablement par un mécanisme neuro-végétatif central.

¹ E. ROTHLIN, Zbl. Gynäk. 49, 914 (1925); Arch. Gynäk. 166, 89 (1937).

² W. A. BROOM et A. J. CLARK, Pharmaceut. J. 111, 89 (1923).

³ E. ROTHLIN, J. Pharmacol. 36, 657 (1929).

⁴ E. ROTHLIN, Rev. Pharmacol. 1, 212 (1929).

⁵ O. LOEWI et E. NAVRATIL, Pflüg. Arch. 193, 201 (1922); 217, 610 (1927).

⁶ E. ROTHLIN, J. suisse Méd. 52, 978 (1922).

¹ E. ROTHLIN, Klin. Wschr. 4, 1437 (1925).

² G. GANTER, Arch. exp. Path. 113, 129 (1926).

³ C. HEYMANS, P. REGNIERS et J. J. BOUCKAERT, Arch. int. Pharmacodyn. 39, 213 (1930).

⁴ W. R. HESS, Neur. u. psych. Abh. aus Schw. Arch. Neur. u. Psych., H. 2, S. 3 (1925).

⁵ E. ROMINGER et E. KRÜGER, Klin. Wschr. 11, 1096 (1932).

⁶ R. RIGLER et E. SILBERSTERN, Arch. exp. Path. 121, 1 (1927).

Les expériences cliniques avec les alcaloïdes de l'ergot¹ se sont limitées jusqu'à présent presque exclusivement à l'emploi d'ergobasine (ergométrine) et d'ergotamine. Si nous faisons une distinction entre la gynécologie et l'obstétrique — les plus anciennes indications de l'ergot de seigle — d'une part et la médecine interne et la neurologie d'autre part, nous voyons que cette division ne correspond pas exactement avec les données physiologiques envisagées plus haut, à savoir

1° l'action sur la musculature lisse

2° l'action sympathicolytique.

Dans l'involution utérine après l'accouchement, qui est accélérée par l'action constrictrice de l'ergotamine, ou dans les hémorragies de la ménopause et de la puberté, il se peut que l'ergotamine agisse aussi par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. De même, on pourrait admettre que l'effet direct sur la musculature lisse, par exemple dans le traitement de l'atonie gastrique et intestinale, joue un certain rôle à côté de l'action sympathicolytique qui est l'action principale.

C'est dans les hémorragies graves de l'atonie utérine², immédiatement après l'accouchement ou une césarienne³, que l'action de l'ergotamine sur la musculature lisse apparaît le plus nettement. On injecte $\frac{1}{2}$ à 1 cm³ de «Gynergène», c'est-à-dire un quart à un demi mg de tartrate d'ergotamine, par voie intramusculaire ou sous-cutanée, dans les cas très graves par voie endoveineuse ou, dans les césariennes, directement dans le muscle utérin. Ces injections amorcent une contraction durable et arrêtent ou même préviennent les hémorragies. Dans les suites de couches ou après un avortement, pour favoriser l'involution utérine⁴, dans les ménorragies⁵ et les métrorragies, et dans les hémorragies de la ménopause⁶, l'administration quotidienne par voie gastrique de 2 à 4 mg de tartrate d'ergotamine est suffisante. Dans les indications qui suivent, il y a lieu d'observer la même posologie.

En médecine interne, c'est d'abord dans la maladie de Basedow⁷ qu'on a utilisé, avec des résultats nets, l'action sympathicolytique de l'ergotamine. Elle est capable de calmer l'excitation du système végétatif (le tremblement, les palpitations, la tachycardie) et d'abaisser le métabolisme de base. On administre aussi l'ergotamine à titre préventif avant les opérations de goître, pour combattre et la tachycardie déclenchée par des décharges d'adrénaline, et l'état d'anxiété. L'ergotamine («Gynergène») maîtrise les tachycardies thyrotoxiques⁸, celles purement nerveuses et paroxys-

tiques, ainsi que les tachycardies au cours des maladies infectieuses, comme la tuberculose par exemple. En cardiologie, l'ergotamine peut rendre aussi des services pour faire un diagnostic. Elle permet par exemple de différencier sur l'électrocardiogramme un trouble fonctionnel d'une lésion organique¹.

Nous ne ferons que mentionner l'action régularisatrice de l'ergotamine sur la motilité du tractus gastro-intestinal², ainsi que ses indications en dermatologie: l'urticaire³, le prurigo et le prurit⁴. On n'a pas encore pu expliquer l'influence favorable de l'ergotamine dans le traitement du zona⁵, maladie à virus.

La migraine⁶ est l'indication la plus importante en médecine interne et en neurologie. Que dans le déclenchement de la migraine, le sympathique joue un rôle, cela a été maintes fois admis et la confirmation en est fournie par le traitement avec l'ergotamine. On n'est pas encore entièrement au clair, cependant, sur les causes des céphalées migraineuses et sur les manifestations associées, vomissements par exemple. L'action de l'ergotamine sur la crise de migraine peut être qualifiée de spécifique, car les simples céphalées sont moins bien influencées. En général, une injection sous-cutanée de $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ mg est suffisante pour couper la crise de migraine en 10 à 30 minutes. Les résultats positifs atteignent une proportion de 90% par voie parentérale et de 60 à 70% par voie gastrique.

En psychiatrie, l'ergotamine donne des résultats frappants dans le traitement des états anxieux chez les déprimés hypersympathicotoniques⁷.

La liste des indications des alcaloïdes de l'ergot connues à ce jour est encore incomplète, malgré toutes ces citations; elle illustre cependant la diversité d'action qui intervient dans les processus hormonaux comme dans les fonctions du système neuro-végétatif.

Récemment, il a été possible d'attribuer à des groupes différents de la molécule l'action sur la musculature lisse et l'action inhibitrice des fonctions sympathiques.

Comme les alcaloïdes du type de l'ergobasine n'ont pas d'action sympathicolytique, on pouvait admettre que la chaîne polypeptidique des alcaloïdes du type de l'ergotamine était responsable de l'action sympathicolytique. Par hydrogénation partielle du radical de l'acide lysergique, on a pu confirmer cette hypothèse. Si, par hydrogénation, on sature la double liaison la plus facilement réductible du radical lysergique (voir la formule p. 251), tous les alcaloïdes perdent leur action sur

¹ Nous ne pouvons citer ici que quelques-unes des 650 publications cliniques sur l'ergotamine (Gynergène).

² H. GUGGISBERG, Helv. med. Acta 4, 13 (1937).

³ P. JUNG, J. suisse Méd. 51, 750 (1921).

⁴ J. E. TRITSCH, N. Y. State J. Med. 36, 1160 (1936).

⁵ H. BRUMBY, Ftschr. Med. 50, 462 (1932).

⁶ P. HÜSSY, Praxis 23, Nr. 37 (1934).

⁷ D. E. BRACE et L. C. REID, J. Pharmacol. 66 (1) mai (1939).

⁸ C. L. C. VAN NIEUWENHUIZEN, Ndl. Tsch. Geneesk. 84, 614 (1940).

¹ O. NORDENFELT, Z. Kreisf. Forsch. 31, 761 (1939).

² M. CHIRAY et P. CHÊNE, Arch. mal. app. dig. et nutrit. 21, 590 (1931).

³ L. THÉVENOT, Lyon méd. 161, 339 (1938).

⁴ A. ACKERMANN, Münch. med. Wschr. 83, 1876 (1936).

⁵ V. FRIIS-MØLLER, Ugesk. Laeg. 102, 1119 (1940); A. STÖKL, Schweiz. med. Wschr. 72, 1305 (1942).

⁶ W. G. LENNOX, Th. J. C. von STORCH et P. SOLOMON, Am. J. med. Sci. 192, 57 (1936); M. NEYROUD, Praxis 29, 531 (1940); Th. J. C. von STORCH, New Engl. J. Med. 217, 247 (1937); M. E. O'SULLIVAN, J. Am. med. Assoc. 107, 1208 (1936).

⁷ A. P. L. BELEY, Monde méd. 48, 51 (1938).

la musculature lisse. L'ergobasine et ses homologues deviennent pratiquement des substances inactives, tandis que les alcaloïdes à caractère polypeptidique conservent leur action sympathicolytique.

Dans ses recherches, effectuées avec des méthodes sensibles, E. ROTHLIN¹ a comparé l'action sympathicolytique des alcaloïdes natifs du type de l'ergotamine et de leurs dérivés dihydrogénés, sur l'utérus de lapine et sur la vésicule séminale du cobaye. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 5.

d'ergotamine par kg pour le lapin. La quantité correspondante d'ergocristine est de 2,15 mg, celle d'ergocornine de 1,17 mg, et celle d'ergokryptine de 1,05 mg. Les alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine sont donc plus toxiques que l'ergotamine, ce que F. W. KAUFFMANN et H. KALK¹ avaient prouvé autrefois en montrant la moindre tolérance de l'«ergotoxine».

L'hydrogénation diminue la toxicité d'une manière frappante, comme le montre la dernière colonne du tableau. La dihydroergocornine, par exemple, est 30

Tableau 5

Action sympathicolytique de 4 alcaloïdes natifs et de leurs dérivés dihydrogénés (Ergotamine = 1)

Utérus isolé de lapin				Vésicule séminale isolée de cobaye			
Alcaloïdes natifs		Alcaloïdes dihydrogénés		Alcaloïdes natifs		Alcaloïdes dihydrogénés	
Ergocornine	0,5	Ergotamine	2,25	Ergotamine	1	Ergotamine	7
Ergotamine	1,0	Ergocornine	2,5	Ergocornine	2	Ergocornine	25
Ergocristine	1,0	Ergocristine	3,5	Ergocristine	4	Ergocristine	35
Ergokryptine	1,5	Ergokryptine	5,0	Ergokryptine	4	Ergokryptine	35
Doses pour le test d'inhibition							
de l'adrénaline 1:20–100·10 ⁶				1: 0,5–2·10 ⁶			
des alcaloïdes 1:20–300·10 ⁶				1:20 –600·10 ⁶			

En considérant ces méthodes on voit que l'action des alcaloïdes sur ces deux organes ne permet pas d'établir un parallélisme d'action. Par exemple, l'ergocornine n'a que la moitié de l'activité de l'ergotamine sur l'utérus isolé de lapine, tandis qu'elle agit 2 fois plus fortement sur la vésicule séminale isolée de cobaye. Le tableau montre aussi nettement la forte différence d'activité qui caractérise les 3 alcaloïdes du groupe Ergotoxine: l'ergocornine, l'ergocristine et l'ergokryptine. C'est ainsi qu'on peut expliquer maintenant les observations antérieures de E. ROTHLIN qui montraient que les préparations d'ergotoxine d'origines diverses et, par conséquent de composition différente, agissaient différemment.

Dans tous les cas, les alcaloïdes dihydrogénés se sont montrés des sympathicolytiques plus puissants que les produits naturels. La partie inférieure du tableau montre que les concentrations nécessaires pour inhiber l'action pourtant si forte de l'adrénaline sont extraordinairement faibles. Sur la vésicule séminale, il suffit d'une proportion de 1:40 à 1:1200 de la concentration en adrénaline.

Le tableau 6 expose les données toxicologiques selon E. ROTHLIN². La dose mortelle moyenne, c'est-à-dire la dose injectée par voie veineuse qui tue la moitié des animaux d'expérience, est de 3,55 mg

fois moins toxique que l'ergocornine. Chez le chien et le chat, en même temps que diminue la toxicité, les phénomènes d'excitation nauséuse diminuent aussi. Pour les dérivés dihydrogénés ils sont de 6 à 8 fois plus faibles. L'action des alcaloïdes sur la température

Tableau 6

Toxicité chez le lapin des alcaloïdes administrés par voie veineuse

Alcaloïdes	Dose mortelle pour 50% des animaux en mg/kg	Rapport de toxicité entre les alcaloïdes natifs et leurs dérivés dihydrogénés
Ergotamine . . .	3,55	1:7
Dihydroergotamine	25,00	
Ergocristine . . .	2,15	1:12,6
Dihydro-ergocristine . .	27,00	
Ergokryptine . .	1,05	1:19,5
Dihydro-ergokryptine . .	20,50	
Ergocornine . . .	1,17	1:30
Dihydro-ergocornine . .	35,00	

¹ E. ROTHLIN, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 2, C 48 (1944); J. BRÜGGER, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 3, 117 (1945).

² Communication personnelle.

¹ F. W. KAUFFMANN et H. KALK, *Z. ges. exp. Med.* 36, 344 (1923).

du corps et sur la circulation¹ est également modifiée d'une façon favorable par l'hydrogénation.

L'action sympathicolytique des dérivés dihydrogénés peut être mise en évidence aussi bien sur l'organe isolé que sur l'animal entier narcotisé ou non. Comme il n'y a pas d'action directe sur la musculature lisse et que la toxicité est peu importante, l'action sympathicolytique apparaît sous sa forme pure et complète. C'est ce que révèle particulièrement bien la tension artérielle, où l'inversion de l'adrénaline peut être obtenue par de petites doses et à coup sûr.

On ne peut naturellement pas en tirer des conclusions immédiates pour l'action sur l'organisme humain. C'est la clinique seule qui peut décider. Les *résultats cliniques* obtenus à ce jour avec les dérivés dihydrogénés de l'ergot de seigle, sont tout à fait encourageants. Dans les troubles du déséquilibre neuro-végétatif, avant tout dans la migraine essentielle, ces dérivés administrés par voie gastrique, et dans les crises aiguës par voie parentérale, ont donné des résultats plus frappants encore que l'ergotamine. A cette action plus forte s'ajoute encore une meilleure tolérance, ce qui permet sans autre l'injection veineuse. Un travail récent de la Clinique Mayo² sur le traitement de la migraine par la *dihydroergotamine* fait ressortir l'excellente action de ce produit et surtout sa bonne tolérance. Il insiste en particulier sur l'avantage qu'elle présente de n'avoir aucune action sur la musculature lisse. Chez la femme, pendant la menstruation, par exemple, elle n'a pas les inconvénients de l'ergotamine. Il faudra encore attendre le résultat d'expériences cliniques approfondies pour savoir lequel des alcaloïdes dihydrogénés, purement sympathicolytiques, possède les plus grands avantages thérapeutiques.

L'utilisation croissante de produits ergotés, due à son emploi toujours plus étendu, a raréfié la drogue sur le marché. L'offre a en outre diminué pour des raisons en partie imputables à la guerre. D'ailleurs, certaines régions de l'Europe, le nord de la Hongrie, la Pologne et la Suède, ne fournissent que des récoltes de qualité médiocre qui ne contiennent qu'un minimum de principes actifs et qui ne permettent pas, par conséquent, un rendement industriel rationnel. Nos laboratoires ont entrepris, il y a des années déjà, la culture de l'ergot par l'infection artificielle de l'épi de seigle³. Par des méthodes de microanalyse appropriées, nous pouvons déterminer colorimétriquement la teneur en alcaloïdes d'un seul sclérote, ce qui permet de sélectionner des variétés à haute teneur en alcaloïdes.

Le champignon, cultivé sur des milieux riches en hydrocarbures, dans des éprouvettes de large dia-

mètre (fig. 7, 8), forme des conidies en grande quantité (fig. 9). On en fait une suspension aqueuse qu'on injecte dans les épis de seigle avant la floraison. Ce procédé est appliqué grâce à une machine spéciale dans laquelle les épis entrent en contact avec des aiguilles, fixées sur un cylindre (fig. 10, 11, 12). On peut aussi faire cette opération à la main avec un appareil porteur d'aiguilles à rainures (fig. 13, 14). Environ 10 à 15 jours plus tard se forme sur les épis un miélat (fig. 15) farci de conidies qui répand l'infection par contact. Si le temps est humide et chaud, il se forme sur les champs de seigle infectés de cette manière une quantité considérable de sclérotés bruns (fig. 16), permettant peu avant la récolte de seigle, de cueillir à la main (fig. 17) 200 kg et plus d'ergot par hectare.

Cette culture artificielle de l'ergot nous a fourni dans les bonnes années plus de 20000 kg d'ergot de qualité, nous permettant de couvrir une partie notable de nos besoins. La culture permet de sélectionner des souches de champignons riches et virulentes qui donnent un ergot à la fois à haute teneur alcaloïdique et contenant encore ceux des alcaloïdes qui sont les plus intéressants pour la thérapeutique.

L'ergot de seigle, par ses nombreuses substances très actives aux effets multiples, offre des possibilités thérapeutiques extrêmement variées. Pour l'instant, en utilisant encore des produits naturels, on arrive par synthèse partielle ou en faisant subir des modifications chimiques à la molécule, à augmenter le nombre des corps actifs. On réussit ainsi à séparer du complexe des effets des alcaloïdes naturels, certaines actions particulièrement intéressantes, par exemple un *effet purement utérin* ou *purement sympathicolytique*. Cette évolution permet de plus en plus au médecin de choisir pour chaque domaine d'indications le produit correspondant le mieux au but qu'il s'est proposé.

Summary

The specific action of ergot is ascribed to six pairs of alkaloids (vide Table 3), isolated so far from ergot of rye. In these pairs the isomerides which are laevorotatory in chloroform are always highly active. Chemical investigation of the alkaloids of the ergotamine and ergotoxine groups has shown them to be polypeptides and has rendered possible a simple systematic classification (vide Table 4).

The results of pharmacological and clinical investigations on alkaloids of ergot, dealing mostly with ergobasine (ergometrine) and ergotamine, are discussed, while special stress is laid on the following two different modes of action:

1. Action on smooth muscle (uterus, bloodvessels, stomach, intestine, etc.), exhibited by ergobasine as well as by alkaloids of the ergotamine group.

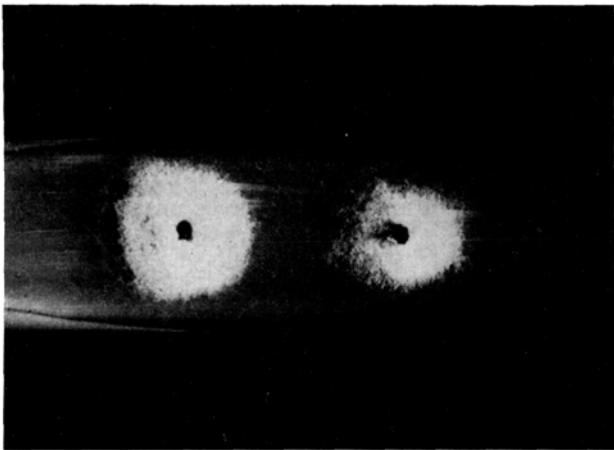
2. Inhibitory action on sympathetic functions of the vegetative nervous system, shown only by ergot alkaloids of polypeptide structure.

Ergobasine, and its homologues prepared by way of

¹ E. ROTHLIN, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 2, C 48 (1944).

² B. T. HORTON, G. A. PETERS et L. S. BLUMENTHAL, *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 20, 241 (1945).

³ A. STOLL, *Altes und Neues über Mutterkorn*, *Mitt. Naturforsch. Ges. Bern* 45 (1942); A. STOLL et A. BRACK, *Pharm. Acta Helv.* 19, 118 (1944) et *Ber. Schweiz. bot. Ges.* 54, 252 (1944).



En haut:
Fig. 7. Cultures de *Claviceps purpurea* sur agar. Mycélium âgé de 5 jours environ.

A gauche:
Fig. 8. Chambre-étuve contenant des cultures prêtes à l'envoi.

En bas:
Fig. 9. Conidies de *Claviceps purpurea* (grossissement 800).

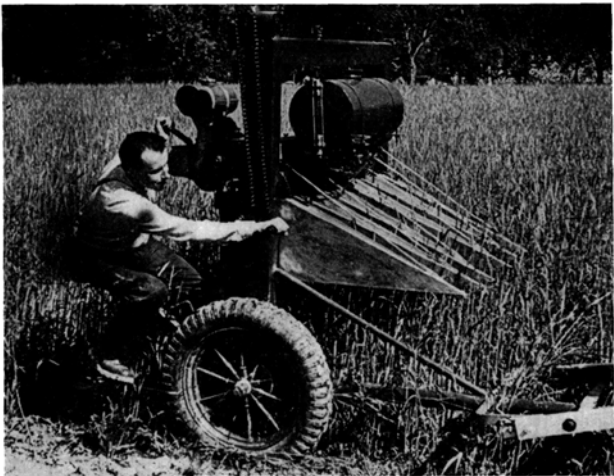
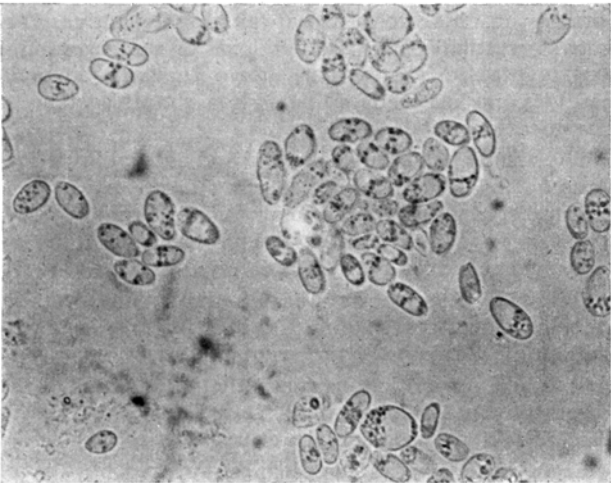


Fig. 10. Machine à inoculer. Elle est montée sur un cadre à deux roues, tirée par un cheval. Des sentiers à l'écartement des roues sont ménagés dans le champ. Un assemblage de triangles, visible sur la figure, guide les épis vers des tambours doubles, dont l'un est hérissé d'aiguilles à rainures qui transpercent l'épi en plusieurs points. Le liquide d'infection contenu dans un grand réservoir est conduit automatiquement aux aiguilles; l'excédent est récupéré et ramené par la pompe dans le réservoir. Un moteur placé à l'arrière actionne la pompe et les tambours. Par un jeu de leviers, le conducteur assis sur la machine, amène le système inoculateur au niveau des épis.

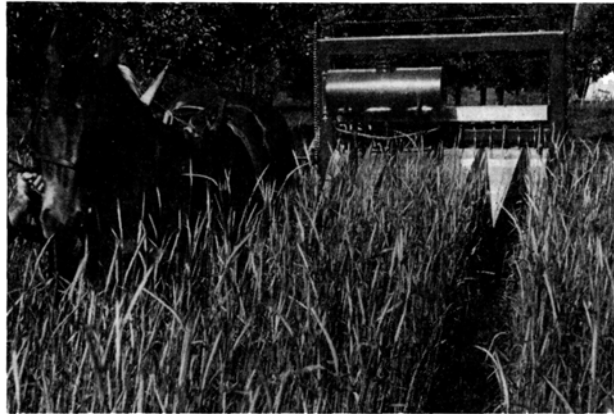


Fig. 11. Machine à inoculer en action.

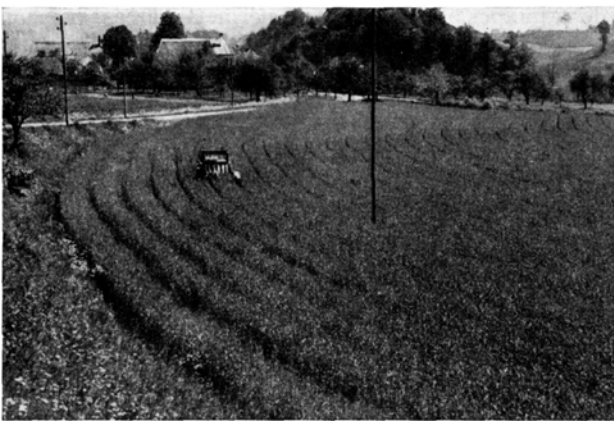


Fig. 12. Inoculation mécanique de vastes superficies; remarquer les sentiers (Domaine de Burghof, Sumiswald).



Fig. 13/14.
Inoculation à la planchette. Elle mesure 13×18 cm et porte de nombreuses aiguilles à rainure longitudinale qui, par immersion, se remplissent de liquide à injecter. Au moyen d'une seconde planchette nue, on presse les épis à infecter contre les aiguilles. Après cette pression, les épis sont arrachés des aiguilles par une planchette munie de ressorts, percée de trous pour laisser passer les aiguilles, et fixée à la planchette porteuse d'aiguilles. Ces dernières se mouillent à leur passage dans les trous et n'ont besoin d'être replongées dans le liquide que toutes les 10 à 12 opérations.

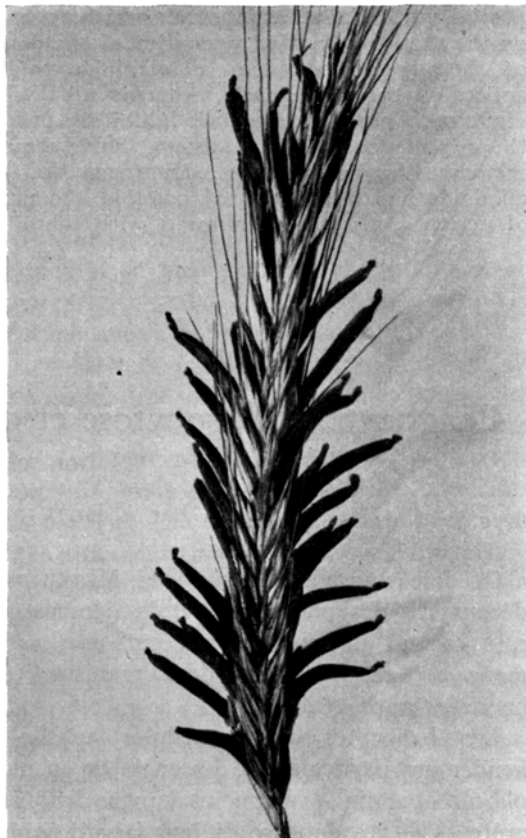


Fig. 16.
Epi de seigle avec 32 sclérotés, infecté artificiellement.



Fig. 14.



A gauche:

Fig. 15.
Epis de seigle infectés avec formation de miélat.

A droite:

Fig. 17.
Cueillette de l'ergot mûr.



partial synthesis, are compounds which act specifically on the uterus only. Hydrogenation of one double bond of their molecule causes all alkaloids to lose their action on smooth muscle, whereas alkaloids of the ergotamine group retain their inhibitory properties on the autonomous nervous system. These may even be increased by the process. Hydrogenation of these alkaloids has thus rendered possible the preparation of active compounds, endowed with inhibitory pro-

perties only and therefore better tolerated. Clinical investigation has shown the usefulness of the dihydro-compounds, especially of dihydro-ergotamine (e. g. in the treatment of migraine).

Consumption of ergot has risen considerably owing to the growing number of indications and cultivation of ergot has therefore been undertaken by artificial infestation, the various operations of which can be seen in the accompanying illustrations.

Phagocytes, phagocytose et défense de l'organisme contre les infections

Notions classiques et données nouvelles

Par A. BOIVIN et A. DELAUNAY, Paris — Garches

On doit à un génial naturaliste, METCHNIKOFF¹, la découverte des phagocytes et la démonstration du rôle capital que jouent ces curieuses «*cellules qui mangent*» dans la défense de l'organisme contre les bactéries pathogènes.

Les phagocytes sont des cellules capables d'appréhender des particules, de les englober en plein cytoplasme et enfin — du moins lorsque leur nature s'y prête — de les détruire en leur faisant subir une digestion intracellulaire. Ainsi que METCHNIKOFF l'a montré, les phagocytes se rencontrent chez les animaux les plus divers, pour y jouer des rôles fort variés. Ils interviennent dans la nutrition de certains êtres pluricellulaires inférieurs, comme les coelentérés et les spongiaires, pendant que de nombreux protozoaires (amibes, infusoires, etc.) se nourrissent par phagocytose, en capturant de minuscules proies qui sont souvent représentées par des bactéries. Les phagocytes assurent l'élimination des cellules appelées à disparaître au cours de ces grands remaniements de l'organisme qui caractérisent les métamorphoses des insectes, des batraciens, etc. Dans toute l'échelle animale, des êtres pluricellulaires les plus inférieurs à l'homme, ils remplissent constamment un véritable service de nettoyage de l'organisme, en détruisant non seulement les cellules devenues inutiles, mais encore toutes celles que le travail physiologique a usées ou qui viennent à mourir sous l'effet d'une action nocive quelconque s'exerçant sur elles². Enfin, dans toute

l'échelle animale également, ils exercent un effet protecteur contre les micro-organismes pathogènes: bactéries, protozoaires, etc. qui tentent d'envahir les tissus; avec plus ou moins d'efficacité d'un cas à l'autre, ces micro-organismes sont capturés et sont détruits par les phagocytes. C'est ce dernier aspect de la fonction phagocytaire qui va retenir maintenant toute notre attention.

Nous allons résumer les notions classiques concernant la morphologie et la physiologie des divers phagocytes, telles qu'elles résultent des travaux de METCHNIKOFF et de ses nombreux continuateurs. Puis nous exposerons des faits nouveaux, qui ont été mis récemment en évidence dans nos laboratoires du Service de Recherches immunologiques de l'Institut Pasteur¹.

A) Morphologie et physiologie des divers phagocytes

Dès qu'elles trouvent accès dans l'organisme, les bactéries pathogènes se heurtent à l'armée des phagocytes, sorte de gendarmerie cellulaire toujours prête à entrer en action. Chez l'homme et chez les animaux supérieurs, les phagocytes comprennent des éléments libres et mobiles et des éléments fixés.

Les premiers sont représentés essentiellement par les leucocytes polynucléaires ou microphages² et par

¹ ELIE METCHNIKOFF est né en Russie près de Kharkov, il y a juste un siècle (1845). Une partie très importante de sa carrière scientifique se déroula à Paris, dans le cadre de l'Institut Pasteur. C'est là qu'il mourut en 1916. Il fut lauréat du Prix Nobel pour ses travaux sur l'immunité.

² Ainsi par exemple, comme on l'a découvert depuis METCHNIKOFF, des phagocytes capturent et détruisent sans trêve les vieux globules rouges du sang, alors que la moelle osseuse élabore constamment de nouveaux globules, pour les jeter dans le torrent sanguin. L'hémoglobine des globules est détruite; son fer est mis en circulation pour servir à la resynthèse de l'hémoglobine dans la moelle osseuse et la partie organique de sa molécule donne naissance à de la bilirubine, que le foie retire du sang pour l'éliminer avec la bile.

¹ Nous nous faisons un devoir de rendre hommage, ici, à la générosité conjugée de l'Institut Pasteur et de la Fondation Rockefeller, qui nous a permis d'effectuer nos travaux, ainsi qu'à l'aide précieuse que nous ont apportée nos collaborateurs: Mme LEHOULT, Mlle PAGÈS, Mme DELAUNAY, Mme DOUCET, Mlle LIPARDY, M. SARCIRON, M. VENDRELY et M. LASFARGUES, appartenant les uns aux cadres de l'Institut Pasteur, les autres au Centre national de la Recherche scientifique.

² De façon plus précise, il s'agit des leucocytes polynucléaires «neutrophiles», caractérisés par les nombreuses et fines granulations à affinité neutrophile se rencontrant dans leur cytoplasme. Ce sont, de beaucoup, les leucocytes polynucléaires les plus répandus dans l'organisme. On connaît des polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles) et des polynucléaires basophiles, mais les uns et les autres ne sont que des phagocytes peu actifs; au surplus, ils sont peu nombreux, aussi bien dans le sang que dans les tissus en inflammation.