

De l'ergot de seigle au Mediator*

par Henri CHOISY et Alain SÉGAL *

Après notre exposé sur la toile peinte de Reims du XV^{ème} siècle dénommée *La piscine probatique*, où le rôle de l'ergotisme est déterminant, nous avons eu l'immense plaisir d'y retrouver notre maître de la faculté de médecine de Reims, le professeur de pharmacologie Henry Choisy, et ce dernier nous a fait part de réflexions que nous estimons devoir vous proposer ci-dessous car elles concernent un produit qui défraye la chronique, le *Médiator* : le mal des ardents ou feu de Saint-Antoine désigne une intoxication collective provoquée par la consommation de farine contenant du seigle ergoté, principalement consommée par les populations les plus pauvres. Contaminé (ergoté) par le développement d'un champignon parasite, le *Claviceps purpurea*, appelé ergot de seigle à cause de sa forme de sclérote. Ce champignon se développant non seulement sur le seigle mais aussi le blé, l'avoine, l'orge etc. est particulièrement riche en substances pharmacologiquement actives voire toxiques. Les alcaloïdes (principes actifs) présents bien qu'en très faible pourcentage (0,05 à 0,25 %) qui ont été identifiés en assez grand nombre possèdent un noyau de base, l'acide lysergique ; celui-ci est le point de départ du LSD 25 ou diéthylamide de l'acide lysergique mis au point par le chimiste August Wilhelm von Hofman (1818-1892), qui le premier en ressentit les effets psychodysléptiques en absorbant une très faible dose (25 microgrammes).

Les principaux alcaloïdes appartiennent au groupe de :

- *L'Ergotamine*, très utilisée dans le soulagement des migraines, ainsi que son dérivé la *Dihydroergotamine* (*Gynergène*) dont l'action est plus spécifique.

- *L'Ergotoxine*, qui est en fait un mélange des trois composés : *Ergocornine*, *Ergocristine* et *Ergokryptine*, dont les dérivés hydrogénés ont été utilisés dans la spécialité pharmaceutique l'*Hydergine* qui arrivait en tête des médicaments les plus vendus en France au cours des années 1970/1980. Les indications thérapeutiques sont multiples et vagues telles que troubles psycho-comportementaux de la sénescence, altération de la mémoire, ralentissement psychique, hypertension artérielle. Ce produit bien toléré aux doses proposées (du type XXX gouttes trois fois par jour) a facilité sa prescription faute de disposer d'alternatives thérapeutiques. Mais à doses plus élevées, ce produit est toxique comme l'ensemble des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

- *L'Ergobasine* ou *Ergométrine* point de départ de la *Méthylergométrine* aux propriétés utéro-toniques (*Méthergin*) et du *Méthysergide* dont il sera question plus loin sous le nom de *Désernil*.

* 25, rue Brûlée 51100 Reims.

Propriétés pharmacologiques

Ces alcaloïdes ont de multiples propriétés et selon le produit considéré on observe des modifications des systèmes adrénergiques (le plus souvent de type hypotenseur), du système dopaminergique mis à profit, du système sérotoninergique sans les effets sur le système nerveux central illustré par la puissante action psychodysléptique (hallucinogène) du LSD 25.

Le domaine sérotoninergique va nous permettre d'établir un lien entre l'ergotisme et les effets indésirables du *Médiator* (*Benfluorex*). De très nombreux récepteurs (17) ont été isolés, clonés puis classés en trois groupes appelés 5HT A, B et C (5HT = 5Hydroxy tryptamine ou sérotonine dont la répartition est variable selon les organes entraînant quand les récepteurs sont modifiés par des agonistes ou des antagonistes provoquant des effets pharmacologiques différents).

Pour résumer, on peut considérer que certains dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle tel le *Methysergide* (*Désernil*) exercent une action antisérotoninergique, antagonisant l'action de récepteurs spécifiques. Le *Méthysergide* (*Désernil*) est utilisé plus particulièrement et avec beaucoup de précaution dans le traitement des migraines résistant à l'action de l'ergotamine. Autrement dit, il s'agit d'un traitement de deuxième intention, mais aujourd'hui remplacé avec moins de risques par une autre classe de médicaments que sont les *Triptans* (*Sumatriptan*, *Imigrane*). À propos du Méthysergide et au cours des traitements prolongés il a été décrit depuis fort longtemps - cela figure dans les traités de pharmacologie depuis au moins 50 ans - le développement de fibroses rétro-péritonéales. C'est à ce niveau de ce qui est considéré comme un effet secondaire indésirable que peut se situer le lien apparemment fort éloigné avec un autre effet indésirable provoqué par le *Médiator*.

Le *Médiator* (*Benfluorex*) est un produit de synthèse apparenté chimiquement à la classe des amphétamines bien connues pour leurs effets neurostimulants et anorexigènes, utilisés le plus souvent abusivement comme coupe-faim et par extension proposés dans le traitement de l'obésité. Les amphétaminiques exercent de multiples effets sur le système adrénergique (hypertension, tachycardie), sur le système nerveux central (insomnie, nervosité), sur le système sérotoninergique. On appréhende avec difficulté les mécanismes régulateurs des sensations de faim, de satiété, d'appétit, d'anorexie mais on sait que les mécanismes sérotoninergique interviennent dans ce type de régulation assez complexe. Avant que se déclenche l'affaire du *Médiator* on avait déjà assisté à la disparition du *Fenfluramine* (*Pondéral*) de structure amphétaminique puis de son isomère *Dextrophenfluramine* spécialisé sous le nom d'*Isoméride* qui lui aussi était proposé comme anorexigène. Ce dernier produit n'ayant pas ou peu d'action sur le système adrénergique (éliminant de nombreux d'étudiants jusqu'à sa disparition du marché). Le mécanisme d'action de l'*Isoméride* s'exerçait surtout par le biais du système sérotoninergique. Après des années de commercialisation le réseau de pharmacovigilance a été amené à mettre en évidence l'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) sévère chez des patients ayant pris ce médicament de manière prolongée. Le développement de l'HAP étant provoqué par l'apparition d'une fibrose au niveau des artères pulmonaires, il y a donc eu cessation de la commercialisation de ce produit. Le *Médiator* est chimiquement un proche parent de la *Fenfluramine*.

En revenant aux produits dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle des modifications chimiques ont créé de nouvelles molécules comme :

- la *Bromocriptine* ou *Parlodel*, dérivé utilisé comme agent dopaminergique dans le traitement de la maladie de Parkinson ou bien dans les hyperprolactinémies, coupant la montée laiteuse après l'accouchement.

- le *Pergolide célanche*, autre dérivé qui après une étude approfondie de pharmacovigilance vient d'être supprimé de la pharmacopée, car il provoque entre autres des effets indésirables du type de fibroses des valves cardiaques comme ce qui a été décrit pour le *Médiator*. Or, à l'heure actuelle l'exploration du système sérotoninergique a mis en évidence l'action du *Pergolide* sur un type de récepteur à la sérotonine dit 5HT_{2B}. Il y a tout lieu de penser que les fibroses cardiaques en liaison avec l'imprégnation prolongée de *Benfluorex* est en relation avec la modification particulière du système sérotoninergique rappelant ce qui avait été décrit depuis bien longtemps avec un dérivé de l'ergot de seigle le *Methysergide*.

Les propositions présentées ci-dessus ne sont que des suggestions s'appuyant sur des données pharmacologiques. Elles mettent en évidence la complexité d'action de l'ergot de seigle, qui, des farines contaminées en passant par les alcaloïdes et leurs dérivés, rejoignant le système sérotoninergique profondément perturbé au cours des intoxications et entraînant parfois la dégénérescence fibreuse de certains organes, comme on l'a observé avec des anorexigènes dont le *Médiator* fait partie. Il reste toutefois à explorer et comprendre le mécanisme d'apparition de ces fibroses.