



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 12152

To cite this version :

Cornière, Audrey. *Les alcaloïdes de l'ergot : mycotoxines ré-émergentes ? Toxinogénèse et toxicité pour l'homme et les animaux*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014, 99 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

LES ALCALOÏDES DE L'ERGOT : MYCOTOXINES RÉ-ÉMERGENTES ? TOXINOGENÈSE ET TOXICITÉ POUR L'HOMME ET LES ANIMAUX

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

CORNIERE Audrey

Née, le 17 Août 1988 à Choisy-Le-Roi (94)

Directeur de thèse : Mme Martine KOLF-CLAUW

JURY

PRESIDENT :

M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Martine KOLF-CLAUW
Mme Annabelle TROEGELER

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. Alain MILON

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)
--

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS
--

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

LES ALCALOÏDES DE L'ERGOT :
MYCOTOXINES RE-EMERGENTES ?
Toxinogénèse et toxicité pour l'Homme
et les animaux

A mon président de Thèse

Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Professeur de l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Service d'Anesthésiologie

*Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse
Hommages respectueux*

A mon jury de Thèse

A Madame le Professeur Martine KOLF-CLAUW

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Service de Pharmacie et Toxicologie

*Qui m'a suggéré ce travail et qui y a apporté un grand intérêt
Sincère reconnaissance*

A Madame Annabelle TROEGELER

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Service Alimentation

*Qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse
Qu'elle trouve ici la marque de toute ma considération*

Table des matières

INTRODUCTION	15
PARTIE 1. L'ERGOT : UN CHAMPIGNON PARASITE	17
1. Contamination des plantes par <i>Claviceps purpurea</i>	18
1.1. Classification.....	18
1.2. Plantes hôtes	19
1.3. Biologie de <i>Claviceps purpurea</i>	20
1.3.1. Description morphologique	20
1.3.1.1. La sphacélie	20
1.3.1.2. Le sclérote	21
1.3.2. Reproduction.....	21
1.3.2.1. Reproduction sexuée	22
1.3.2.2. Reproduction asexuée	23
1.4. Conditions de développement	24
1.4.1. Effet du climat.....	24
1.4.1.1. Ensoleillement	24
1.4.1.2. Précipitations	24
1.4.1.3. Températures.....	25
1.4.1.4. Climat et populations d'insectes	26
1.4.2. Effet des pratiques culturales	26
1.4.3. Nature du sol.....	27
1.5. Conclusion.....	27
2. Moyens de lutte	28
2.1. Pourquoi lutter contre <i>C. purpurea</i> ?.....	28
2.1.1. Protection contre l'intoxication par les alcaloïdes de l'ergot	28
2.1.2. Pertes économiques.....	28
2.2. Moyens de lutte culturaux.....	28
2.2.1. Mesures sanitaires.....	28
2.2.2. Choix des cultivars	29
2.2.3. Précautions au semis	29
2.2.4. Précautions à la récolte	30
2.2.5. Rotation des cultures	30
2.2.6. Travail du sol.....	30
2.2.7. Utilisation de fongicides	31
2.2.8. Utilisation d'insecticides	31
2.3. Moyens de lutte physique.....	31
2.3.1. Brûlage.....	31

2.3.2. Décontamination	32
2.3.2.1. Des semences	32
2.3.2.2. De la farine	32
2.4. Moyens de lutte biologique	32
2.5. Conclusion.....	33
PARTIE 2. PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE DE CLAVICEPS PURPUREA	35
1. Les alcaloïdes	36
1.1. Les différents alcaloïdes et leur structure.....	36
1.2. Biosynthèse.....	38
1.3. Déterminisme génétique	41
2. Toxicocinétique.....	41
2.1. Exposition	42
2.2. Absorption	42
2.3. Distribution	43
2.4. Métabolisme.....	43
2.5. Elimination.....	44
3. Base moléculaire de la toxicité	45
3.1. Toxicité expérimentale	45
3.1.1. Toxicité aiguë.....	45
3.1.2. Toxicité par administration répétée	46
3.2. Effets toxiques	47
3.2.1. Effets vasculaires	47
3.2.2. Effets sur la gestation	47
3.2.3. Effets sur la lactation	48
3.2.4. Génotoxicité.....	48
3.2.5. Effets carcinogènes.....	48
4. Pharmacologie et utilisation médicale	49
4.1. Ergométrine et obstétrique	49
4.2. Ergotamine et migraine.....	49
4.3. Sénescence cérébrale.....	50
4.3.1. Dihydroergotamine et dihydroergocristine	50
4.3.2. Nicergoline	50
4.4. Maladie de Parkinson	51
4.4.1. Bromocriptine	51
4.4.2. Lisuride.....	51
4.5. Lactation de pseudo-gestation	51
4.6. Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).....	52

PARTIE 3. L'INTOXICATION PAR <i>CLAVICEPS PURPUREA</i>	53
1. Historique	54
2. Intoxication de l'Homme	55
2.1. <i>Forme gangréneuse</i>	56
2.2. <i>Forme convulsive</i>	56
3. Intoxication des bovins	57
3.1. <i>Dose toxique</i>	57
3.2. <i>Symptômes</i>	58
3.2.1. <i>Appareil locomoteur</i>	58
3.2.2. <i>Appareil cardiovasculaire</i>	58
3.2.3. <i>Hyperthermie</i>	58
3.2.4. <i>Appareil reproducteur</i>	59
3.2.4.1. <i>Femelles</i>	59
3.2.4.2. <i>Mâles</i>	59
3.2.5. <i>Signes cutanés</i>	59
3.2.6. <i>Comportement</i>	60
3.2.7. <i>Performances</i>	60
3.2.7.1. <i>Production laitière</i>	60
3.2.7.2. <i>Croissance</i>	61
4. Intoxication des petits ruminants	62
4.1. <i>Dose toxique</i>	62
4.2. <i>Symptômes</i>	62
5. Intoxication des porcins	63
5.1. <i>Performances</i>	63
5.1.1. <i>Croissance</i>	63
5.1.2. <i>Lactation</i>	63
5.2. <i>Appareil digestif</i>	63
5.3. <i>Composition des carcasses</i>	63
6. Intoxication des chevaux	64
6.1. <i>Forme nerveuse</i>	64
6.2. <i>Forme gangréneuse</i>	64
6.3. <i>Reproduction</i>	65
6.4. <i>Signes digestifs</i>	66
7. Intoxication des carnivores domestiques	67
8. Intoxication des oiseaux	67
8.1. <i>Dose toxique</i>	67
8.2. <i>Symptômes</i>	67
8.2.1. <i>Performances</i>	67
8.2.2. <i>Comportement</i>	68
8.2.3. <i>Signes cutanés</i>	68
8.2.4. <i>Appareil cardiovasculaire</i>	68

8.2.5. Effets de l'âge	68
9. Risques pour le consommateur	68
9.1. Seuils réglementaires.....	68
9.2. Données analytiques	69
9.2.1. Méthodes d'analyse.....	69
9.2.2. Contamination des aliments	70
9.2.2.1. Produits à base de céréales.....	70
9.2.2.2. La viande	71
9.2.2.3. Le lait.....	72
9.3. Exposition actuelle de l'Homme à <i>C. purpurea</i>	72
9.3.1. Adultes	72
9.3.2. Jeunes.....	72
9.4. Valeurs toxicologiques de référence.....	72
9.4.1. Etablissement de la BMDL 10	73
9.4.2. Etablissement de l'ARfD.....	73
9.4.3. Etablissement de la DJA.....	73
9.5. Conclusion.....	73
PARTIE 4. ETUDE DE CAS CLINIQUE.....	75
1. Cas 1 : Episode de dyspnée dans une exploitation laitière (1999)	76
2. Cas 2 : Episode d'hyperthermie en élevage laitier au Brésil (1999-2000)	80
3. Cas 3 : Episode de gangrène sèche dans un troupeau de bovins en Afrique du Sud	83
4. Cas 4 : Syndrome d'hyperthermie dans un élevage laitier en Afrique du Sud	85
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE.....	89

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Classification de <i>Claviceps purpurea</i>	18
Figure 2 : Présence d’ergot sur diverses parcelles [ARVALIS 2012].....	19
Figure 3 : Différents sclérotés sur leur plante hôte [Jacquin D., 2009]	21
Figure 4 : Cycle de vie de <i>Claviceps purpurea</i>	21
Figure 5 : Reproduction sexuée de <i>Claviceps purpurea</i>	22
Figure 6 : Reproduction asexuée de <i>Claviceps purpurea</i>	23
Figure 7 : Libération des ascospores au cours de la journée [Alderman, 1993].....	24
Figure 8 : Effets de la pluie sur la libération des ascospores et fixation des ascospores [Alderman, 1993].....	25
Figure 9 : Libération des ascospores en fonction de la température [Alderman, 1993].....	26
Figure 10 : Insectes jouant un rôle majeur dans l’infestation secondaire.....	26
Figure 11 : Influence de la densité d’adventices sur le taux de contamination des parcelles [ARVALIS, 2012]	27
Figure 12 : Effet de l’enfouissement sur la germination des sclérotés [ARVALIS, 2012].....	30
Figure 13 : Structure de l’ergoline.....	36
Figure 14 : Structures de l’acide lysergique, de l’ergine et de l’ergonovine.....	37
Figure 15 : Structure commune des ergopeptines.....	37
Figure 16 : Structures de l’ergovaline, de la dihydroergotamine et de l’ergotamine	37
Figure 17 : Synthèse du diméthylallylpyrophosphate (DMAPP)	38
Figure 18 : Synthèse de diméthylallyltryptophane (DMATrp)	38
Figure 19 : Synthèse de chanoclavine et fermeture du cycle C	39
Figure 20 : Synthèse d’agroclavine et fermeture du cycle D	39
Figure 21 : Synthèse de l’acide lysergique	40
Figure 22 : Synthèse d’une ergopeptine – Exemple de l’ergotamine.....	41
Figure 23 : Structure de la noradrenaline, de la dopamine et de la sérotonine.....	45
Figure 24 : Comparaison de deux lots de bœufs [Dinnusson et al., 1971]	60

Figure 25 : Effets de l'intoxication par l'ergot sur quelques paramètres de la reproduction chez la jument [Cross, 1995]	65
Figure 26 : Poulain immature, long et dégingandé né d'une mère atteinte d'ergotisme [Blodget, 2001]	66
Figure 27 : Exemple de résultat d'analyse des principaux alcaloïdes extraits de <i>C. purpurea</i> [Franzmann, 2010].....	70
Figure 28 : Photo d'une vache présentant une respiration à bouche ouverte.....	80
Figure 29 : Présence de sclérotas de <i>C. purpurea</i> dans un échantillon d'aliment collecté à la ferme	81
Figure 30 : Gangrène de l'extrémité du membre pelvien droit chez un veau	83

TABLEAUX

Tableau 1 : Quelques plantes sensibles à <i>Claviceps purpurea</i>	20
Tableau 2 : DL 50 (mg/kg) déterminées expérimentalement chez le rat, la souris et le lapin, par voie intraveineuse (i.v.) et voie orale (p.o.) [Griffith et al., 1978]	46
Tableau 3 : Incidence des neurofibromes chez des souris nourries avec différentes doses d'ergot	48
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les bovins	61
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les ovins.....	62
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les porcins	64
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les chevaux.....	66
Tableau 8 : Résultats de l'analyse de divers aliments à base de céréales [Di Mavungu, 2010]	71
Tableau 9 : Présence de <i>Claviceps purpurea</i> sur les parcelles de blé dur, de blé tendre et de triticale en France en 2011 et 2012 [Gloria, 2012]	71
Tableau 10 : Diagnostic différentiel de la dyspnée chez les bovins [Wilson & Lofstedt]	77
Tableau 11 : Hématologie et électrophorèse des protéines totales des deux vaches hospitalisées	78

INTRODUCTION

L'ergot (*Claviceps purpurea*) est un champignon qui parasite de très nombreuses plantes herbacées telles que le blé, le seigle, le riz, etc. On parle de bioagresseur. Le sclérote (forme de résistance) remplace physiquement la graine qui est habituellement produite par la plante. L'intoxication par les alcaloïdes produits par l'ergot porte le nom d'ergotisme. Au moyen-âge, le « feu de Saint-Antoine » ou ergotisme était à l'origine de nombreux décès. Les principaux symptômes étaient une gangrène et/ou des convulsions. Devenues rares, les intoxications décrites aujourd'hui sont principalement iatrogènes, dues à un surdosage médicamenteux (traitement des migraines chez l'Homme). Des cas d'ergotisme sont encore observés dans les élevages où les animaux ingèrent des aliments contaminés (ensilage, pâtures). Les symptômes varient en fonction de l'espèce touchée et de la dose ingérée, mais on observe habituellement un mauvais état général, une baisse de production, une gangrène des extrémités, des avortements voire même de la mortalité.

Aujourd'hui, les modifications climatiques et les nouvelles pratiques culturales semblent être à l'origine d'une ré-émergence de l'ergot. Mais qu'en est-t-il réellement ? En 2012, l'ergot était significativement présent dans les cultures françaises, mais avec des intensités d'attaque généralement faibles. Malgré le soin qui est porté sur le contrôle des semences, des cas d'attaques significatives sur des céréales comme le blé et l'orge sont régulièrement signalés depuis une dizaine d'années [Jacquin et al., 2010].

Ce travail a été motivé par le signalement d'ergot ces dernières années (2006, 2009, 2012 et plus encore 2013) sur le blé, l'orge, le seigle et le triticale, avec pour objectif de faire le point sur l'état actuel des connaissances sur ces mycotoxines.

La première partie est consacrée à l'étude de *Claviceps purpurea* : son développement et les moyens qui peuvent être mis en place pour lutter contre son développement.

La deuxième partie aborde la toxicité de *Claviceps purpurea* et son intérêt médical dans le traitement de certaines maladies.

La troisième partie décrit les différents signes de l'intoxication par *Claviceps purpurea* (chez l'Homme, les bovins, les ovins, les porcins, les chevaux, les oiseaux et les carnivores domestiques) ainsi que l'évaluation du risque pour le consommateur.

La dernière partie est consacrée à la description de quelques cas avérés d'intoxication et de suspicion d'intoxication rapportés dans la littérature.

PARTIE 1 :
L'ERGOT (*CLAVICEPS PURPUREA*) :
UN CHAMPIGNON PARASITE

1. Contamination des plantes par *Claviceps purpurea*

1.1. Classification

Claviceps purpurea est une espèce de champignon appartenant à la famille des Clavicipitacées. Une classification selon la variété (pathovars) d'ergot a été tentée, mais les variétés étant peu stables dans l'espace, aucune classification n'a pu voir le jour. Cependant, des techniques de biologie moléculaires (RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA) et RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)) permettent de différencier trois groupes écologiques (Figure 1). Les groupes G1 et G2 ont une gamme d'hôte très large et sont chacun spécialisés dans un système écologique propre : G1 se trouve préférentiellement dans des zones ouvertes telles que les prairies ou les champs, tandis que G2 se retrouve principalement dans des zones humides et ombragées. Le groupe G3 semble quant à lui lié à une spécialisation d'hôte : seules les espèces *Spartine* et *Distichlis* (espèces de la sous famille des Chloroideae) peuvent être parasitées par l'ergot. Les espèces *Spartine* et *Distichlis* vivent dans des milieux particuliers : des marécages salés [Jacquin et al., 2010].

CLASSIFICATION	
Règne	<i>Fungi</i>
Embranchement	<i>Ascomycota</i>
Sous-embranchement	<i>Pezizomycotina</i>
Classe	<i>Sordariomycetes</i>
Sous-classe	<i>Hypocreomycetidae</i>
Ordre	<i>Hypocreales</i>
Famille	<i>Clavicipitaceae</i>
Genre	<i>Claviceps</i>
Espèce	<i>Claviceps purpurea</i>
Groupes écologiques	G1 : prairies, champs, zones ouvertes
	G2 : zones humides et ombragées
	G3 : marécages salés

Figure 1 : Classification de *Claviceps purpurea*

Les critères utilisés pour séparer les différentes espèces de *Claviceps* sont : la couleur, la forme et la taille des sclérotés (formes de résistance du champignon). Cependant, la taille du sclérote dépend en grande partie de la plante hôte et non pas de l'espèce de *Claviceps*. En effet, dans le cas de *C. purpurea*, un sclérote évoluant sur un pâturin annuel peut atteindre la taille de 1-2 mm de long, tandis que sur du riz, celui-ci peut atteindre une longueur supérieure à 50 mm [Pažoutavá, 2002]. *Claviceps purpurea* est l'espèce type du genre et intéresse particulièrement les autorités dans le contexte de sécurité alimentaire dans le monde bien que d'autres espèces doivent être citées comme *C. fusiformis* et *C. africana*.

Les membres du genre *Claviceps* sont des parasites des carex, des joncs et des herbes en infectant la fleur. Aujourd'hui, près de 45 espèces de *Claviceps* sous la forme téléomorphe

(état de reproduction sexuée) sont décrites, mais de nombreuses autres espèces existent sous la forme anamorphe.

1.2. Plantes hôtes

De nombreuses espèces de *Claviceps* sont originaires de régions tropicales et ont pour hôte des herbes de la sous-famille des Panicoideae (dont le maïs, le sorgho, la canne à sucre ou encore le millet). Les seules espèces d'ergot capables de parasiter des herbes appartenant à la sous-famille des Pooideae sont *Claviceps purpurea* dans les régions tempérées et *Claviceps phalaridis*, en Australie.

C. purpurea a un spectre d'hôte très large ; il contient la totalité de la sous famille des Pooideae, de nombreux membres de la famille des Arundinoideae et quelques espèces appartenant au groupe des Chloridoïdes et du groupe des Panicoides. En tout, plusieurs centaines d'herbes et de céréales (plus de 400 Poacées) sont des hôtes potentiels pour *Claviceps purpurea*. Les principales plantes pouvant être l'hôte de *C. purpurea* sont : le seigle, le blé, l'orge, le vulpin, le ray-grass, la fléole, le dactyle, le chiendent, l'avoine, le riz, etc. Même si toutes les graminées de la sous-famille des pooidées peuvent être contaminées, elles ne le sont pas toutes dans la même mesure. Les cultures comme le seigle, le vulpin, le ray-grass et d'autres graminées fourragères sont plus sensibles aux infestations par l'ergot car elles sont à pollinisation ouverte, ce qui facilite la pénétration du champignon lors de la dissémination des ascospores ; ces plantes sont dites allogames (fécondation croisée). Au contraire, le blé, l'orge, le brome stérile, la vulpie sont moins sensibles car il s'agit de graminées cléistogames (à fécondation fermée, par autopolinisation) [Jacquin et al., 2010](Figure 2).

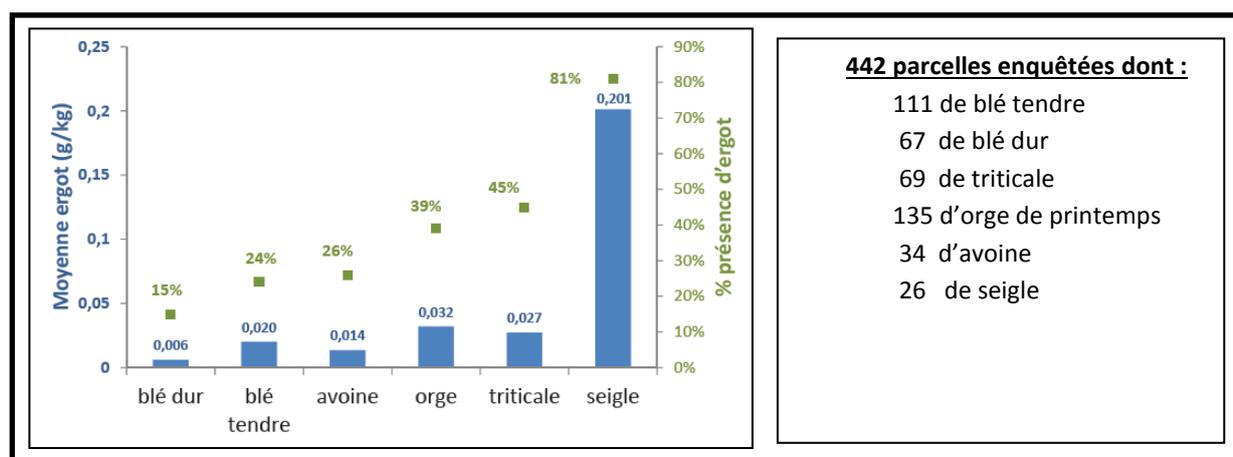


Figure 2 : Présence d'ergot sur diverses parcelles (Source : Enquête nationale parcellaire ARVALIS 2012)

L'ergot causé par *C. fusiformis* se trouve dans le mil (*Pennisetum glaucum*) où il est une maladie florale majeure. Sur certaines plantes hôtes, on trouve essentiellement des souches d'ergot appartenant au groupe G1 : les céréales, le ray-grass ou le chiendent. Sur d'autres, des souches du groupe G2 sont principalement retrouvées : le pâturin annuel, la molinie bleue, le baldingère faux-roseau, ou d'autres roseaux du genre *Phragmite* [Jacquin et al., 2010]. La connaissance des plantes hôte (Tableau 1) permet d'adapter les pratiques culturales pour éviter la propagation, voire même pour éviter l'apparition de l'ergot dans les cultures.

Plantes sensibles à <i>Claviceps purpurea</i>	
Seigle (<i>Secale cereale</i>)	Panic (<i>Panicum</i> sp.)
Blé (<i>Triticum</i> sp.)	Digitaires (<i>Digitaria</i> sp.)
Orge (<i>Triticum</i> sp.)	Sétaire verte (<i>Seteria viridis</i>)
Vulpin (<i>Alopecurus</i> sp.)	Maïs (<i>Zea mays</i>)
Ray-grass (<i>Lolium</i> sp.)	Miscanthus (<i>Miscanthus</i> sp.)
Fléole (<i>Phleum pratens</i>)	Fétuques (<i>Festuca</i> sp.)
Dactyle (<i>Dactylis glomerata</i>)	Houlques (<i>Holcus</i> sp.)
Chiendent (<i>Elytrigia repens</i>)	Pâturin annuel (<i>Poa annua</i>)
Avoines (<i>Arrhenatherum elatius</i> sp.)	Molinie bleue (<i>Molinia caerulea</i>)
Brome stérile (<i>Bromus sterilis</i>)	Baldingère faux-roseau (<i>Phalaris arundinacea</i>)
Vulpie (<i>Vulpia myuros</i>)	Riz (<i>Oryza</i> sp.)

Tableau 1 : Quelques plantes sensibles à *Claviceps purpurea*

1.3. Biologie de *Claviceps purpurea*

1.3.1. Description morphologique

L'ergot (appelé plus couramment « ergot de seigle » car les premiers cas d'intoxications ont eu lieu suite à l'ingestion de farine de seigle) se présente sous 2 formes : la forme de résistance appelée sclérote, qui prend la place de la graine dans la plante (un épi peut contenir plusieurs sclérotés) et la forme végétative appelée sphacélie, qui est un stroma conidiogène.

1.3.1.1. La sphacélie

La sphacélie est formée du mycélium dont les hyphes ont envahi l'ovaire de la fleur de la plante hôte. C'est à l'extrémité de certains hyphes que se différencient les conidiospores, organes de la reproduction asexuée. Le tout baigne dans un miellat sucré et visqueux : la « miellée » du seigle.

1.3.1.2. Le sclérote

C'est la forme de résistance. L'enveloppe protectrice des sclérotés est dure et de couleur brun-noir violacé, l'intérieur peut varier du blanc au gris. Les sclérotés ont souvent une forme allongée et dépassent des glumes des épis une fois arrivés à maturité (2 à 50 mm de long selon la plante hôte). Les caractéristiques morphologiques dépendent de la plante hôte (Figure 3). Il s'agit d'un parasite pour la plante hôte : il se nourrit de glucose pour former des lipides, des glucides, des amines et des alcaloïdes.



Figure 3: Différents sclérotés sur leur plante hôte (photographies été 2009 par Jacquin)

1.3.2. Reproduction

L'ergot possède deux formes de reproduction : la reproduction sexuée et la reproduction asexuée (Figure 4).

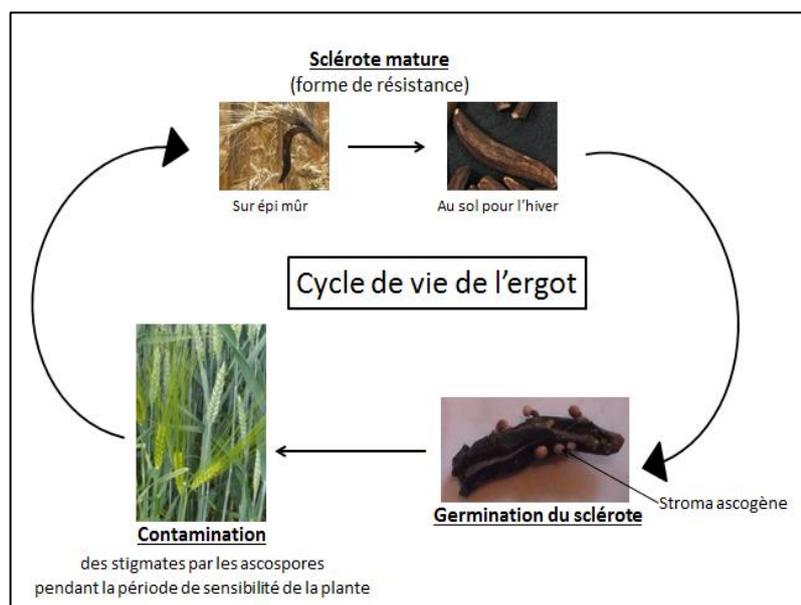


Figure 4 : Cycle de vie de *Claviceps purpurea*

1.3.2.1. Reproduction sexuée

Lorsqu'un sclérote arrive à maturité, il tombe au sol et reste en dormance pendant l'hiver. Un hiver froid (4 à 8 semaines de gel [Schumann, 2010]) suivi d'un printemps humide et suffisamment chaud permettent la germination du sclérote : il produit des tiges qui supportent de petites sphères visibles à l'œil nu dans lesquelles des périthèces vont produire des ascospores. Ces dernières sont projetées et emportées par le vent pour contaminer les stigmates (partie du pistil permettant de recueillir le pollen) de graminées sensibles. Les ascospores sont piégées dans les stigmates comme le seraient des grains de pollen (Figure 5).

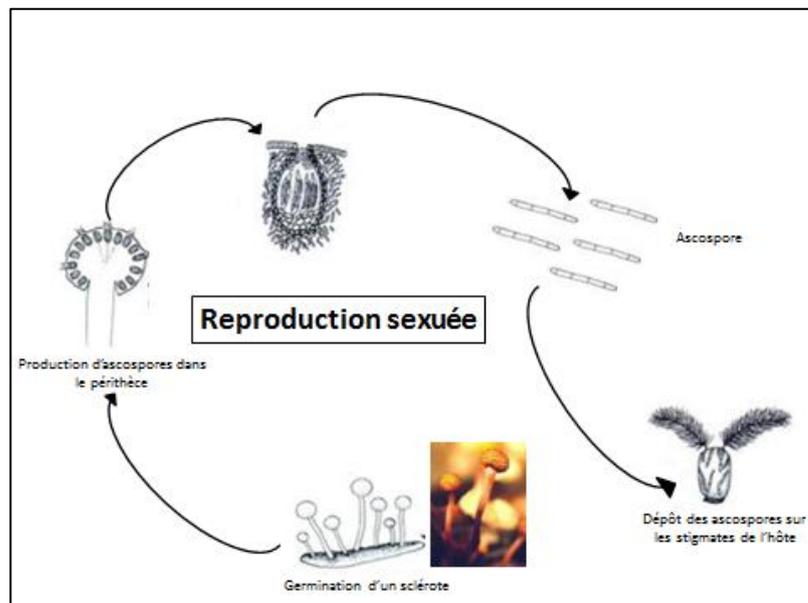


Figure 5 : Reproduction sexuée de *Claviceps purpurea*

La période de sensibilité de la plante est courte : la fleur ne doit pas être fécondée et les stigmates doivent être apparents pour que les ascospores puissent s'y accrocher ; en effet, suite à la fécondation, la fleur ne peut plus être contaminée, c'est la période réfractaire. La période sensible ne dure que quelques jours. Par exemple, en 2009, elle n'a duré que 6 jours [Jacquin, 2010]. Après son passage sur les stigmates, l'hyphe mycélien traverse les tissus ovariens pour se brancher aux vaisseaux conducteurs qui alimentent normalement la future graine. Vingt-quatre heures s'écoulent entre l'inoculation et l'infestation de l'ovaire par une ascospore [Schumann, 2000]. L'ergot va alors se développer au dépend de la graine.

1.3.2.2. Reproduction asexuée

Cinq à dix jours après l'infestation de l'ovaire par le mycélium, des conidiophores et des conidies sont produits à la surface de l'ovaire. Les conidies sont des spores asexuées, sécrétées dans des gouttelettes de miellat. Une contamination secondaire peut alors avoir lieu (Figure 6). Les conidies permettent une contamination secondaire du reste de la plante et des plantes voisines grâce à la pluie et au vent qui permettent le frottement des épis entre eux et la dispersion des ascospores. Les insectes qui sont attirés par le sucre du miellat jouent aussi un rôle dans la contamination secondaire [Maumené et al., 2012].

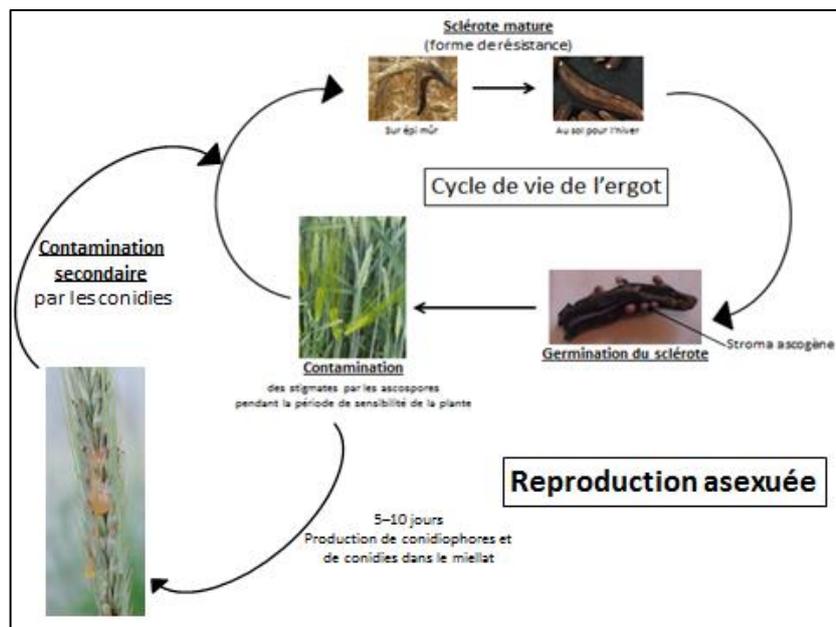


Figure 6 : Reproduction asexuée de *Claviceps purpurea*

Dans des conditions naturelles, un ergot ne survit pas plus d'un an [Schumann, 2010]. Le plus souvent, l'infestation d'un champ est due à une contamination secondaire par des graminées en bordure de champ ; plus rarement, une contamination primaire peut avoir lieu avec des sclérotés qui survivent dans le champ ou dans les semences.

1.4. Conditions de développement

1.4.1. Effets du climat

1.4.1.1. Ensoleillement

Les ascospores de *C. purpurea* sont principalement libérées dans le milieu extérieur pendant la journée avec un pic de relargage entre 1h et 6h du matin (Figure 7) [Alderman, 1993]. L'obscurité et le temps sombre sont défavorables au développement de l'ergot [Swan et al., 1987].

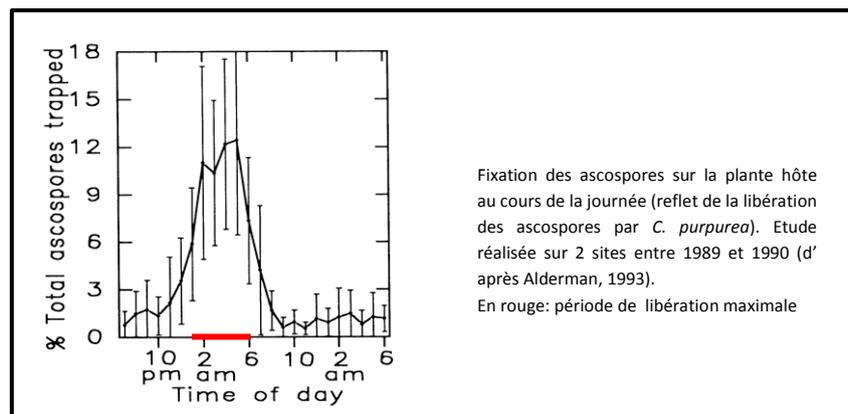


Figure 7 : Libération des ascospores au cours de la journée (d'après Alderman, 1993)

1.4.1.2. Précipitations

Une humidité suffisante (averses, sols humides, ...) est nécessaire à la formation des ascospores. Il a été démontré que les infestations à l'ergot sont plus fortes les années où les conditions d'humidité sont présentes lors de la reproduction sexuée et asexuée de *Claviceps purpurea* [Schumann, 2000]. Le sol doit être humide en surface pour permettre la germination des sclérotés. Puis, l'air humide et frais ainsi qu'une couverture nuageuse prolongent la durée de floraison et augmentent donc la période de sensibilité des plantes à l'infestation par des ascospores. Il existe des « années à ergot » quand les conditions climatiques sont favorables à l'ergot [Jacquin, 2010]. En France, des pics de contamination en 2000, 2003, 2006 et 2009 ont été observés par les Services Régionaux de l'Alimentation. Dans les études de Vladimirovsky (1940), les conditions optimales pour le développement de l'ergot et la formation d'ascospores étaient une température de 12,1°C et un taux d'humidité élevé (supérieur à 76%). En France en 2009, une recrudescence du nombre de parcelles contaminées par de l'ergot a été observée. Le seigle a été le plus touché, mais d'autres céréales telles que le blé tendre, le triticale, l'orge d'hiver et de printemps ont aussi été touchées. En Bourgogne, les séquences pluvieuses de plusieurs jours lors de la floraison

fut l'un des facteurs explicatifs. Mais les pratiques culturales étaient aussi en cause [Jacquin, 2010].

En 1993, Alderman a étudié la propagation des ascospores en fonction de la pluie. La libération des ascospores avait généralement lieu 2-3 jours après un épisode de pluie et persistait 1 à 16 jours consécutifs (Figure 8). Des périodes plus longues étaient possibles pendant de longues périodes de pluie, ou lors de conditions d'humidité amenant à une surface du sol saturée en eau, ou sous le couvert végétal [Alderman, 1993].

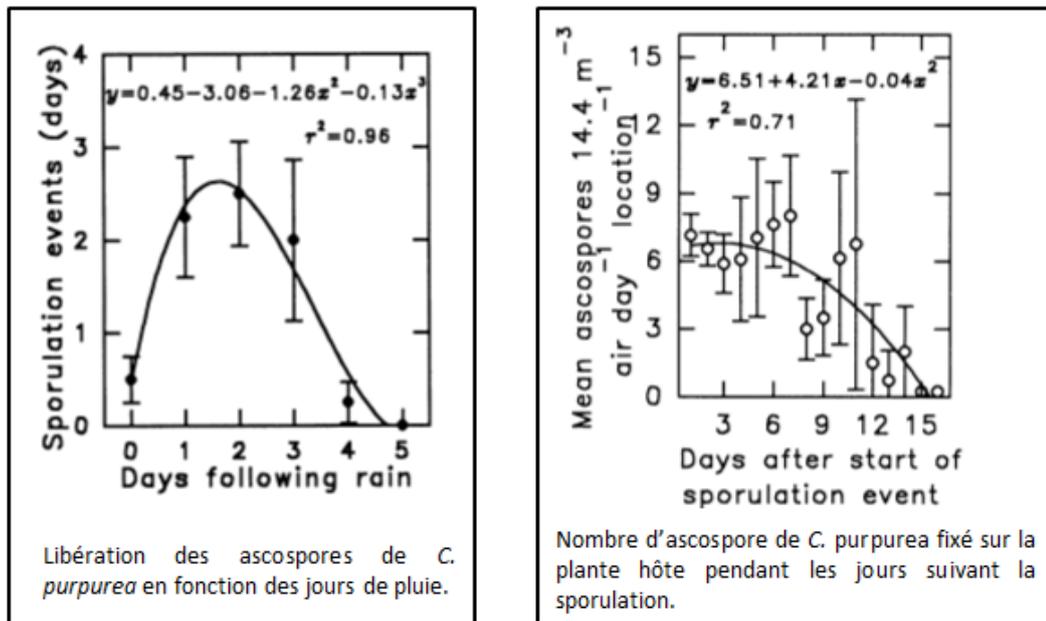


Figure 8 : Effets de la pluie sur la libération des ascospores et fixation des ascospores (d'après Alderman, 1993)

En 1968, Hadley a montré que sous atmosphère contrôlée, la libération des ascospores était faible quand le taux d'humidité était de 100%, alors qu'elle était très importante entre 77% et 94% d'humidité. L'incidence de la maladie (pourcentage de panicules avec des sclérotés) était corrélée ($P < 0,05$) à la pluie pour 22 cultivars (22/104), de même que la durée de floraison pour 11 cultivars (11/104) [Alderman, 2003].

1.4.1.3. Températures

Claviceps purpurea est un champignon commun des zones tempérées pour lequel une période de froid est nécessaire à la germination des sclérotés. Dans les zones chaudes, les sclérotés sont eux même colonisés par d'autres champignons plus adaptés à ces conditions et ne survivent donc pas. Des températures entre 9°C et 15°C sont plus favorables à la formation rapide des stromas alors que des températures supérieures ou égales à 18°C

inhibent la formation des stromas. De plus, l'éjection des ascospores à partir des stromas est plus importante quand l'humidité relative est proche de 77% ou lorsqu'une période ensoleillée suit des averses [Krebs et Freison, 1959]. Sous température contrôlée, la libération d'ascospore augmente avec une augmentation de la température de 5°C à 20°C (Figure 9) [Alderman, 1993].

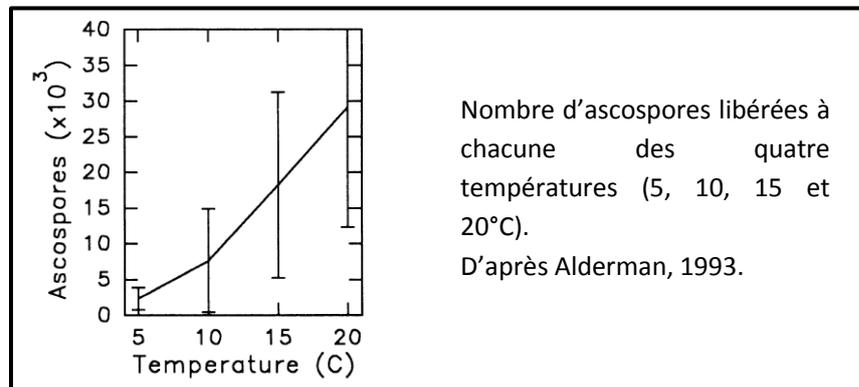


Figure 9 : Libération des ascospores en fonction de la température (d'après Alderman, 1993)

1.4.1.4. Climat et population d'insectes

Le climat joue également un rôle sur les populations d'insectes. Les insectes tels que les pucerons, les thrips, les cécidomyies et les cicadelles jouent un rôle majeur dans l'infestation secondaire via le miellat (Figure 10). Les populations d'insectes dépendent également des pratiques culturales [Arvalis-Institut du végétal].

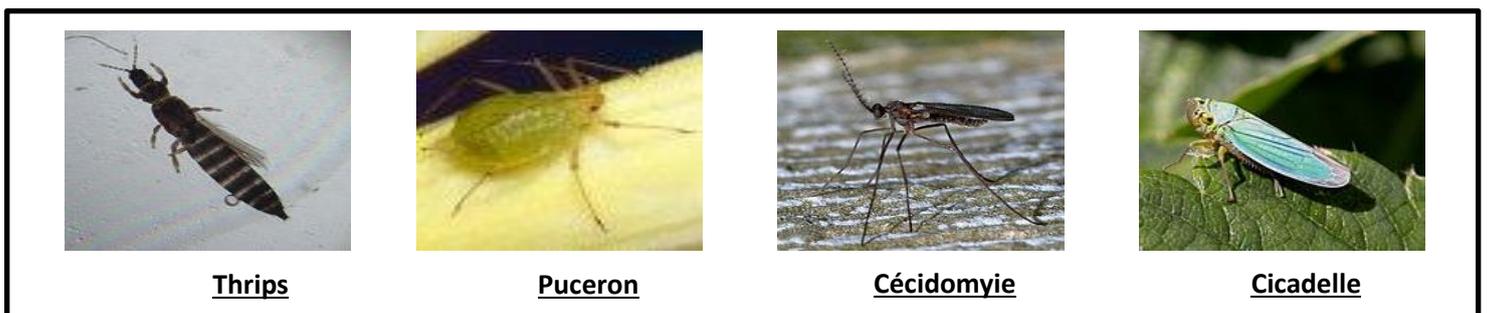


Figure 10 : Insectes jouant un rôle majeur dans l'infestation secondaire

1.4.2. Effets des pratiques culturales

Le plus souvent, la source d'infestation primaire d'une culture provient des graminées situées autour des parcelles cultivées : on parle de graminées adventices. En effet, l'ergot affecte de manière plus importante les graminées adventices situées en

périphérie des champs : le niveau d'infestation est quatre fois plus élevé en bordure de champs qu'en plein champ [Rothacker et al., 1988]. La non fauche des talus en bordure de champ favorise donc la contamination des cultures (principalement par contamination secondaire). Les contaminations augmentent avec la densité de graminées adventices (Figure 11). De plus, des enquêtes de l'EFSA ont montrées que 31% des échantillons de céréales contaminées contenaient des sclérotés de graminées adventices.

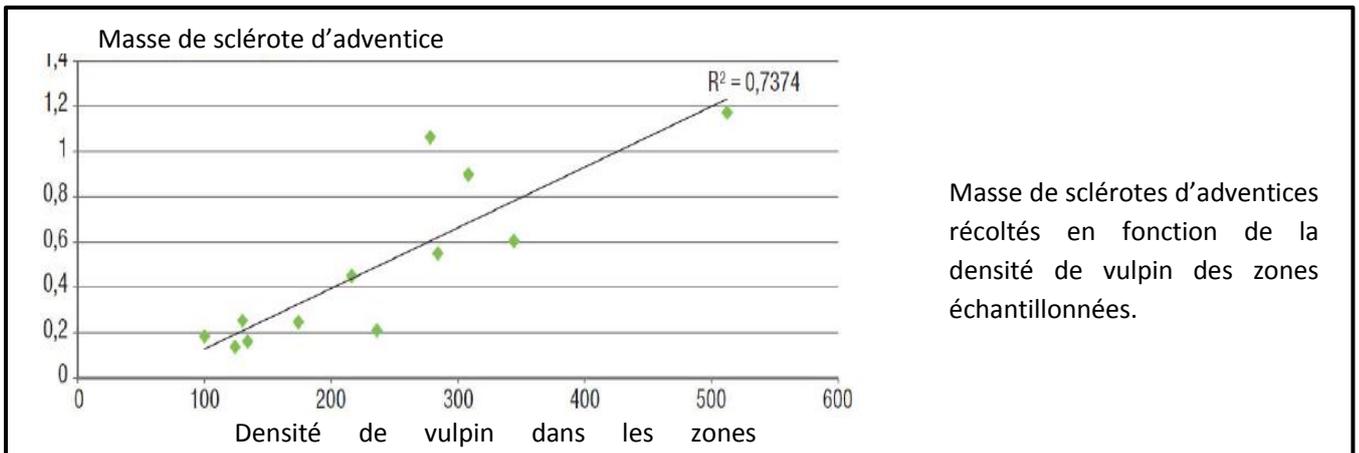


Figure 11 : Influence de la densité d'adventices sur le taux de contamination des parcelles (ARVALIS, 2012)

De même, les cultures « biologiques » qui n'utilisent pas d'insecticide, favorisent la présence et la multiplication des insectes qui pourront être à l'origine d'une contamination secondaire.

1.4.3. Nature du sol

Les sols pauvres en cuivre sont des terrains favorables au développement de *Claviceps purpurea*. Le manque de cuivre retarderait la floraison et entrainerait la stérilité des fleurs mâles ce qui entrainerait une ouverture plus longue des fleurs. Les sols sableux ou limoneux ont souvent un déficit en cuivre [Saskatchewan, Ministry of agriculture, 2008].

1.5. Conclusion

Claviceps purpurea est un champignon qui peut parasiter plusieurs centaines d'herbes et de céréales d'importance en agroalimentaire : le seigle, le blé, l'orge, le riz, La reproduction et le développement de l'ergot dépendent en grande partie des conditions climatiques et des pratiques culturales ; les années fraîches et humides ainsi que la présence de graminées adventices sensibles dans ou autour des parcelles favorisent le développement de l'ergot au sein des cultures céréalières. La connaissance de la biologie de *C. purpurea* ainsi

que des conditions favorables à son développement permettent la mise en place de moyens de lutte.

2. Moyens de lutte

A ce jour, il n'existe aucun moyen de lutte curatif vis-à-vis de l'ergot mais uniquement des mesures préventives.

2.1. Pourquoi lutter contre *C. purpurea* ?

2.1.1. Protection contre l'intoxication par les alcaloïdes de l'ergot

Les sclérotés de l'ergot contiennent des substances toxiques pour l'Homme et les animaux en cas d'ingestion : ce sont les alcaloïdes.

2.1.2. Pertes économiques

L'ergot ne provoque pas une forte diminution du rendement des céréales, mais peut être à l'origine de pertes économiques importantes pour le producteur à cause du déclassement de ces céréales. Harper et Seaman (1980) ont établi pour le seigle la correspondance entre le pourcentage d'infestation des épis, la baisse de rendement et la perte de valeur de la récolte (déclassement du grain) : pour un niveau d'infestation de 0,5% (c'est-à-dire à 0,5% des épis dans un champ sont infectés), la baisse de rendement était de 0,16% et la perte de valeur de 3,5% ; pour un niveau d'infestation de 3,3%, la baisse de rendement était de 1,05% et la perte de valeur de 18,3%.

2.2. Moyens de lutte culturels

2.2.1. Mesures sanitaires

Les sources d'infestation provenant principalement des graminées adventives [Rothacker et al., 1988 ; Délos et al., 2014], l'entretien (fauche, utilisation d'herbicides) des bordures et dans les angles des champs (souvent mal entretenus car difficiles d'accès) permet de réduire les risques d'infestations des cultures. Des recommandations pour les périodes de fauche sont dispensées par les chambres d'agriculture, afin de préserver un équilibre entre la protection des cultures par la fauche et la destruction de la faune et de la flore dépendante de ce milieu.

Dans les années 60, l'utilisation d'un nouvel herbicide à base d'hormone de synthèse a favorisé le développement des graminées adventices, hôtes préférentiels de l'ergot, ce qui a permis d'expliquer une recrudescence de la contamination des cultures [Jacquin, 2010]. La lutte contre les graminées adventives autour des parcelles mais aussi dans les parcelles est un point important dans la lutte contre l'ergot. Elle peut se faire par l'utilisation maîtrisée d'herbicides ou par la fauche.

2.2.2. Choix des cultivars

Le choix des variétés cultivées (cultivars) joue un rôle important dans le développement et la propagation de l'ergot. La résistance d'un cultivar se mesure par l'observation de trois paramètres : la formation de miellat, la taille et la fréquence des sclérotés (nombre de sclérote/kg de grain) [Gregory et al., 1985].

Les céréales qui tallent (c'est-à-dire donnent naissance à de nouvelles pousses) et fleurissent de façon inégales sont souvent plus affectées par l'ergot puisque la fenêtre de sensibilité est plus grande. De plus, les tiges issues du tallage sont toujours plus sensibles que les tiges principales [Rothacker et al., 1988]. De même avec les cultivars ayant un haut degré de stérilité. La période de floraison des cultivars est aussi très importante : par exemple, le seigle d'hiver fleurit plus tôt que le seigle de printemps et échappe donc à l'infestation secondaire qui peut se produire entre le seigle et les graminées adventices. La vitesse de floraison joue aussi son rôle : le cultivar Gazelle (seigle de printemps) est moins infecté par l'ergot car sa floraison est plus rapide (fenêtre de sensibilité plus courte).

La culture de plante résistantes serait la méthode la plus efficace, cependant, le gène responsable de la résistance à l'ergot ou responsable de l'inhibition du développement n'a pas encore été découvert [Tudzinsky et Scheffer, 2004].

2.2.3. Précautions au semis

L'utilisation de semences sans ergot est un point essentiel de la lutte contre la contamination primaire des parcelles. Il faut aussi semer à une profondeur constante pour permettre d'avoir une levée uniforme. En effet, une levée uniforme permet de réduire la période de sensibilité de la parcelle cultivée : plusieurs floraisons sont autant de périodes à risque. La sévérité de l'infestation par l'ergot chez le seigle d'hiver diminue lorsque la densité de semis augmente [Rothacker et al., 1988].

2.2.4. Précautions à la récolte

Si une infestation est détectée en périphérie d'une grande parcelle (zone souvent la plus contaminée), une récolte en deux temps peut être effectuée : en premier, récolte des céréales contaminées, qui seront détruites si un nettoyage ne peut pas être effectué correctement ; puis récolte de la partie la moins infestée.

2.2.5. Rotation des cultures

La rotation des cultures avec des plantes non-hôtes ou moins sensibles permet de réduire l'accumulation de sclérotés voire même d'assainir la parcelle si la rotation s'effectue sur trois années, avec deux années de culture non sensibles [Duval, 1994].

2.2.6. Travail de sol

Le labour permet de réduire le risque d'infestation : les sclérotés enterrés à 15 centimètres de profondeur pendant 32 semaines ne survivaient pas dans l'étude de Bretag et Merriman (1981). L'ergot était plus fréquent dans les régions où le semis direct était employé du fait du grand nombre de sclérotés capables de se développer dans ces conditions [Yarham et Norton, 1981]. L'institut du végétal a mené de 2010 à 2013 une étude sur l'effet de l'enfouissement sur la germination des sclérotés. Cette étude a permis de mettre en évidence que l'enfouissement favorisait la germination mais au-delà de 10 cm, les périthèces ne peuvent plus s'extraire du sol et libérer les spores. La durée de vie moyenne théorique d'un sclérote est de 3 ans (maximum 4 ans), mais l'enfouissement permet d'épuiser plus vite le stock de sclérotés (Figure 12).

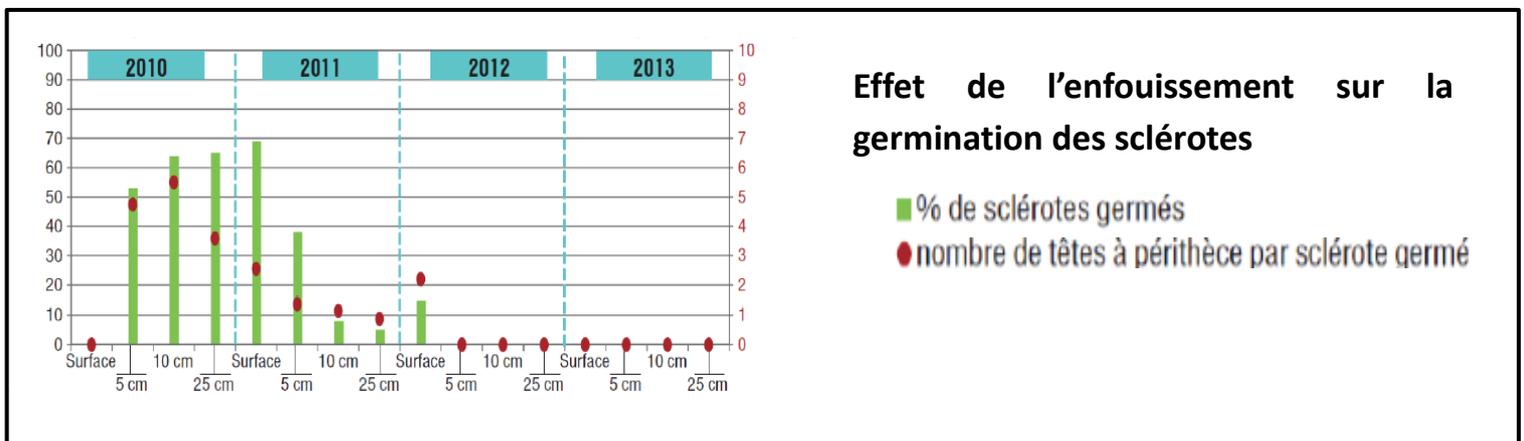


Figure 12 : Effet de l'enfouissement sur la germination des sclérotés [ARVALIS, 2012]

L'idéal pour assainir les sols serait d'effectuer un labour après la récolte puis un travail superficiel de ceux-ci les trois années suivantes [Arvalis, 2013]. La compaction des sols serait favorable au développement de l'ergot : au niveau des « tram lines » (traces où se concentre le passage des tracteurs), le niveau d'infestation était quatre fois plus élevé qu'en plein champs dans l'étude de Rothacker et al. (1988).

2.2.7. Utilisation de fongicides

Aucun fongicide n'a été homologué en France pour traiter les parcelles contre *C. purpurea* (foliaire ou traitement des semences) [Arvalis, 2013]. Des études menées en laboratoire et sur le terrain ont montré un retard à la germination et à la formation d'ascospores et une diminution de la formation des sclérotés pour des semences traitées avec des fongicides. Le traitement fongicide le plus efficace contenait du prochloraz (un imidazolé) et du tritiazole ou du fluquinconazole (triazolés) [Dabkevicius et Mikaliunaite, 2006]. Dans l'étude menée par Maunas et al. (2012), l'association de triconazole et de prochloraz a permis un taux de germination de 11% et une production des têtes à périthèces réduite à 2%, de plus, les têtes à périthèces visibles étaient émises tardivement. Un traitement à base de carboxiline et de thirame a montré une efficacité de 100% : aucun sclérote n'a germé. Ces données doivent être évaluées sur le terrain.

2.2.8. Utilisation d'insecticides

Le transport des spores de *C. purpurea*, par l'intermédiaire du miellat, entre les graminées hôtes et les céréales peut être limité par l'emploi d'insecticides mais c'est un effet qui est considéré comme mineur [Délès et al., 2014].

2.3. Moyens de lutte physiques

2.3.1. Brûlage

Le chaume laissé sur place dans les champs est aussi favorable au développement des sclérotés (probablement dû au maintien de l'humidité). La méthode du brûlage des chaumes vise à détruire les sclérotés provenant essentiellement des graminées adventives. Cette méthode donne des résultats incertains car de nombreux sclérotés échappent aux flammes. En France, le brûlage est très réglementé et ne peut être réalisé que sur dérogation, la méthode est très peu utilisée. En Australie et dans le Nord-est des Etats-Unis, cette méthode est parfois utilisée après la récolte des blés [Bretag, 1985].

2.3.2. Décontamination

2.3.2.1. Des semences

L'ergot reste présent et intact lors du stockage des graines. Les sclérotés ont souvent une taille supérieure à celle des graines de la plante qu'ils parasitent, ils peuvent donc être facilement éliminés par les techniques mécaniques conventionnelles utilisées lors de la récolte (tamis et séparateurs). Cette technique présente tout de même quelques limites : en saison sèche, les sclérotés ont tendance à être de taille plus petite. Quatre-vingt-deux pour cent des sclérotés peuvent être éliminés par cette méthode [Posner and Hibbs, 1997]. D'autres méthodes existent : la séparation par gravité peut être utilisée lorsque le sclérote est moins dense que la graine [Gilles et al., 1972] ; les méthodes par flottation dans une solution de chlorure de sodium 20% ou de chlorure de potassium à 32% peuvent être utilisées pour séparer des particules d'ergot du riz.

2.3.2.2. De la farine

Des alcaloïdes sont fréquemment retrouvés dans la farine. Lors de la fabrication du pain, le temps de fermentation n'a pas d'influence sur la stabilité des alcaloïdes de l'ergot [Fajardo et al., 1995]. Fajardo et al. (1995) ont mis en évidence une concentration en alcaloïde plus faible dans la croûte que dans la mie du pain, ce qui s'explique par un gradient de température lors de la cuisson. Les alcaloïdes sont sensibles à la chaleur : une disparition des alcaloïdes peut être attendue après la transformation de la farine en pain ou en autre aliment à base de farine cuite. Dans leur étude, Wolff et al. (1988) ont observé une diminution de 50% de la teneur totale en alcaloïde suite à la fabrication du pain.

2.4. Moyens de lutte biologique

Certaines souches de *Fusarium roseum* sont de bons hyperparasites de *Claviceps purpurea*. Des essais ont été réalisés en serres et en plein air. La souche « Sambucinum » permet de réduire l'ergotamine et le LSD (acide lysergique diéthylamide) en substance biologiquement et psychotrophiquement inactive [Corbaz]. En Californie, Mower et al. (1975) ont obtenu un très bon contrôle de l'infestation par réduction de la germination (1% d'ergot) en pulvérisant une suspension d'une faible concentration de *Fusarium roseum* (600 conidies/ml) dès l'apparition de miellat.

Ondrej et al. (2010) ont testé l'efficacité de différents champignons sur la viabilité de *C. purpurea*. In vitro, c'était *Trichoderma harzianum* qui permettait d'obtenir le taux le plus élevé de dégradation des sclérotés et de la phase anamorphique de l'ergot. Le même

phénomène était observé avec *Clonostachys rosea* mais avec un léger retard par rapport au champignon précédent. In vivo, seul *Clonostachys rosea* possédait un effet sur *C. purpurea* : une dégradation des sclérotés est observée lors de l'enfouissement dans le sol.

Gibberella gordonii serait aussi un très bon hyperparasite de *Claviceps purpurea* [Duval, 1994].

2.5. Conclusion

La lutte contre *Claviceps purpurea* est indispensable pour éviter l'intoxication de l'Homme et des animaux par les alcaloïdes produits par les sclérotés. La lutte repose sur des mesures préventives. Il s'agit principalement de moyens de lutte culturaux : lutte contre les graminées adventices (fauche, désherbage), choix de cultivars résistants, tris des semences, rotation des cultures, etc. L'utilisation de fongicides reste encore à être évaluée sur le terrain.

PARTIE 2 :
TOXICITE DE *CLAVICEPS PURPUREA*

1. Les alcaloïdes

1.1. Les différents alcaloïdes et leur structure

Les sclérotés des espèces de moisissures du genre *Claviceps* (*C. purpurea*, *C. paspali*, *C. africana*, *C. fusiformis*) produisent près de 80 alcaloïdes différents [Flieger et al., 2004]. Les alcaloïdes de l'ergot sont dérivés d'un noyau tétracyclique octahydroindoloquinoléique appelé ergoline (ou d'un système de 3 cycles ouvert entre N-6 et C-7) (Figure 13). La quantité d'alcaloïdes contenue dans un sclérote peut varier de 0,01 à 0,5%.

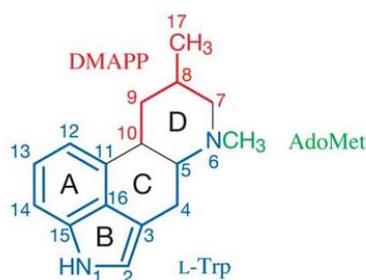
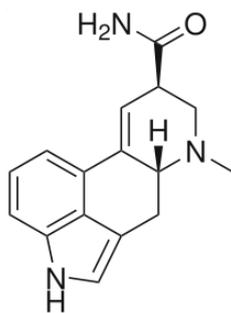


Figure 13 : Structure de l'ergoline

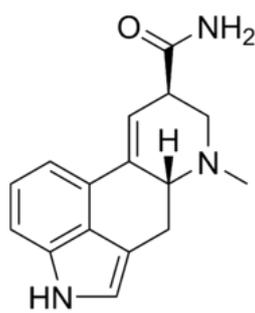
On classe couramment les alcaloïdes de l'ergot en 3 catégories : les clavines, les dérivés lysergiques simples et les ergopeptines ; mais il est possible de classer les différents alcaloïdes connus en fonction de leur noyau de base. On distingue alors :

- Les ergolines, qui peuvent être substituées en C8, le plus souvent par un groupement méthyl (ex : festuclavine) ou un hydroxyméthyle (ex : dihydrolysergol) ou plus rarement en C8 et C9.
- Les 8-ergolènes, où le substituant en C8 peut être un méthyl (ex : agroclavine), un hydroxyméthyle (ex : élymoclavine) ou un carboxyle (ex : acide paspalique).
- Les 9-ergolènes, auxquels sont rattachés les principaux alcaloïdes de l'ergot de seigle. Ils peuvent avoir une structure d'acides aminés (ex : ergométrine), de peptide à motif cyclol (ergopeptines) ou de peptide sans motif cyclol (ergopeptames)
- Les 6,7-sécoergolines, dont le cycle D est ouvert (ex : chanoclavine I).
- Les structures apparentées, parfois appelées proergolines.

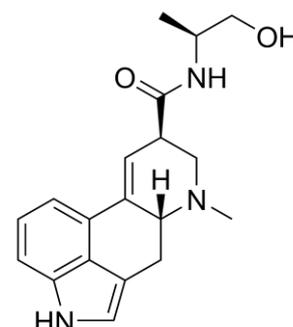
Le groupe acide carboxylique en position 17 caractérise l'acide lysergique. Parmi les dérivés lysergiques simples, on peut citer l'ergine (ou amide de l'acide lysergique) et l'ergonovine (ou ergométrine ou ergobasine) (Figure 14).



Acide lysergique



Ergine



Ergonovine

Figure 14 : Structures de l'acide lysergique, de l'ergine et de l'ergonovine

Les ergopeptines constituent le groupe le plus complexe : le groupement amide en C17 (Figure 13) est substitué par un dérivé tri-peptide (« tripeptide-derived, cyclo-lactam structure ») (Figure 15). Parmi les plus connus, on peut citer l'ergotamine, l'ergovaline et le dihydroergotamine (Figure 16).

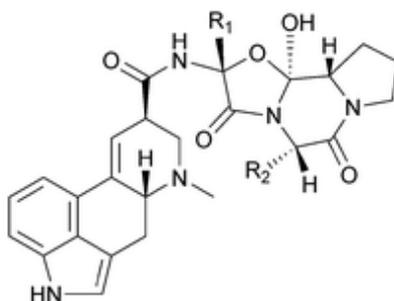
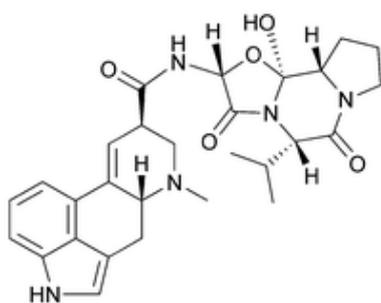
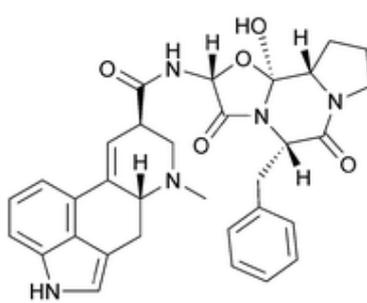


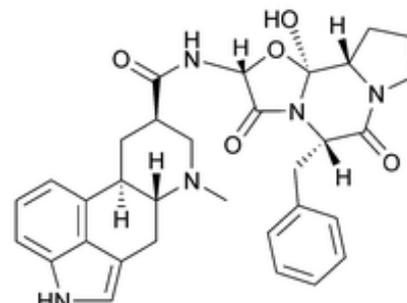
Figure 15 : Structure commune des ergopeptines



Ergovaline



Ergotamine



Dihydroergotamine

Figure 16 : Structures de l'ergovaline, de l'ergotamine et de la dihydroergotamine

1.2. Biosynthèse

Les principales étapes de la synthèse des alcaloïdes (notamment la fermeture des cycles) vont être développées ici.

Les alcaloïdes de l'ergot sont synthétisés à partir de tryptophane, d'acide mévalonique et de méthionine. L'ergoline est formée à partir du tryptophane et du diméthylallylpyrophosphate (DMAPP). L'acide mévalonique est un précurseur du DMAPP [Schardl et al.] (Figure 17).

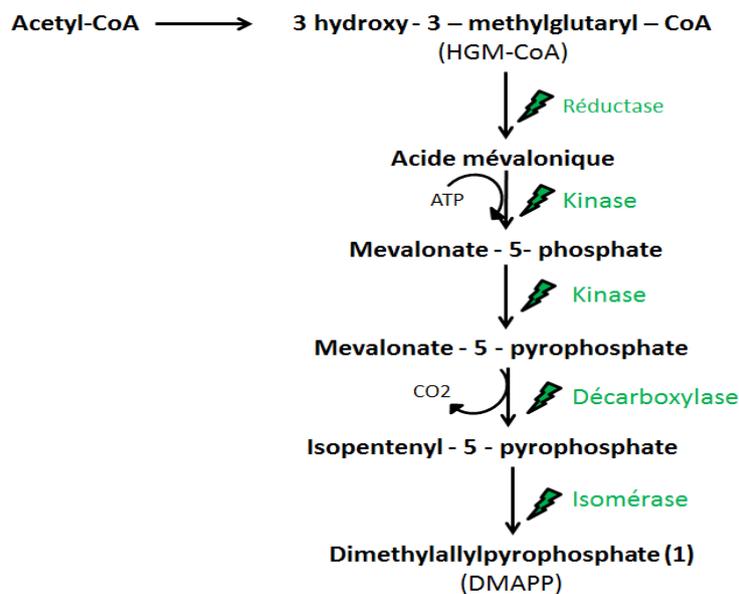


Figure 17 : Synthèse du diméthylallylpyrophosphate (DMAPP)

Le DMAPP et le tryptophane permettent la formation de diméthylallyltryptophane (DMATrp). Les cycles A et B sont formés lors de cette étape [Schardl et al.] (Figure 18).

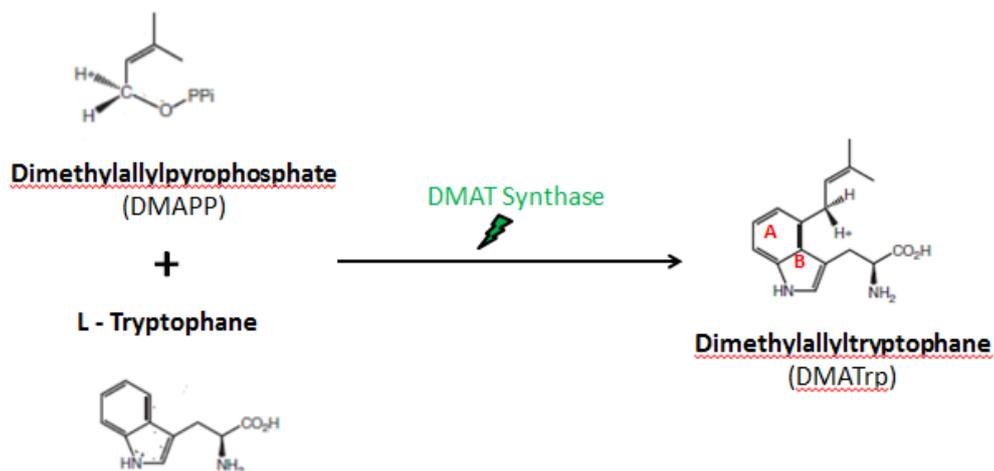


Figure 18 : Synthèse de diméthylallyltryptophane (DMATrp)

Le cycle C se ferme par la formation de la chanoclavine. La formation de chanoclavine nécessite la N-méthylation du DMATrp, ainsi que deux étapes d'oxydation [Schardl et al.] (Figure 19).

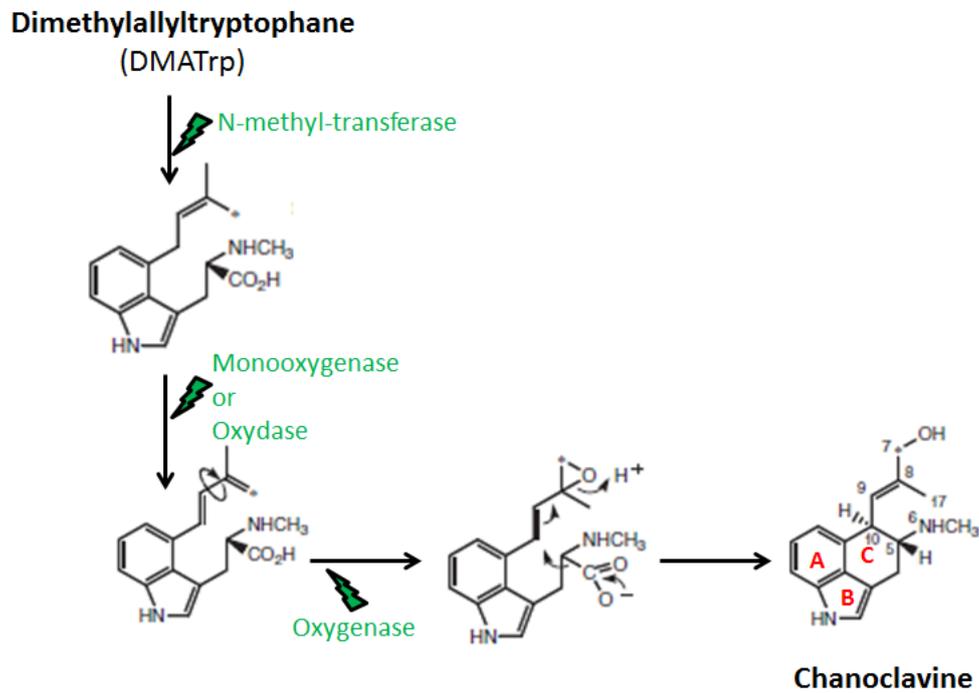


Figure 19 : Synthèse de chanoclavine et fermeture du cycle C

La fermeture de dernier cycle, cycle D, nécessite l'oxydation de la chanoclavine puis deux réactions d'oxydo-réduction, permettant ainsi la formation de l'agroclavine [Schardl et al.] (Figure 20).

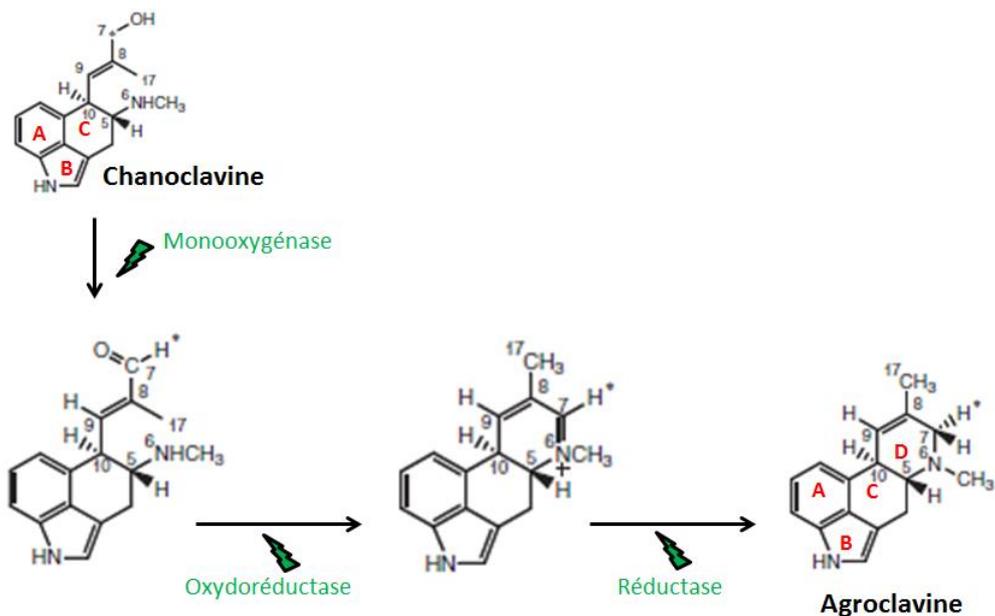


Figure 20 : Synthèse d'agroclavine et fermeture du cycle D

Les dernières étapes permettent d'aboutir à la formation de l'acide lysergique [Schardl et al.] (Figure 21).

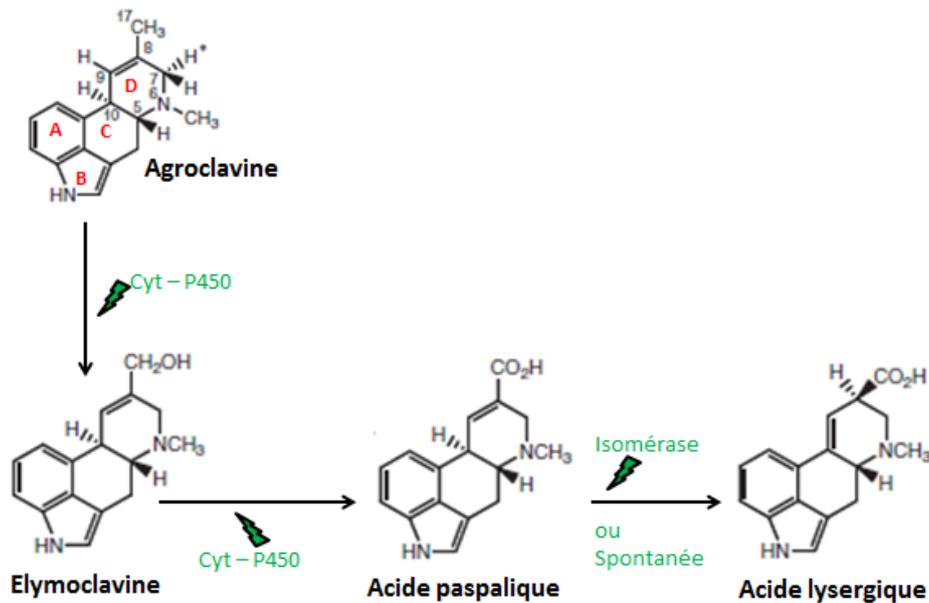


Figure 21 : Synthèse de l'acide lysergique

Les amides de l'acide lysergique ont un grand panel d'effets toxiques, qui dépendent des amides présents. De plus, les substituants confèrent aux alcaloïdes leur effet agoniste ou antagoniste de différents neurotransmetteurs. Les ergopeptines sont un groupe important appartenant aux amides de l'acide lysergique [Schardl et al.].

Les ergopeptines sont des peptides contenant l'acide D-lysergique et 3 L-acides aminés qui varient d'une ergopeptine à l'autre. Par exemple, l'ergovaline contient de la L-alanine, de la L-valine et de la L-proline alors que l'ergotamine contient de la L-phénylalanine à la place de la L-valine. La catalyse de leur synthèse est faite par un complexe enzymatique appelé lysergyl peptide synthétase (LPS). Le LPS est formé de 2 sous-unités : la lysergyl peptide synthétase 1 (LPS1) et la lysergyl peptide synthétase 2 (LPS2). La LPS 2 active l'acide lysergique par une adénylation puis le transfère au LPS 1. Cette sous-unité reconnaît et active les 3 acides aminés puis assemble le peptide lysergique à partir des différents composés activés. Enfin, une cyclisation spontanée permet la formation de l'ergopeptine finale (Figure 22).

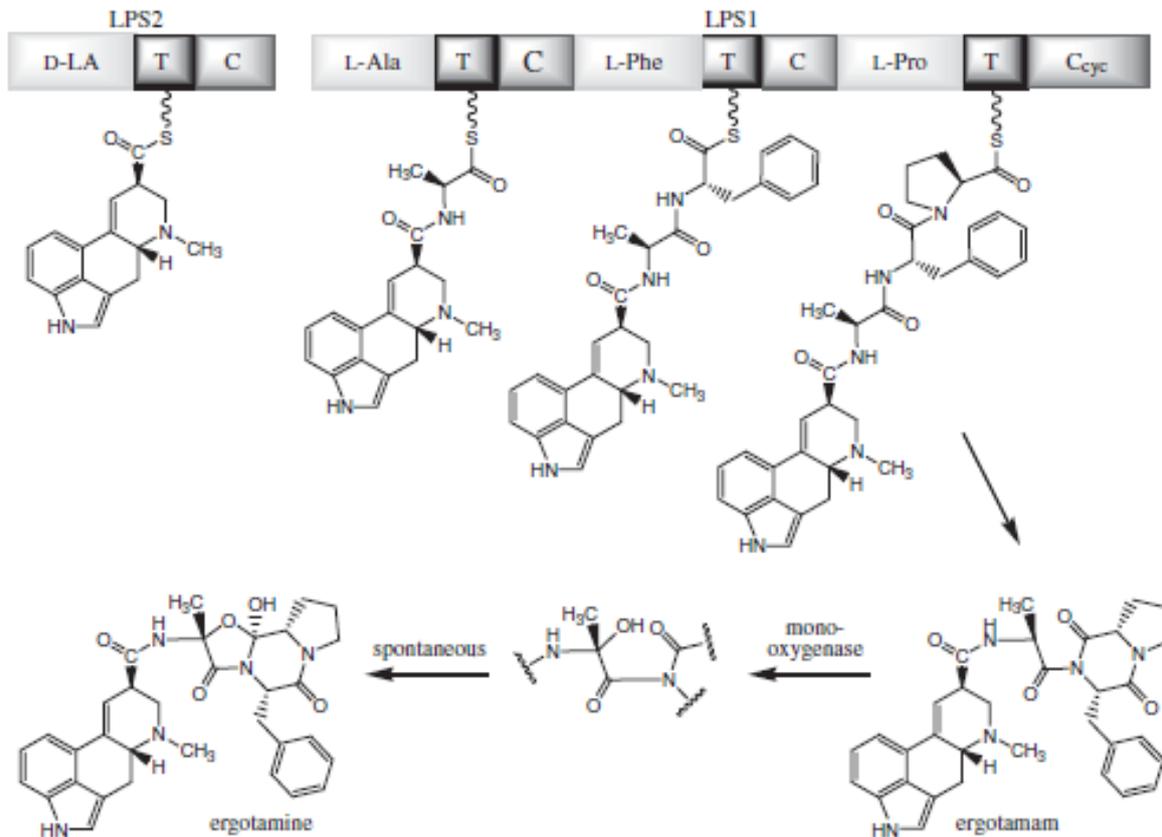


Figure 22 : Synthèse d'une ergopeptine – Exemple de l'ergotamine

1.3. Déterminisme génétique

Les études sur la biosynthèse des alcaloïdes de l'ergot ont permis la détermination d'un groupe de gènes susceptibles de coder la totalité ou la plupart des enzymes intervenants dans le processus de biosynthèse.

2. Toxicocinétique

Peu de données sont disponibles. Mais quelques informations sont connues chez l'Homme grâce à certains alcaloïdes utilisés en thérapeutique: l'ergométrine et l'ergotamine. Il semblerait que les ruminants métabolisent et éliminent plus facilement les alcaloïdes de leur organisme grâce à un métabolisme microbien plus efficace avant l'absorption intestinale, au niveau des pré-estomacs.

2.1. Exposition

Les différentes voies d'intoxication qui existent sont : la voie injectable, la voie respiratoire, l'ingestion et l'exposition cutanée. A l'heure actuelle, aucune intoxication par inhalation ou par voie cutanée n'est rapportée dans la littérature, que ce soit pour l'Homme, les bovins ou les autres animaux. La voie injectable est essentiellement utilisée en recherche ou en médecine. L'ingestion d'ergot est la principale voie d'intoxication pour les animaux et l'Homme. Pour l'animal, il s'agit de la consommation de fourrages ou d'aliments à base de céréales contaminées ; pour l'Homme, il s'agit principalement aujourd'hui de surdosage de médicament à base de dérivé d'ergot [Strickland et al., 2011].

2.2. Absorption

L'absorption gastro intestinale des alcaloïdes de l'ergot implique divers types de transports (passifs et actifs) au travers de l'épithélium gastro-intestinal. Les propriétés physicochimiques des alcaloïdes de l'ergot influencent leur vitesse et leur degré d'absorption. C'est leur solubilité et leur degré d'ionisation dans le tube digestif qui permettent de déterminer leur taux d'absorption. La grande majorité des alcaloïdes de l'ergot possède à la fois un/des groupements polaires et non polaires ; le pH du milieu environnant aura donc une influence sur la répartition des alcaloïdes entre la phase aqueuse et la phase lipidique et donc sur leur absorption. Le taux d'absorption n'est pas le même pour tous les alcaloïdes de l'ergot. Les amides hydrophiles, comme l'ergométrine, sont rapidement absorbés, alors que les alcaloïdes moins solubles dans l'eau, comme le groupe de l'ergotamine, ont une biodisponibilité orale inférieure, approchant 62% chez l'Homme [Aellig et Nüesch, 1977].

On peut distinguer plusieurs zones d'absorptions : la cavité buccale, les estomacs (sauf la caillette) et l'intestin chez les ruminants, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum) chez les monogastriques et le rectum. L'intestin grêle semble être le site privilégié pour l'absorption. Une fois absorbés au niveau de l'épithélium gastro-intestinal, les alcaloïdes de l'ergot sont transportés par voie lymphatique pour rejoindre la circulation générale.

L'absorption de l'ergotamine a été étudiée chez l'Homme par Aellig et Nüesch (1977) : le taux d'absorption a été calculé grâce à l'excrétion urinaire des alcaloïdes de l'ergot chez les individus qui recevaient les alcaloïdes par voie orale ou par voie intraveineuse. Le taux d'absorption mesuré était de 60%, avec un pic plasmatique 2 heures après l'ingestion. Chez les bovins, les études de Stuedemann (1998) suggèrent que l'absorption se ferait principalement au niveau des pré-estomacs. La faible excrétion fécale (5%) observée chez les ovins par Westenford et al. (1993) suggère un très fort taux d'absorption. La voie sublinguale, qui peut être utilisée pour l'administration de médicaments, présente une faible biodisponibilité. La voie rectale, notamment utilisée pour le traitement des migraines,

présente une excellente biodisponibilité (20 fois plus importante que la voie orale) [Goldfrank, 2002].

Certains paramètres sont susceptibles de modifier l'absorption des alcaloïdes : l'état de santé de l'individu, le statut de production, le sexe, l'âge, l'alimentation ou la présence/l'absence de composés facilitant l'absorption des alcaloïdes (comme la caféine) [Schimidt et al., 1974].

2.3. Distribution

Le volume de distribution est de 2 L/kg et le temps de demi-vie varie de 1,4 à 6,2 heures [Goldfrank, 2002]. Eckert et al. (1978) ont montré que l'acide lysergique et ses dérivés étaient présents (par ordre décroissant) dans le plasma, les poumons, le foie, les reins, le cerveau, les intestins, le cœur et la graisse chez des chats, 90 minutes après l'injection intraveineuse de 1mg/kg de pc (poids corporel). Pour l'ergopeptine, la distribution était quasiment la même chez les rats (1mg/kg de pc) à une exception près : l'ergotamine était présent en quantité moins importante dans le sang des rats que dans les autres tissus à l'exception du cerveau. Ce phénomène a été expliqué par la faible hydro solubilité de l'ergotamine ou par la bioaccumulation (séquestration) des ergopeptines dans les tissus. Schumann et al. (2009) n'ont pas détecté la présence de résidus d'alcaloïdes dans le lait ni le sang chez des vaches exposé à des alcaloïdes avec un taux de 4,1 à 16,3 µg/kg de pc.

Les barrières biologiques (placentaires et hémato-méningée) peuvent aussi être franchies par certains alcaloïdes, mais des études menées sur des lapins ont montré que la dihydroergocryptine, la dihydroergotamine et la dihydroergocornine administrés par voie intraveineuse sont incapables de franchir la barrière hémato-méningée [Filipov et al., 1999]. Certaines études menées sur des bovins ont suggéré une possible accumulation des ergopeptines dans les tissus graisseux [Strickland at al., 2011].

2.4. Métabolisme

Peu de données sont disponibles sur le sujet, mais des études menées sur l'Homme et sur des animaux d'expérimentation ont montré que les alcaloïdes de l'ergot étaient rapidement absorbés et disparaissaient rapidement du sang et des tissus après un important premier passage hépatique (disparition à la même vitesse du sang et des tissus). Le métabolisme des alcaloïdes de l'ergot est le même pour l'Homme, les ruminants et les animaux de laboratoire. La biotransformation des alcaloïdes de l'ergot est principalement réalisée par la sous-famille CYP3A du système enzymatique du cytochrome P450 ; les enzymes dépendant du cytochrome P450 vont hydroxyler et désalkyler les alcaloïdes de l'ergot [Moubarak et al., 2002]. La structure des métabolites n'est pas encore bien connue aujourd'hui, mais on sait que leur activité persiste longtemps dans l'organisme [Moubarak,

et al., 1996]. Les ruminants présentent des particularités du fait des fermentations pré-gastriques. Une hypothèse serait que le rumen serait le principal site de dégradation des alcaloïdes [Westendorf et al., 1992; Hill et al., 2001].

2.5. Elimination

Les voies d'élimination sont : l'urine, la bile, les fèces et, dans une moindre mesure, le lait. L'excrétion dépend du poids moléculaire des composés. Normalement, les molécules de poids moléculaire inférieur à 350 Da sont excrétées dans les tubules rénaux avec les urines ; les composés avec un poids moléculaires compris entre 350 et 450 Da sont le plus souvent excrétés avec une proportion égale par les urines et la bile ; enfin, les molécules de poids moléculaire supérieur à 450 Da sont excrétées dans la bile. La voie d'excrétion des alcaloïdes dépendent donc de leurs caractéristiques. Par exemple, Stuedemann et al. (1998) ont montré que 96% des ergopeptines (ergovaline, ergotamine) étaient excrétées dans l'urine des bovins qui broutent de l'herbe contaminée par l'ergot. Chez ces mêmes individus, très peu d'alcaloïdes sont retrouvés dans la bile. La voie urinaire et la voie fécale sont rapportées comme voie d'élimination des alcaloïdes de l'ergot chez les chevaux. Les fèces des chevaux contenaient 35% à 40% de l'ergovaline totale consommée par les chevaux ; les fèces semblent donc être la principale voie d'élimination chez les chevaux [Schultz et al., 2006]. L'étude de Stuedemann et al. (1998), ouvre la voie à des stratégies de lutte contre l'intoxication à l'ergot : les alcaloïdes étant rapidement absorbés dans le tube digestif, le blocage de l'absorption des alcaloïdes semble être une mesure préventive plus efficace que de bloquer leurs effets métaboliques une fois passés dans la circulation générale. L'excrétion urinaire peut servir de base pour le développement d'un outil pour diagnostiquer une intoxication chez les animaux.

Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant le transfert des alcaloïdes de l'ergot dans les tissus mais ces composés sont retrouvés dans le lait d'animaux consommant des graminées contaminées. En effet, chez des porcelets allaités, une gangrène des extrémités des oreilles et de la queue a pu être observée lorsque les truies avaient consommé de l'ergot [Duval, 1994]. De plus, les alcaloïdes de l'ergot présentent des caractéristiques physico-chimiques (composés basiques dont la forme non ionisée est liposoluble) favorable à leur passage dans le lait [Guerre, 2000].

3. Base moléculaire de la toxicité

Les alcaloïdes de l'ergot ont une structure proche de celle de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine, trois neurotransmetteurs dérivés de L- acides aminés aromatiques (Figure 23). C'est pour cette raison que les alcaloïdes peuvent interagir avec les récepteurs de ces trois neurotransmetteurs : les récepteurs α -adrénergiques, les récepteurs dopaminergiques et les récepteurs sérotoninergiques.

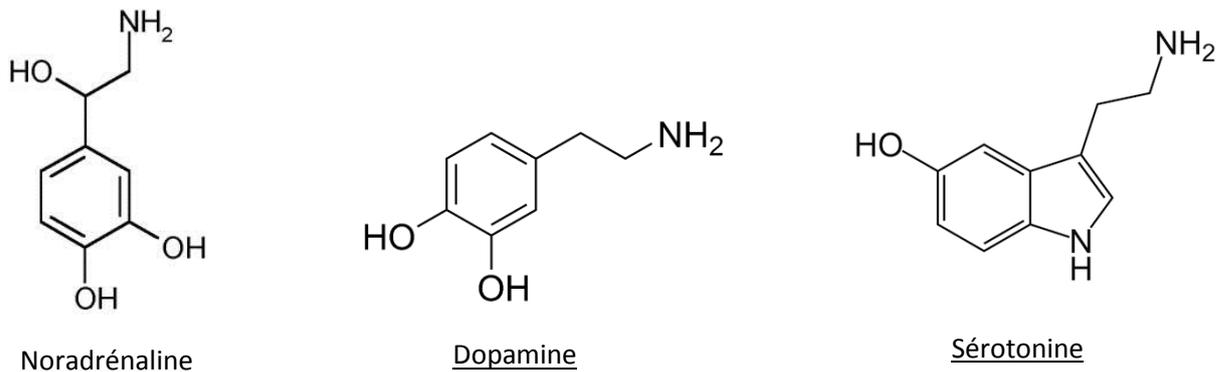


Figure 23 : Structure de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine

3.1. Toxicité expérimentale

3.1.1. Toxicité aigue

En 1978, Griffith et al. ont déterminé les DL50 d'un certain nombre d'alcaloïdes de l'ergot, naturels et semi-synthétiques chez le rat, la souris et le lapin. Différentes voies d'administration : intraveineuse (i.v.), sous-cutanée (s.c.) et *per os* (Tableau 2). La toxicité par voie orale est toujours inférieure chez les trois espèces. La DL50 par voie orale est toujours supérieure à la DL50 par voie i.v. pour la même espèce ce qui reflète la faible absorption par voie orale et l'intense premier passage hépatique suite à l'administration par voie orale. On peut aussi noter que la sensibilité n'est pas la même pour toutes les espèces, avec le lapin qui est le plus sensible. Les signes cliniques de l'intoxication aigue sub-létal sont des signes de neurotoxicité, incluant de l'agitation, un myosis ou une mydriase, une faiblesse musculaire, des tremblements et une rigidité. Une gangrène de la queue a été observée 5-7 jours après une unique exposition à un mélange d'alcaloïdes de l'ergot (ergocornine, α - et β -ergocryptine et ergocristine) à 25 mg/kg pc (intra-péritonéale).

Alcaloïde	Espèce	Voie	DL 50 (mg/kg)
Acide lysergique	Souris	i.v.	240
	Lapin	i.v.	100
Ergométrine	Souris	i.v.	160
		p.o.	460
	Rat	i.v.	120
		p.o.	671
	Lapin	i.v.	3.2
		p.o.	27.8
Ergotamine	Souris	i.v.	265
		p.o.	3200
	Rat	i.v.	38
		p.o.	1300
	Lapin	i.v.	3
		p.o.	550
Ergostine	Souris	i.v.	125
		p.o.	1700
	Rat	i.v.	47
		p.o.	>1000
	Lapin	i.v.	1.2
		p.o.	~1000
Ergosine	Souris	i.v.	33.5
	Rat	i.v.	30
	Lapin	i.v.	1.23

Tableau 2 : DL 50 (mg/kg) déterminées expérimentalement chez la rat, la souris et le lapin, par voie intraveineuse (i.v.) et voie orale (p.o.) (d'après Griffith et al., 1978)

3.1.2. Toxicité par administrations répétées

L'administration répétée de divers alcaloïdes de l'ergot par voie parentérale entraîne l'apparition d'ischémie dans certaines parties du corps, comme la queue chez le rat, la crête et les barbillons chez la volaille et au bord des oreilles chez le chien et le lapin [Griffith et al., 1978].

Peu d'études ont été menées avec l'administration par voie orale. Mais on peut citer l'étude de Speijers et al. (1992) : des rat mâles et femelles ont été nourris pendant 4 semaines avec de l'ergotamine dans la ration (0, 4, 20, 100 et 500 mg/kg d'aliment). Une baisse de la consommation d'aliment parallèlement à l'augmentation de la dose d'ergot a été mise en évidence, ainsi qu'une baisse du GMQ (Gain Moyen Quotidien). Les femelles étaient plus sensibles que les mâles. La baisse de la consommation a été attribuée à la diminution de l'appétence de l'aliment pour des teneurs à 100 mg/kg d'aliment et plus. Une polyurie a été observée chez les mâles. Des rougeurs ont été observées sur la queue de tous les individus ayant reçu la dose maximale, avec une nécrose dans quelques cas.

Sur la base de la baisse du gain de poids à la dose maximale, la NOAEL (no-observed-adverse-effect level) était déterminée à 0,3 mg/kg p.c. /j (soit 4 mg/kg d'aliment).

3.2. Effets toxiques

3.2.1. Effets vasculaires

Les alcaloïdes de l'ergot ont un effet agoniste sur les récepteurs α -adrénergiques de la vascularisation périphérique. Sur le territoire vasculaire périphérique, la stimulation du récepteur alpha entraîne une vasoconstriction, pouvant aller jusqu'à l'ischémie, à l'origine d'une gangrène des extrémités chez les individus intoxiqués [Tran et al., 1983].

Le pouvoir vasoconstricteur n'est pas le même pour tous les alcaloïdes. Par exemple, l'ergovaline et l'ergotamine ont un effet vasoconstricteur plus important que les autres alcaloïdes [Klotz et al., 2007, 2010]. Williams et al. (1975) ont mis en évidence une modification de la morphologie de la vascularisation : distension des petits vaisseaux, épaissement des parois et diminution du diamètre intraluminal. Ceci s'explique par une hyperplasie des muscles lisses. En effet, *in vitro*, les alcaloïdes de l'ergot stimulent la croissance des muscles lisses [Strickland et al., 1996]. De plus, *in vitro*, certains alcaloïdes de l'ergot sont toxiques pour les cellules endothéliales, ce qui explique l'hémorragie périvasculaire et la congestion des vaisseaux sanguins décrit chez des génisses intoxiquées [Jacobson et al., 1963].

Les changements de la morphologie des vaisseaux permettent, en plus de la vasoconstriction périphérique, d'expliquer la diminution du flux sanguin au niveau de nombreux tissus : la peau au niveau du thorax, le pancréas, le duodénum, le colon, les reins, la rate, les glandes surrénales et le cerveau. La diminution du flux sanguin au niveau des appareils reproducteur et digestif et au niveau du système nerveux central a des conséquences sur le contrôle hormonal de ces systèmes, sur la délivrance des nutriments, sur le métabolisme et l'excrétion. La perte du contrôle normal de la délivrance des nutriments et de leur métabolisme ainsi que la fonction d'excrétion permettent d'expliquer en partie le retard de croissance observé chez les animaux nourris avec de l'ergot [Strickland et al., 1996].

3.2.2. Effets sur la gestation

Au niveau de l'utérus, les alcaloïdes de l'ergot peuvent jouer un rôle agoniste au niveau des récepteurs α -adrénergiques ; on parle d'effet ocytocique des alcaloïdes de l'ergot. L'activation des récepteurs se caractérise par une augmentation des trois paramètres de la contraction utérine : la fréquence, l'amplitude et le tonus de base [Tran et al., 1983].

3.2.3. Effets sur la lactation

L'activité dopaminergique des alcaloïdes de l'ergot (agoniste dopaminergique) leur permet de reproduire les effets de la dopamine au niveau des voies hypothalamo-hypophysaires. La stimulation des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques active la sécrétion de prolactin-inhibiting factor (PIF) et inhibe la sécrétion de prolactine. La prolactine est normalement sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse ; elle est la principale hormone qui va permettre la synthèse des constituants du lait. L'intoxication aux alcaloïdes de l'ergot (ou leurs utilisations médicales) va donc entraîner une diminution de la lactation voire même une agalactie chez les espèces sensibles. On peut citer l'ergométrine, l'ergocornine et l'ergocryptine comme alcaloïdes de l'ergot ayant cette activité [Tran et al., 1983].

3.2.4. Génotoxicité

Peu d'études sont disponibles sur la génotoxicité des alcaloïdes de l'ergot ; c'est l'ergotamine qui a été la plus étudiée à ce sujet. A l'heure actuelle, aucune activité mutagène de l'ergotamine n'a été détectée *in vitro*. Après une activation métabolique, l'agroclavine avait un effet mutagène chez les bactéries (pas d'étude *in vivo* disponible) [EFSA Journal, 2012].

3.2.5. Effets carcinogènes

Aucune étude à long-terme sur les principaux alcaloïdes (ergométrine, ergotamine, ergosine, ergocornine, ergocristine et leur épimères) n'est disponible à l'heure actuelle. En 1944, Fitzhugh et al. ont nourri des rats pendant 2 ans avec de l'ergot. Une incidence élevée de neurofibromes (tumeurs localisées au niveau des nerfs périphériques) sur les oreilles a été observée chez les rats nourris avec de l'ergot (Tableau 3). Ces neurofibromes ont régressés lorsque l'ergot a été retiré de l'alimentation et se sont développés à nouveau lorsque l'ergot a été réintroduit [EFSA, 2012].

Dose d'ergot ingérée	Incidence neurofibromes
Pas d'ergot ingéré (groupe témoin)	0%
1% d'ergot ingéré	0%
2% d'ergot ingéré	15%
5% d'ergot ingéré	30%

Tableau 3 : Incidence des neurofibromes chez des rats nourries avec différentes doses d'ergot

De plus, l'incidence des tumeurs retrouvées chez les individus non-traités (par exemple les lymphosarcomes pulmonaires) avait quasiment doublée chez les rats traités à l'ergot. En parallèle, une diminution du gain de poids a été observée.

4. Pharmacologie et utilisation médicale

L'action pharmacologique des alcaloïdes de l'ergot trouve son origine dans l'analogie structurale qu'ils présentent avec la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Cette analogie structurale explique l'affinité des alcaloïdes et de leurs dérivés pour les récepteurs de ces ligands et leur capacité à y exercer des effets agonistes ou antagonistes. Elle explique également que si ces alcaloïdes développent une activité préférentielle au niveau d'un type précis de récepteur (α -adrénergique, dopaminergique ou sérotoninergique), elles agissent aussi partiellement sur les autres types de récepteurs ce qui explique la complexité de leur mode d'action.

4.1. Ergométrine et obstétrique

L'ergométrine est un puissant ocytocique : il augmente le tonus de base, la fréquence et les contractions utérines. Son pouvoir ocytocique augmente avec le stade de gestation. Cette activité serait liée à la stimulation des récepteurs α -adrénergiques du myomètre. L'hypertonie utérine est à l'origine des effets antihémorragiques de l'ergométrine. En pratique, l'utilisation de la méthylergométrine (dérivé semi-synthétique) est préférée car plus actif au niveau de l'utérus : son action est maximale 2 à 5 minutes après l'injection et dure 4 à 6 heures. A forte dose, elle possède une activité vasoconstrictrice artérielle [Bruneton, 2009 ; Tran et al., 1983].

4.2. Ergotamine et migraine

A dose faible, l'ergotamine est fortement vasoconstrictrice par stimulation des récepteurs α -adrénergiques, et par stimulation des récepteurs sérotoninergiques pour ce qui est des vaisseaux crâniens. La réaction tonique vasculaire est particulièrement marquée au niveau périphérique et au niveau du réseau carotidien externe. Cette réaction s'accompagne de la fermeture des shunts artério-veineux. L'action vasoconstrictrice explique l'action antimigraineuse de cet alcaloïde, action d'autant plus marquée qu'il est administré au tout début de la crise. Des doses plus élevées font apparaître une activité antagoniste, adrénolytique faible, qui montre bien la complexité de l'action de ces molécules. Par ailleurs, l'ergotamine est également ocytocique [Bruneton, 2009].

L'ergotamine sous forme de tartrate, et associée à la caféine (renforcement de l'absorption digestive), est indiquée dans le traitement de la crise de migraine. La dihydrergotamine est indiquée par voie orale dans le traitement de fond (préventif) de la migraine [Tran et al., 1983].

NB : La dihydrergotamine est aussi destinée à améliorer les symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambe lourdes, douleur, impatience du primodecubitus), et proposée dans le traitement de l'hypotension orthostatique [Bruneton, 2009].

4.3. Sénescence cérébrale

4.3.1. Dihydroergotoxine et dihydroergocristine

La dihydroergotoxine et la dihydroergocristine sont des dérivés hydrogénés d'alcaloïde naturel. Elles permettent une stimulation des récepteurs centraux, une vasodilatation périphérique et possèdent une action régulatrice du métabolisme neuronal. Cette pharmacologie complexe permettrait d'expliquer leurs effets bénéfiques dans le traitement des troubles comportementaux de la sénescence cérébrale. L'évaluation clinique de la dihydroergotoxine n'apporte pas de preuve de son intérêt clinique chez les personnes âgées souffrant d'un déficit cognitif et neurosensoriel. Le service médical rendu de ces deux alcaloïdes a été jugé insuffisant par la Commission de la transparence. Le mésilate de dihydroergotoxine est habituellement associé à un adrèno-sympatholytique tel que la raubasine (= ajmalicine). Les deux alcaloïdes ont des utilisations voisines ; ils sont proposés, par voie orale, comme traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique et neurosensoriel chronique du sujet âgé à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences, ainsi que comme traitement d'appoint des baisses d'acuité et trouble du champ visuel présumé d'origine vasculaires [Bruneton, 2009].

4.3.2. Nicergoline

La nicergoline est dotée d'une forte activité sympatholytique alpha. Elle permet une vasodilatation qui explique l'augmentation des débits artériels périphériques et cérébraux à des doses qui ne modifient pas la pression artérielle ni la fréquence cardiaque. La nicergoline peut donc être utilisée dans les troubles vasculaires périphériques de nature ischémique, pour les troubles de la sénescence cérébrale et les rétinopathies vasculaires [Vidal ; Tran et al., 1983].

4.4. Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie qui touche le système dopaminergique : la production ou la circulation de la dopamine est diminuée, les cellules nerveuses communiquent donc mal ce qui provoque les troubles observés dans la maladie de Parkinson [Inserm].

4.4.1. Bromocriptine

La bromocriptine est utilisée en première intention pour le traitement de la maladie de Parkinson (seule ou en association avec la lévodopa). C'est l'introduction d'un atome de brome sur le carbone en α de l'atome d'azote indolique qui exacerbe les propriétés agonistes dopaminergique post-synaptique : au niveau hypothalamo-hypophysaire, la bromocriptine inhibe la sécrétion de prolactine et pallie à la déplétion de dopamine consécutive à la dégénérescence des voies nigro-striées. Les effets secondaires de son utilisation sont nombreux : nausées, vomissements, hypotension orthostatique, confusion mentale, hallucinations, risque d'accidents vasculaires, etc. [Bruneton, 2009].

4.4.2. Lisuride

Le maléate de lisuride, un composé synthétique, est un agoniste dopaminergique à action centrale prédominante qui, en freinant la sécrétion de prolactine, pallie la déplétion en dopamine au niveau nigro-strié. Le lisuride est utilisé dans la prise en charge de la maladie de Parkinson et de l'hyperprolactinémie (physiologique ou pathologique). Les effets secondaires sont les mêmes que pour la bromocriptine [Bruneton, 2009 ; Vidal].

4.5. Lactation de pseudo-gestation

La cabergoline est un dérivé de synthèse, elle possède notamment un effet inhibiteur de la prolactine. Cette action est puissante et de longue durée. La cabergoline agit directement sur l'hypophyse antérieure par la stimulation des récepteurs dopaminergiques inhibiteurs. Elle est couramment utilisée pour le traitement de la lactation de pseudo gestation chez la chienne [Bruneton, 2009].

4.6. Diéthylamide de l'acide lysergique (=LSD)

Le diéthylamide de l'acide lysergique ou LSD est un dérivé semi synthétique, non utilisé en thérapeutique. C'est un puissant psychodysleptique : il interfèrerait avec la transmission normale des voies sérotoninergiques. Ses effets psychiques se traduisent par une altération des perceptions (formes, couleurs, sons), une déformation de la perception du temps, une dépersonnalisation, une augmentation de la suggestibilité, l'émergence de souvenirs oubliés, etc. Une mydriase, une tachycardie, des tremblements, des nausées, une sécheresse de la bouche, des paresthésies et de l'incoordination sont notés. La production, la mise sur le marché et l'emploi de cette molécule sont interdits en France [Bruneton, 2009].

PARTIE 3 :
L'INTOXICATION PAR *CLAVICEPS*
PURPUREA

L'intoxication à l'ergot est connue depuis longtemps chez de nombreuses espèces animales (bovins, caprins, ovins, chevaux, chien, porcins et oiseaux) mais aussi chez l'Homme.

La réponse des animaux d'élevage n'est pas la même après l'ingestion de la même quantité d'ergot [Mainka et al., 2005]. Selon les études disponibles, différentes doses toxiques sont proposées, cependant l'EFSA conclut que les études sont trop peu nombreuses et incomplètes pour pouvoir établir un seuil de tolérance.

Deux formes, voire trois selon les auteurs, d'intoxication existent :

- La forme nerveuse, qui se manifeste plus souvent chez les carnivores, les chevaux et les ovins
- La forme gangréneuse, qui est plus fréquente chez les bovins et qui se manifeste notamment par de la nécrose. Elle est aussi appelée la gangrène sèche des extrémités
- Les troubles de la reproduction, particulièrement chez les mammifères herbivores (bovins, ovins) et les porcins

1. Historique

Au moyen Age, l'ergotisme est appelé « Mal des Ardents » ou encore « Feu de Saint Antoine » (du nom de l'ordre monastique de St. Antoine dont les membres traitaient les personnes malades). A l'époque, les malades présentaient des hallucinations et des mouvements irrépessibles ; d'autres personnes étaient atteintes de « dance mania », ils dansaient dans les rues sans pouvoir s'arrêter. Ils parlaient une langue inconnue ou hurlaient devant de monstrueuses apparitions, la bave en bouche. Les malades étaient ensuite dévorés par un feu sacré « ignis plaga » qui gangrenait les extrémités (d'où le nom « Feu de Saint Antoine »). Les membres se détachaient et les malades mouraient dans d'affreuses souffrances sans guérison possible [UIC Champagne-Ardenne].

Quelques témoignages d'époque racontent ces phénomènes : T.I. Williams : « *une malade se rendait à l'hôpital montée sur un âne, lorsqu'elle heurta un buisson. Sa jambe se détacha au genou et elle la porta à l'hôpital en la tenant dans ses bras* ». J.A. Srinck : « *le mal commence par une sensation incommode aux pieds, une sorte de fourmillement ; de là, le mal se porte aux mains et successivement à la tête. Les malades jettent des hauts cris et se plaignent d'un feu dévorant qui leur brûle les pieds et les mains. Des sueurs très abondantes ruissellent en même temps sur tout le corps. Quelques malades deviennent totalement aveugles ou voient les objets doubles. Cette maladie dure deux, quatre, huit, quelquefois même douze semaines, avec des intervalles de repos* ». A l'époque, ces symptômes étaient attribués à l'intervention du Diable. Des cérémonies sont alors organisées pour exorciser le démon responsable des hallucinations. Des historiens relatent des guérisons suite à l'intervention des Saints. Lors de l'épidémie de 1130, une guérison miraculeuse eut lieu.

Aujourd'hui, il n'est plus question d'intervention du diable mais bien d'intoxication par de l'ergot de seigle : la responsabilité du pain fabriqué à partir de grains de seigle contaminés n'est envisagée qu'à la fin du XVII^{ème} siècle et ne sera démontrée chez l'animal qu'un siècle plus tard. La nature fongique de l'ergot est reconnue en 1711, mais son cycle de développement n'est quant à lui découvert qu'en 1853. C'est au cours du XX^{ème} siècle que les alcaloïdes seront isolés et que leurs propriétés pharmacologiques seront découvertes.

Les derniers épisodes d'ergotisme se sont produits en Ethiopie en 1978 et en Inde en 1975. En Ethiopie, c'est la consommation d'un mélange de céréales contenant 0,75% d'ergot de *Claviceps purpurea* qui a provoqué l'intoxication de 93 personnes dont 47 décès. C'est l'ergométrine qui fut détectée dans les sclérotés [IPCS, 1990]. En Inde, un village fut intoxiqué par la consommation de millet contenant entre 1,5 et 17,4% d'ergot de *Claviceps fusiformis*. Le groupe des alcaloïdes clavine fut détecté à une teneur de 15-199 mg/kg [IPCS, 1990].

2. Intoxication de l'Homme

Les premiers témoignages d'intoxication à l'ergot chez l'Homme remontent à 600 avant J.-C. En 1951, en France, a lieu « l'affaire du pain maudit ». Cette année, un petit village du sud de la France, Pont Saint-Esprit, plus de 300 personnes manifestèrent un comportement anormal caractérisé entre autre par des hallucinations visuelles et sensorielles, une violente hystérie et une hyperactivité motrice. Tous les individus touchés avaient ingérés du pain de la même origine, fait de farine contaminée par des alcaloïdes de l'ergot de seigle ; c'est pour cette raison que l'ergotisme a été mis en avant pour expliquer ces symptômes, cet épisode reste encore aujourd'hui non confirmé. D'autres hypothèses avaient été envisagées comme un empoisonnement au méthyl mercure (contenu dans un agent fongicide utilisé pour conserver le grain) ou à *Aspergillus fumigatus* qui est capable de produire des mycotoxines neurotropes [Gorini, 2006]. L'intoxication à l'ergot est devenue rare maintenant, et les principaux symptômes de l'ergotisme sont actuellement dus à un surdosage de traitement contre la migraine à base d'ergotamine [Merhoff et al., 1974].

Deux formes principales d'ergotisme sont décrites chez l'Homme : la forme gangréneuse et la forme convulsive. Ce classement en deux formes d'ergotisme dérive des observations faites lors des grandes épidémies. Cependant, il existe des symptômes communs à toutes les formes dont une lassitude, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs musculaires en région lombaire, des vésicules cutanées ischémiques sur la main ou le pied, une soif intense et une fonction mentale réduite. Les épidémies dues à l'ingestion de farines contaminées étaient purement gangréneuses ou purement convulsives même si certains cas d'épidémies mixtes ont été rapportés en Russie [Merhoff et al., 1974].

La répartition géographique des différentes formes d'ergotisme est variable. En effet, la forme gangréneuse est la plus fréquente en France alors que c'est la forme convulsive qui

prédomine en Allemagne. Des différences de pharmacologie entre les différentes espèces d'ergots des différentes zones géographiques ont été envisagées pour expliquer ce phénomène.

2.1. Forme gangréneuse

Quelques semaines avant le début de la gangrène, les malades décrivent une intense sensation de brûlure appelée « Feu de saint Antoine » en effet, dans la forme gangréneuse, l'atteinte commençait par une inflammation douloureuse des extrémités, puis un engourdissement, un noircissement et un dessèchement des tissus pouvant aboutir à la perte spontanée des membres au niveau d'une articulation ou, de manière plus rare à une gangrène suppurative et à un sepsis. Ce sont principalement les pieds et les jambes qui sont touchés. Les mains et les bras peuvent aussi être atteints (voire même les seules extrémités atteintes). L'ischémie est symétrique bien que quelques cas d'ischémie unilatérale sont décrits. Dans les cas d'intoxication aiguë, un délai de 24 heures s'écoule entre l'ingestion et les signes de gangrène.

Qu'il s'agisse d'intoxication naturelle ou iatrogène, c'est l'effet vasoconstricteur de l'ergotamine qui est à l'origine des symptômes. Il peut, en théorie, toucher tous les vaisseaux sanguins de l'organisme et donc tous les organes. Cependant, les extrémités sont le plus souvent touchées. Quand l'effet vasoconstricteur apparaît à d'autres localisations que les extrémités, on peut observer :

- une forte vasoconstriction des vaisseaux splanchniques qui peut parfois entraîner la formation d'infarcti intestinaux
- une insuffisance rénale aiguë en cas de vasoconstriction de l'artère rénale
- une angine de poitrine voire un infarctus du myocarde (plus rarement) en cas d'atteinte de l'artère coronaire
- une perte de la vision temporaire ou définitive en cas d'atteinte du nerf optique

Aujourd'hui, la forme convulsive se rencontre principalement dans les cas d'intoxications chroniques dues à un surdosage médicamenteux, bien que des signes de vasoconstriction périphérique se produisent aussi lors d'intoxication aiguë.

2.2. Forme convulsive

La forme convulsive (ou « mal des Ardents »), qui se retrouve principalement aujourd'hui dans les cas d'intoxication aiguë due à un surdosage médicamenteux, est sans doute la forme la plus sévère. Elle est caractérisée par des crises d'épilepsie à répétition qui peuvent ensuite aboutir à la mort du patient. Dans des cas moins spectaculaires, un simple

fourmillement est observé. Si l'intoxication continue, des contractions cloniques des extrémités, accompagnées de douleur, se développent. Ces symptômes sont parfois appelés « Bal de Saint Vito ». Par la suite, une faiblesse chronique, des contractures, une hémiparésie, une paraplégie et des perturbations sensorielles telles que la perte de sensibilité dans les extrémités peuvent apparaître, et le plus souvent de manière irréversible. Des perturbations mentales allant de la simple désorientation à la démence ont été décrites. De même que des complications ophtalmologiques telles que la mydriase, amblyopie (diminution de l'acuité visuelle), cataracte, des lésions de la rétine et du nerf optique ou encore des glaucomes [Merhoff et al., 1974].

Quelle que soit la forme d'ergotisme, la forte vasoconstriction est présente dans les deux cas. Si elle persiste, il y aura une prolifération de l'endothélium vasculaire avec un risque accru de thrombose. Ceci est accompagné par une dégénérescence hyaline et une fibrose de la paroi des vaisseaux.

De rares infarcti du cerveau et des dégénérescences de la moelle épinière sont décrits dans la littérature.

Un certain nombre de facteurs seraient des facteurs prédisposants à l'ergotisme : l'hypovitaminose A et C, les maladies hépatiques et rénales, la malnutrition, le sepsis, les maladies vasculaires [Merhoff et al., 1974].

3. Intoxication des bovins

Les ruminants sont considérés comme étant relativement peu sensibles aux mycotoxines. Ceci serait dû au potentiel de modification de leur flore microbienne. Cependant, il existerait des propriétés antimicrobiennes de l'ergot qui pourraient altérer leur flore digestive et donc avoir un impact sur les performances des animaux [Schumann and al., 2007].

3.1. Dose toxique

Les avis sont divergents quant à la dose toxique chez les bovins : 600 mg d'ergot/kg PO (ou plus) entraînerait des effets toxiques [Dinnusson et al., 1971], cependant, dans l'étude de Schumann et al. (2007), 860mg d'ergot/kg de PV PO ont été donnés pendant 230 jours à de jeunes taureaux sans qu'apparaisse le moindre effet toxique. La différence de sensibilité entre les animaux de différents types de production a été évoquée par les auteurs pour expliquer cette différence (troupeau de bœuf de race vs animaux croisés) [Dinnusson et al., 1971]. Chez les bovins, les signes d'intoxications peuvent apparaître à partir de 0,02% d'ergot dans l'aliment (sur la base du poids en matière sèche) [Brihoum et al., 2003]. En

1996, Landes a publié une revue sur la contamination par l'ergot de l'alimentation des troupeaux : différents cas d'épidémie ont révélé que 0,1% d'ergot dans l'alimentation totale d'un troupeau pouvait entraîner des effets toxiques.

3.2. Symptômes

(Tableau 4)

3.2.1. Appareil locomoteur

Le premier symptôme qui apparaît généralement est une boiterie des membres pelviens, apparaissant après 2 à 6 semaines d'exposition à un aliment contaminé. Un gonflement des articulations est visible, puis il y a perte de sensibilité et une gangrène sèche se développe. La boîte cornée des onglons peut, dans les cas extrêmes, se détacher. Les oreilles et la queue peuvent aussi subir le même sort. Par temps froid, ces signes vont être exacerbés puisqu'il se produit en plus une vasoconstriction périphérique physiologique.

3.2.2. Appareil cardiovasculaire

Les principaux signes cardiovasculaires sont : l'augmentation du rythme respiratoire (tachypnée), des troubles respiratoires (dyspnée) et une augmentation du rythme cardiaque (tachycardie). Initialement, la tachypnée était expliquée par l'hyperthermie et l'intolérance à la chaleur [Browning et al., 2000] mais les études de Brihoum et al. (2003), ont suggéré que les lésions macroscopiques visibles sur les poumons d'animaux intoxiqués pourraient expliquer en partie les signes respiratoires observés. Les signes respiratoires des animaux contaminés peuvent être améliorés par temps frais tandis qu'une exacerbation de ces signes est visible par temps chaud.

3.2.3. Hyperthermie

L'hyperthermie a pu être mise en évidence chez des bovins ayant reçu pendant 10 jours 10 µg d'ergopeptine/kg de PV [Al-Tamimi et al., 2003]. L'hyperthermie peut s'expliquer par une augmentation du métabolisme basal [Browning et al., 2000]. Les propriétés vasoconstrictrices des alcaloïdes peuvent également expliquer cette hyperthermie : la capacité d'élimination de l'excédent de chaleur à travers la peau est très nettement diminuée en cas de vasoconstriction [Schneider et al., 1996 ; Browning et al., 2000]. Selon d'autres auteurs, l'hyperthermie pourrait s'expliquer par l'action des alcaloïdes au niveau des centres de contrôle de la température au niveau de l'hypothalamus [Burfening, 1973].

3.2.4. Appareil reproducteur

3.2.4.1. Femelles

Les troubles de la reproduction tels que l'infertilité ou les avortements sont à mettre en relation avec le statut nutritionnel inadéquat chez les femelles intoxiquées [Browning et al., 2000]. L'action des alcaloïdes sur le maintien des corps jaunes, indispensable pour la gestation, peut également jouer un rôle dans les troubles de la reproduction [Burfening, 1973]. La contractilité utérine en réponse aux alcaloïdes de l'ergot permet expliquer les avortements.

3.2.3.5. Mâles

Des études ont montrés que certains alcaloïdes de l'ergot ont un effet direct sur les spermatozoïdes des mammifères et donc sur la fonction du sperme [Gallagher et Senger, 1989 ; Chenette et al., 1991]. La consommation d'alcaloïdes de l'ergot par des taureaux en croissance agit de manière négative sur différentes fonctions : taux de croissance, concentration sanguine en prolactine, la circonférence scrotale et la motilité du sperme [Jones et al., 2004 ; Schuenemann et al., 2005 a, b ; Looper et al, 2009]. C'est l'interaction agoniste des alcaloïdes de l'ergot avec des récepteurs spécifiques de la membrane des cellules (dopaminergiques, alpha-adrénergiques et sérotoninergiques) qui serait à l'origine de ces effets observés. En effet, ces récepteurs sont impliqués dans la régulation de la fonction des spermatozoïdes. L'étude de Wang et al. (2009), a mis en évidence une diminution de la motilité des spermatozoïdes chez les individus nourris avec des alcaloïdes de l'ergot (l'ergotamine et la dihydroergotamine). La motilité des spermatozoïdes était de 51% (avec l'ergotamine) et de 35% (avec la dihydroergotamine) contre 80% en absence d'ergot.

Les alcaloïdes de l'ergot peuvent agir de manière directe et indirecte (par leurs métabolites ou par leurs effets de vasoconstriction systémique) sur la fonction reproductive des taureaux (fonction spermatique) [Wang et al., 2009].

3.2.5. Signes cutanés

Différents signes cutanés peuvent être observés (figure 24): de l'érythème, une chute de poil (alopécie) ou l'apparition d'un pelage d'apparence rude (poils longs et hérissés) [Duval, 1994].

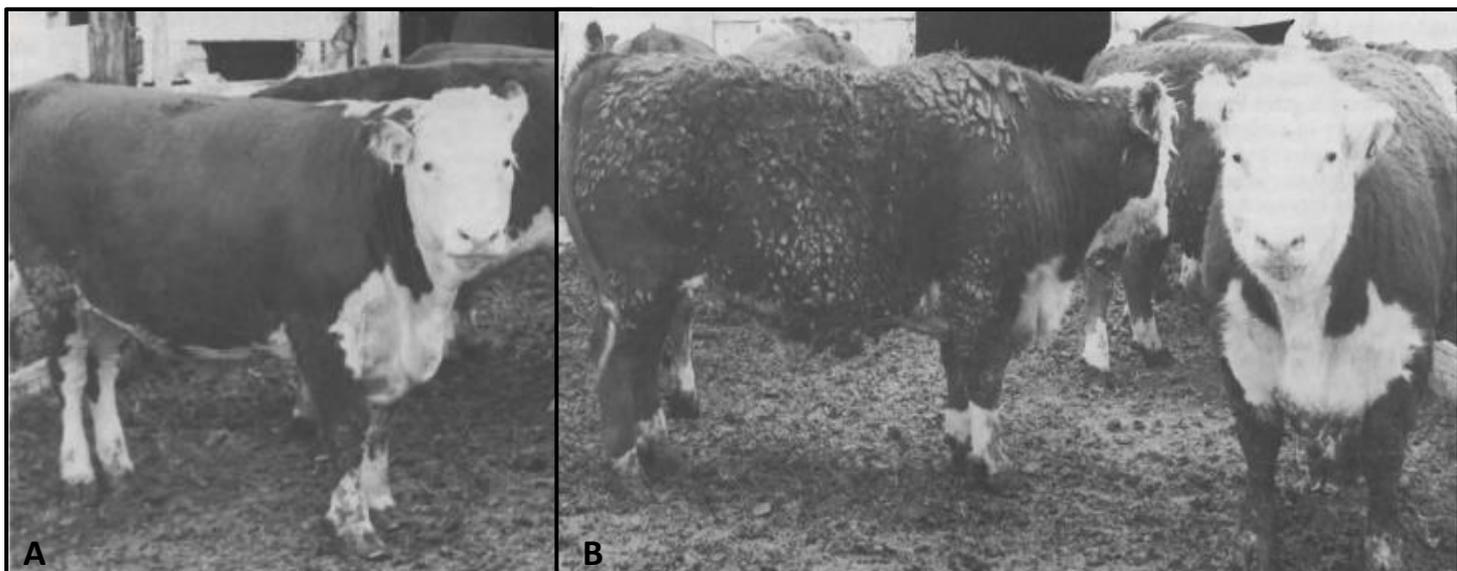


Figure 24 : Comparaison de deux lots de bœufs (d'après Dinnusson et al., 1971). A : lot témoin nourris sans ergot. Le pelage est d'aspect normal et les animaux en bon état général. B : lot nourris avec de l'ergot (0,15% de la ration). Les poils sont longs et hérissés et les animaux en mauvais état général

3.2.6. Comportement

Des troubles nerveux et du comportement peuvent être observés : ataxie, abattement et comportement anormal [Bufening, 1973 ; Brihoum et al., 2003]. Les troubles nerveux et du comportement pourraient être attribués à la présence de LSD dans les sclérotés [Williams, 2001].

3.2.7. Performances

3.2.7.1. Production laitière

Une chute de production laitière voire même une agalactie peuvent être observées chez des animaux intoxiqués [Bufening, 1973 ; Duval, 1994 ; Schneider et al., 1996]. En effet, certains alcaloïdes par leur analogie structurale avec la dopamine, inhibent la sécrétion de prolactine nécessaire au développement mammaire et à la mise en place de la lactation [Bufening, 1973 ; Schneider et al., 1996 ; Osweiler, 1997]. L'augmentation de la concentration plasmatique de cortisol et la diminution de la concentration en insuline jouent aussi un rôle essentiel dans la chute de la production laitière. L'hyperthermie, la diminution de l'appétit et la vasoconstriction peuvent également expliquer la baisse de production laitière.

3.2.7.2. Croissance

Le défaut de croissance et l'émaciation sont les deux effets toxiques les plus fréquents sur la croissance des bovins. L'émaciation peut s'expliquer par une diminution de la concentration plasmatique d'insuline et une augmentation de celle du glucagon (provoquée par certains alcaloïdes) qui ont pour effet la dégradation des tissus musculaires et adipeux chez les animaux ayant consommé des alcaloïdes de l'ergot [Browning et al., 2000]. L'émaciation pourrait aussi être expliquée par la diminution de l'ingestion, due à la baisse de l'appétit de ces animaux [Schneider et al., 1996].

Chez des individus en croissance, l'intoxication à l'ergot a eu pour conséquence une baisse de l'appétit se traduisant par un défaut de croissance et une diminution du gain moyen quotidien (GMQ). La dose d'alcaloïdes administrée était alors de 150 µg d'alcaloïdes/kg de PV puis 100 µg d'alcaloïdes/kg de PV, pendant 9 mois (avec un arrêt de 3 semaines à mi-parcours) [Skarland et Thomas, 1972]. Chez les adultes, une diminution du poids vif a pu être mise en évidence suite à la consommation de 5g d'ergot/kg de PV pendant 21 jours [Ross et al., 1989]. Cette perte de poids peut en partie s'expliquer par la perte d'appétit.

Système touché	Symptômes
Appareil Locomoteur	Gonflement des pieds Boiteries (membres pelviens ++) Gangrène des extrémités (oreilles et queue)
Appareil Cardio-vasculaire	Tachypnée Dyspnée Tachycardie
Cutané	Erythème Alopécie Poils longs et hérissés (Pelage d'apparence rude)
Appareil Digestif	Diarrhée Inappétence Ptyalisme +++
Comportement	Ataxie Abattement et comportements anormaux
Appareil Reproducteur	Circonférence scrotale Inhibition de la motilité des spermatozoïdes Avortements Infertilité
Production	Chute de la production laitière (lait propre à la consommation) Agalactie Défaut de croissance Emaciation
Autres	Hyperthermie Grands besoins en eau Intolérance à la chaleur Polyurie Jetage

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les bovins

4. Intoxication des petits ruminants

4.1. Dose toxique

Là aussi, les valeurs sont variables selon les études : 1 mg d'ergotamine par mouton par jour entraîne la mort de l'animal [Lopez et al., 1997]. Dans l'étude de Loken (1984), des signes cliniques sont visibles dès 0,4% d'ergot dans la ration d'agneaux.

4.2. Symptômes

Dans le tableau ci-dessous (Tableau 5), sont présentés les principaux symptômes de l'intoxication par de l'ergot chez les ovins. Les symptômes rencontrés chez les ovins sont proches de ceux des bovins. L'intoxication par l'ergot est moins documentée que chez les bovins [Lopez et al., 1997 ; Greatorex et Mantle, 1973, Loken, 1984, Inge Vogt England et al., 1998] .

Système touché	Symptômes
Appareil Locomoteur	Boiteries (membres postérieurs +++) Œdème des parties distales des membres
Appareil Cardio-vasculaire	Dyspnée Tachycardie
Appareil Digestif	Diminution de l'appétit - anorexie Nausées Ptyalisme ++ Diarrhée Saignements dans le tube digestif
Comportement	Forme nerveuse Abattement Spasmes musculaires violents
Appareil Reproducteur	Réduction du taux de gestation Avortements
Production	Diminution de la production laitière Diminution du gain de poids
Autres	Hyperthermie Intolérance à la chaleur

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les ovins

5. Intoxication des porcins

(Tableau 6)

5.1. Performances

5.1.1. Croissance

Des porcs (mâles et femelles en croissance) nourris avec des doses d'alcaloïdes d'ergot comprises entre 5,6 et 11,1 mg/kg d'aliment montrent une diminution de près de 17,6% de la prise alimentaire et une diminution du GMQ [Mainka et al., 2005].

5.2.2. Lactation

En agissant comme un agoniste de la dopamine, les alcaloïdes sont capables d'inhiber la sécrétion de prolactine par l'hypophyse et inhibent donc le développement mammaire en fin de gestation et retarde le début de la sécrétion lactée, ce qui provoque une agalactie lors de la parturition [The Merck ; Mainka et al., 2005]. Le mécanisme d'action est le même que celui décrit chez les herbivores.

5.3. Appareil digestif

A des doses élevées (7,3 g et 14,5 g/kg) un important œdème de la muqueuse stomacale, une entérite, une fibrose hépatique (2 à 25% du foie) étaient visibles chez les porcs [Mainka et al., 2005].

5.4. Composition des carcasses

Dans l'étude de Mainka et al. (2005), aucune trace d'alcaloïde n'a été détectée dans la viande et le gras de porcs nourris avec la dose la plus élevée d'alcaloïdes (10 g/kg d'aliment). Les prélèvements ont été effectués après une diète de 12 heures (conditions normales avant un abattage), ce qui laisse supposer que l'ergot ingéré a été métabolisé et/ou excrété dans les 12 heures puisque qu'aucun alcaloïde n'a été retrouvé dans le sérum, le foie ou la bile, qui sont impliqués dans le métabolisme et l'excrétion des alcaloïdes. Cette observation est en accord avec les résultats de Whittemore et al. (1976) qui n'ont pas non plus retrouvé d'alcaloïdes dans les muscles, le gras sous cutané et le foie de 2 porcs nourris avec des doses 6 fois plus élevées que dans l'étude de Mainka et al.

Système touché	Symptômes
Cutané	Gangrène des extrémités (oreilles et queue)
Comportement	Ataxie Abattement et comportements anormaux
Appareil Reproducteur	Porcelets faibles et petits Mortalité néonatale Avortements Agalactie Infertilité temporaire
Production	Diminution de la production laitière Diminution du gain de poids

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les porcins

6. Intoxication des chevaux

Les cas d'intoxication sont rares (Tableau 7).

6.1. Forme nerveuse

Il existe une forme nerveuse associée à la consommation de plantes contaminées par *C. paspali*. Les symptômes se manifestent par de l'hyperexcitabilité, de l'agressivité, des tremblements, de l'ataxie, une hypermétrie, une incoordination motrice, une démarche titubante et des chutes. Des convulsions peuvent apparaître. Une paralysie des membres pelviens est parfois décrite. Des spasmes musculaires et des oscillations de la tête ont aussi été observés. Une cécité peut apparaître et un ptyalisme est parfois décrit [Burfening, 1973 ; Osweiler, 2001].

6.2. Forme gangréneuse

La deuxième forme d'ergotisme se manifeste par une gangrène sèche des extrémités. Une boiterie peut être un signe précurseur. Un poil sec et une alopecie en plaque peuvent être associés. La gangrène est précédée d'un refroidissement et une insensibilité des extrémités (oreilles, crinière, queue). Lorsque la gangrène est présente, la peau devient nécrotique et un gonflement en région distale est observé. Une aggravation des signes est présente en période froide comme chez les bovins. Une hyperthermie est rarement observée contrairement aux bovins, mais une sudation importante est observée. L'étude menée par Bony et al. (2001) a permis de mettre en évidence l'apparition des signes cliniques (hypothermie au niveau des oreilles et du nez, hypersudation et prostration) pour des doses faibles d'ergovaline administrée par voie intraveineuse (15µg/kg).

6.3. Reproduction

Le principal trouble de la reproduction observé chez le cheval en cas d'intoxication à l'ergot est l'agalactie. Deux épisodes ont été décrits au Brésil [Riet-Correa et al., 1988 et Copetti et al., 2001]. Dans le cas le plus récent, un groupe de juments gravides avait consommé de l'avoine contaminé par *C. purpurea* à une dose de 0,22% en masse de grain présent. Le principal signe avait été une agalactie due à l'absence de préparation de la mamelle à la lactation. Il n'y avait pas eu d'avortement signalé mais les poulains nés étaient faibles et dépourvus du réflexe de succion. Les poulains sont donc morts en quelques heures [Afssa, 2008].

Des cas de mort embryonnaire, d'avortement, des dystocies faisant souvent suite à une prolongation de la gestation, des rétentions placentaires et des troubles du cycle chez la jument avec absence de signe de chaleur (Figure 25) sont aussi signalés.

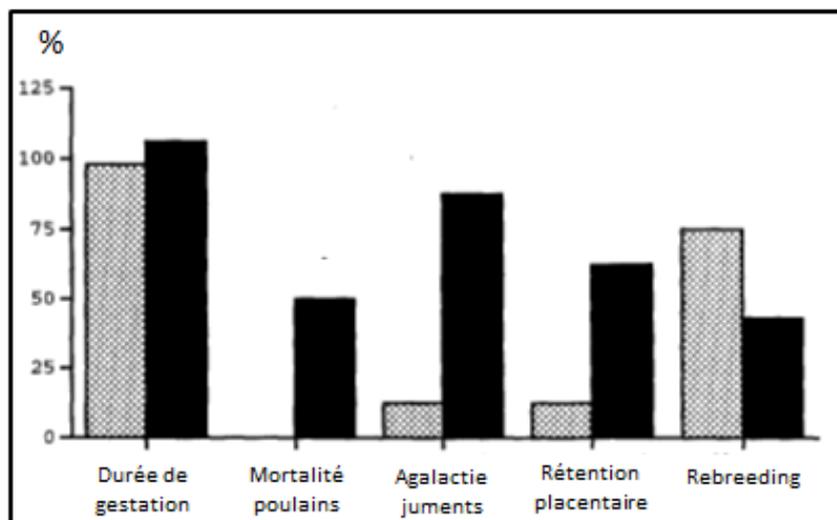


Figure 25 : Effets de l'intoxication par l'ergot sur quelques paramètres de la reproduction chez la jument (en noir : animaux ayant consommés de l'ergot ; en gris animaux n'ayant pas consommés d'ergot). D'après Cross, 1995

Les poulains nés de mères intoxiquées sont souvent faibles et immatures malgré une gestation pouvant être prolongée. Ils sont souvent longs et dégingandés avec un squelette proéminent et un faible développement musculaire, des sabots trop longs et des dents irrégulières [Cross, 1995 ; Hintz, 1988] (Figure 26).



Figure 26 : Poulain immature, long et dégingandé né d'une mère atteinte d'ergotisme (d'après Blodget, 2001)

6.4. Signes digestifs

Une douleur abdominale, de la diarrhée ainsi qu'une diminution de la prise alimentaire et du gain de poids sont des signes classiquement observés en cas d'ergotisme.

Système touché	Symptômes
Appareil Locomoteur	Gonflement des pieds Boiteries Gangrène des extrémités Hypermétrie Ataxie Paralysie membres postérieurs
Cutané	Alopécie en plaque Poils secs
Appareil Digestif	Diarrhée Dysorexie Ptyalisme
Comportement	Hyperexcitabilité Agressivité Démarche titubante Convulsions Spasmes musculaires Oscillations de la tête
Appareil Reproducteur	Agalactie Mortalité embryonnaire Avortement Dystocies

	Prolongation de la gestation Rétentions placentaires Troubles du cycle (jument) Poulains faibles et dégingandés
Production	Diminution du gain de poids
Autres	Hypersudation Cécité

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des symptômes de l'intoxication à l'ergot chez les chevaux

7. Intoxication des carnivores domestiques

Les carnivores domestiques peuvent aussi s'intoxiquer. Brossig (1993) rapporte le cas d'un chat qui, après avoir mâchonné des graminées a présenté un syndrome gangréneux au niveau de la queue et du nez. C'est l'autopsie qui a révélé la présence d'un sclérote de *C. purpurea* coincé entre les prémolaires.

8. Intoxication des oiseaux

8.1. Dose toxique

Les volailles semblent les animaux les moins sensibles aux effets des alcaloïdes de l'ergot. L'addition de 30 – 40 ppm de tartrate d'ergotamine à la ration alimentaire n'a entraîné aucun signe clinique. C'est à des doses beaucoup plus élevée (800 ppm d'alcaloïde à l'état pur) que le rapport aliment consommés/gain de poids a été modifié. Aucun effet toxique n'a été décrit sur le foie, le cerveau et les muscles, même aux plus hautes doses [Young et al., 1982].

8.2. Symptômes

8.2.1. Performances

A des doses supérieures ou égales à 81 ppm, le gain de poids ainsi que la consommation ont été significativement diminués. Mais le rapport aliment consommé/gain de poids n'a été modifié que pour des doses d'alcaloïdes très élevées (729 ppm). L'effet toxique des alcaloïdes de l'ergot de seigle n'est pas cumulatif. Après trois semaines d'âge, les oiseaux semblaient même plus tolérants aux alcaloïdes de l'ergot [Young et al., 1982].

8.2.2. Comportement

De manière très fréquente, on peut observer que les oiseaux semblent plus nerveux avec l'augmentation de la teneur en alcaloïdes dans la ration [Bragg et al., 1970].

8.2.3. Signes cutanés

A des doses 243 ppm, 60% des individus (poussins Leghorn mâles de 7 jours, nourris 10 jours avec du tartre d'ergotamine) ont développé une nécrose des doigts ; et à 729 ppm, tous les individus ont présenté de la nécrose des doigts et 63% de la nécrose de la peau (pas de mortalité) [Young et al., 1982]. Cet effet semble cumulatif, avec une incidence qui augmente avec le temps.

8.2.4. Appareil cardio-vasculaire

Chez les volailles, des études ont montré que les alcaloïdes de l'ergot avaient plutôt un effet hypertenseur et entraînaient une diminution du flux coronaire [Vanderbrook and Vos, 1940].

8.2.5. Effet de l'âge

Comme chez tous les animaux, les jeunes sont plus sensibles aux effets des alcaloïdes de l'ergot (taux de mortalité plus élevé). Le taux de mortalité ainsi que les effets toxiques diminuent considérablement lorsque l'ergot est consommé pour la première fois par un individu plus âgé et leur tolérance augmente avec l'âge [O'Neil and Rae, 1965].

9. Risques pour le consommateur

9.1. Seuils Réglementaires

En Europe, en alimentation humaine comme en alimentation animale, les mycotoxines de *C. purpurea* sont réglementées indirectement par une limite sur la proportion pondérale d'ergot : en alimentation humaine, la limite est de 0,5 g/kg* (500 ppm) de blé tendre et de blé dur (0,05%) et uniquement pour les lots destinés à l'intervention (règlement européen 824/2000 modifié) (intervention = exportation de céréales décidées par les autorités européennes avec aide financière permettant au lot d'être commercialisable sur le marché mondial à un cours moins cher que le cours du marché intérieur) ; en alimentation animale,

la directive européenne 2002/32 et l'arrêté français du 12 janvier 2001 limite à 1g/kg (0,1% soit 1000 ppm) d'aliment pour animaux « contenant des céréales non moulues », avec une recommandation supérieure à 100 mg/kg* (100 ppm) de céréales pour les animaux en gestation.

(* données mesurées pour des échantillons de grains ramenés à 12% d'humidité relative)

En Australie, face à l'importance croissante de l'ergot, le taux maximum autorisé est de 500 mg d'ergot /kg de grain. Il est de plus recommandé de ne pas alimenter des truies allaitantes avec du seigle ayant une teneur supérieure à 0,02% (200 ppm) en ergot.

9.2. Données analytiques

9.2.1. Méthodes d'analyse

Pour répondre aux normes réglementaires, c'est la quantité de sclérote qui est évaluée et non pas la quantité d'alcaloïde. Trois méthodes peuvent être utilisées [EFSA 2012] :

- une inspection visuelle
- le dosage de l'acide ricinoléique par une chromatographie en phase gazeuse (GC-FID). *Claviceps spp.* contiennent 30-40% d'acide gras dont environ 30% d'acide ricinoléique, qui est un acide habituellement absent des graines. L'acide ricinoléique est par conséquent un marqueur de la présence de sclérotés (il n'y a pas de corrélation entre la concentration d'acide ricinoléique et la quantité d'alcaloïde)
- Spectroscopie NIR (near infrared)

Les méthodes HPLC-FLD (Hight perfomance liquid chromatography – fluorescence detection) (Figure 27) et HPLC-MS/MS (Hight perfomance liquid chromatography – (tandem) mass spectrometry) sont les deux seules méthodes permettant l'identification et la quantification précise de la majorité des alcaloïdes de *Claviceps purpurea*. La détection par fluorescence permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de la NP-HPLC (normal phase hight perfomance liquid chromatography). Les deux méthodes ont des performances similaires. Ces méthodes permettent de détecter la présence de 12 alcaloïdes fréquemment retrouvés dans *C. purpurea* : ergocornine, ergocorninine, ergocristine, ergocristinine, α -ergocryptine, ergométrine, ergométrine, ergosine, ergosinine, ergotamine, ergotaminine et α – et β -ergocryptinine [EFSA 2012].

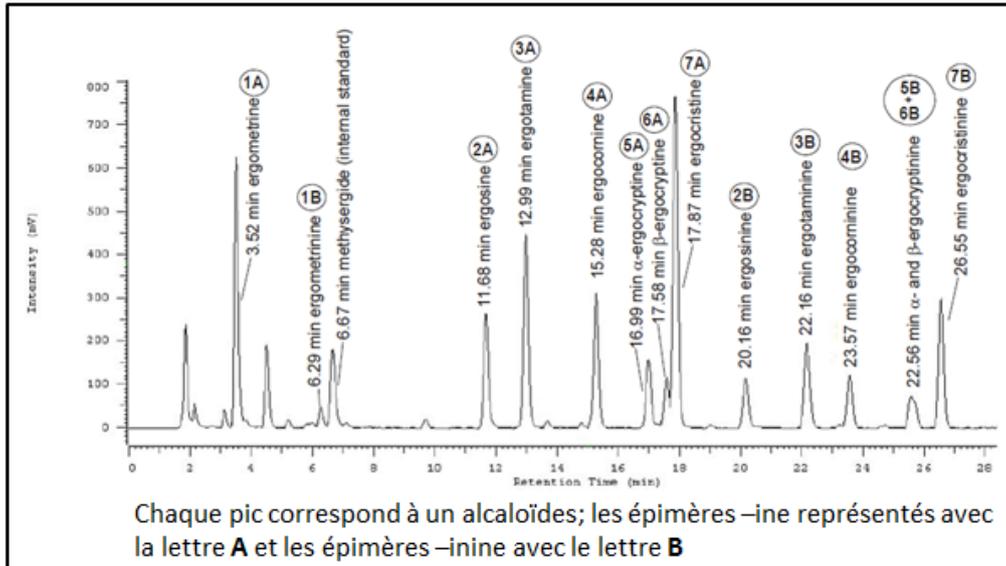


Figure 27 : Exemple de résultat d'analyse des principaux alcaloïdes extraits de *C. purpurea*, par la méthode HPLC-FLD. D'après (Franzmann et al., 2010)

9.2.2. Contamination des aliments

9.2.2.1. Produits à base de céréales

De nombreuses études sont menées pour analyser la quantité d'alcaloïdes de l'ergot dans les céréales (ou dans les produits à base de céréales) destinées à la consommation humaine (et animale). Une étude va être décrite ici pour donner une idée de la présence des alcaloïdes de l'ergot dans l'alimentation à destination de l'Homme.

En 2011, Di Mavungu et al. ont rapporté la présence d'alcaloïdes de l'ergot dans 182 échantillons de seigle et 127 échantillons de blé collectés dans 8 pays européens. La méthode HPLC-MS/MS a été utilisée pour doser les 12 principaux alcaloïdes. Dans les échantillons de seigle, la dose moyenne d'alcaloïdes trouvée a été de 94 µg/kg, avec une dose maximale à 1120 µg/kg (échantillon prélevé au Royaume-Unis). Environ 75% des échantillons contenaient moins de 100 µg/kg. Les échantillons prélevés en France contenaient entre 29 et 298 µg/kg d'ergot avec une moyenne à 164 µg/kg. C'est l'un des plus haut taux mesuré dans cette étude. Les échantillons de blé étaient moins souvent contaminés que ceux du seigle. La dose maximale mesurée a été de 605 µg/kg sur un échantillon de blé français. Dans cette même étude, 182 échantillons d'aliment ont été analysés (Belgique) pour détecter la quantité d'alcaloïdes. Parmi les échantillons, il y avait 40 aliments à base de seigle (pains et farines), 61 aliments à base de blé (pains, farines et son de blé) et 81 aliments à base de multiples céréales (pain, farines, flocons, croustillants et biscuits). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 8).

Céréales		Nombre d'échantillon (n)	Dose moyenne	Dose maximale
Seigle		40	20 µg/kg	95 µg/kg (pain)
Blé	Son de blé	18	174 µg/kg	533 µg/kg
	Pain et farine	43	9 µg/kg	71 µg/kg
Céréales multiples		81	8 µg/kg	58 µg/kg (farine)

Tableau 8 : Résultats de l'analyse de divers aliments à base de céréales (d'après Di Mavungu et al., 2011)

Selon l'EFSA, la contamination des produits céréaliers à base de blé pour l'alimentation humaine est généralisée en Europe : 86% des produits à base de blé sont contaminés mais généralement seulement par des traces d'alcaloïdes sans conséquences connues sur la santé des consommateurs.

La ré-émergence de l'ergot est également confirmée par l'enquête menée par FranceAgriMer sur l'ensemble du territoire français (Tableau 9), avec une progression très importante dans les cultures de blé dur et de triticales [Gloria, 2012].

Céréales	Années	Echantillons contenant <i>C. purpurea</i>
Blé tendre	2011	2%
	2012	7,4%
Blé dur	2011	0,8%
	2012	8%
Triticale	2011	2,6%
	2012	20%

Tableau 9 : Présence de *Claviceps purpurea* sur les parcelles de blé dur, de blé tendre et de triticales en France en 2011 et 2012 (D'après Gloria, 2012)

9.2.2.2. La viande

Peu d'informations sont disponibles aujourd'hui. Différentes études ont été menées chez le porc : Whittemore et al. (1976) n'ont détecté aucun résidu chez des porcs contaminés de manière naturelle ; Mainka et al. (2005) n'ont également trouvé aucun résidu dans les tissus de porc en croissance nourris avec des alcaloïdes de l'ergot (1 à 10 g d'ergot / kg d'aliment).

9.2.2.3. Le lait

Certaines études suggèrent un passage dans le lait [Duval, 1994] chez le porc. Chez les bovins, différentes études n'ont pas permis la mise en évidence de résidu dans le lait [Wolff et al., 1995 et Schumann et al., 2005].

9.3. Exposition actuelle de l'Homme à *C. purpurea*

9.3.1. Adultes

L'exposition alimentaire chronique dans la population adulte varie entre 0,007 et 0,08 µg/kg de poids corporel (pc) par jour pour les consommateurs moyens et de 0,014 et 0,19 µg/kg pc/j pour les gros consommateurs de céréales et de produits dérivés des céréales.

L'exposition aiguë dans la population adulte varie entre 0,02 et 0,23 µg/kg pc/j pour le consommateur moyen, et entre 0,06 et 0,73 µg/kg pc/j pour les gros consommateurs.

9.3.2. Jeunes

Pour le consommateur moyen, l'exposition chronique estimée chez les jeunes enfants varie entre 0,03 et 0,17 µg/kg pc/j, et entre 0,02 et 0,17 µg/kg pc/j pour les « autres enfants ». Pour les gros consommateurs, les valeurs d'expositions chroniques estimées chez les jeunes enfants varient entre 0,07 et 0,34 µg/kg pc/j, et les « autres enfants » entre 0,03 et 0,30 µg/kg pc/j.

Pour le consommateur moyen, les valeurs d'exposition aiguë estimées pour un enfant en bas âge se situaient entre 0,08 et 0,42 µg/kg pc/j, et entre 0,05 et 0,36 µg/kg pc/j pour les « autres enfants ». Pour les gros consommateurs, les valeurs d'exposition aiguë estimées chez les jeunes enfants se situaient entre 0,21 et 1,03 µg/kg pc/j, et les « autres enfants » entre 0,12 et 0,82 µg / kg pc par jour.

Les jeunes sont plus exposés que les adultes à *C. purpurea*, probablement à cause de l'apport alimentaire par kilogramme de poids corporel dans ce groupe.

9.4. Valeurs toxicologiques de référence

Les alcaloïdes de l'ergot ayant une toxicité aiguë et une toxicité chronique, le CONTAM Panel (The Panel on Contaminants in Food Chain), sur les recommandations de l'EFSA, a considéré approprié d'établir une DJA (dose journalière admissible) ainsi qu'une dose de référence aiguë (ARfD). Les connaissances sur les relations dose/effet chez l'Homme sont

principalement basées sur l'utilisation thérapeutique des sels d'ergotamine et d'ergométrine [EFSA 2012].

9.4.1. Etablissement de la BMDL 10

La BMD ou Benchmark dose est la dose produisant un effet non nul, correspondant à une modification du niveau de réponse par rapport à un groupe témoin. La plus souvent, ce n'est pas la Benchmark dose qui est utilisée mais la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95%. La BMDL₁₀ est définie comme la dose qui engendre une augmentation de 10% de l'incidence de la réponse observée dans le groupe exposé par rapport au témoin. La réponse observée est ici l'atrophie musculaire de la queue (dû à la vasoconstriction), observée chez des rats nourris 13 semaines avec de l'ergotamine [EFSA 2012].

$$\text{BMDL}_{10} = 0,33 \text{ mg/kg p.c./j}$$

9.4.2. Etablissement de l' ARfD

Pour établir l'ARfD, le CONTAM Panel propose un facteur 3 pour tenir compte du peu de donnée et un facteur d'incertitude de 100 [EFSA 2012].

$$\text{ARfD} = 1 \text{ } \mu\text{g/kg p.c.}$$

9.4.3. Etablissement de la DJA

La dose journalière admissible est la quantité de substance ingérer par l'Homme, par jour, au cours de sa vie, sans aucun risque appréciable pour sa santé. Le CONTAM Panel a établi la dose journalière admissible avec un facteur 600 [EFSA 2012].

$$\text{DJA} = 0,6 \text{ } \mu\text{g/kg PV /j}$$

9.5. Conclusion

Aujourd'hui, le risque pour l'Homme de développer un ergotisme suite à la consommation d'aliments contaminés (produits à base de céréales) est quasi nulle. En effet, l'exposition aigue est inférieure à l'ARfD et l'exposition chronique est inférieure à la DJA, et ceux, même pour les gros consommateurs. Les cas d'ergotisme que l'on peut observer à l'heure actuelle sont iatrogènes, suite au surdosage d'antimigraineux principalement.

PARTIE 4 :
ETUDE DE CAS CLINIQUE

Episode de dyspnée dans une exploitation laitière (1999)

D'après Brihoum et al., 1999

Deux vaches Holstein Pie-Noire de 3 ans et 8 ans ont été référées à la clinique de médecine interne des grands animaux (Université de Liège) en décembre pour troubles respiratoires chroniques.

Commémoratifs :

Les animaux provenaient d'une exploitation laitière de 40 vaches Holstein Pie-Noires avec un quota laitier de 230.000 litres par an.

Anamnèse :

Les troubles étaient apparus lorsque les vaches étaient en prairie au mois d'août, peu après une complémentation en triticales nouvellement récolté. La quasi-totalité du troupeau a été touché par les troubles à des degrés variables.

Au mois d'août, les vaches atteintes présentaient une dyspnée intense (sans toux ni jetage), associée à une importante chute de production laitière. Elles ont alors été traitées avec du lévamisole (L-Ripercol), sans amélioration clinique ; au contraire, les signes se sont aggravés après la rentrée à l'étable avec, en plus de la dyspnée, une hyperthermie à 41°C, un jetage muqueux bilatéral important, qui est devenu progressivement muco-purulent, et du ptyalisme. Certains individus ont aussi montré des anomalies du comportement : les vaches lapaient de l'eau à la manière d'un chien et laissaient fréquemment la queue dans l'auge quand elles se tenaient en décubitus sternal. Les signes cliniques étaient aggravés à chaque augmentation de la température de l'étable.

Devant l'impossibilité d'aboutir au diagnostic étiologique, le vétérinaire traitant a référé les deux vaches qui semblaient les plus atteintes à la clinique de médecine interne des grands animaux (Université de Liège).

Examen clinique d'admission :

A leur admission, les deux vaches présentaient un score corporel insuffisant de 2,5/5 et de 2/5. Leur appétit était bon mais leur production laitière était insuffisante (12 et 15 litres/jour) étant donnée leur stade de lactation (4 mois). Une tachypnée (62 et 72 mpm) était observée et associée à une dyspnée intense, principalement expiratoire. La toux était rare et un jetage muqueux bilatéral a été observé. La fréquence cardiaque était de 72 et 60 bpm. A leur arrivée, elles ne présentaient pas d'hyperthermie (38,4 et 38,5°C). La percussion de l'aire de projection pulmonaire a montré un élargissement bilatéral de cette aire et un son subtypanique suggérant un emphysème pulmonaire. Des sifflements étaient audibles à l'auscultation pulmonaire sur toute l'aire d'auscultation.

Une boiterie du membre pelvien gauche a été observée chez les deux vaches, associée à la présence d'un sillon entre le talon et la sole.

Hypothèses diagnostiques :

D'après W. David Wilson & Jeanne Lofstedt

Causes respiratoires	Causes non respiratoires
- Pneumonie à <i>H. somnus</i>	- Hyperthermie
- Laryngite nécrosante (<i>Fusobacterium necrophorum</i>)	- Douleur (abdominale, calculs urétraux, réticulopéritonite traumatique)
- Rhinotrachéite infectieuse bovine (BHV-1)	- Acidose (acidose lactique du rumen, toxémie de gestation)
- Pneumonie interstitielle atypique	- Déséquilibre électrolytique (hypocalcémie, hypomagnésémie)
- Oedème et emphysème pulmonaire aigu	- Choc hypovolémique, cardiaque ou septique
- Pneumonie par hypersensibilité à <i>micropolyspora faeni</i>	- Pertes hydroélectrolytiques (diarrhée aiguë, obstruction GI)
- Pneumonie bactérienne (<i>pasteurella hemolytica</i> , <i>pasteurella multocida</i>)	- Endotoxémie (Mammite coliforme, métrite, entérite, salmonellose, septicémie)
- Pneumonie bactérienne avec abcédation (<i>A. pyogenes</i>)	- Septicémie néonatale
- Pneumonie par aspiration / CE (notamment après hypocalcémie)	- Anémie (déficit ionique, hémoglobinurie du postpartum, hémolyse, anaplasmosse, épérythrozoonose)
- RSV (virus syncytial respiratoire)	- Maladie du muscle blanc (dégénérescence musculaire nutritionnelle)
	- Anaphylaxie, allergie
	- Intoxication

Tableau 10 : Diagnostic différentiel de la dyspnée chez les bovins [D'après W. David Wilson & Jeanne Lofstedt]

Examens complémentaires :

- Des échantillons de matières fécales ont été prélevés pour la recherche de larve de *Dictyocaulus viviparus* (méthode de Baermann). L'analyse s'est révélée négative chez les deux vaches
- Du sang a été prélevé sur tube EDTA pour réaliser un bilan hématologique. Une légère leucocytose due à une monocytose chez la vache 1 et à une neutrophilie chez la vache 2 (Figure 28)
- Une électrophorèse des protéines a été réalisée sur du sang prélevé dans un tube sec (Tableau 11)
- Les radiographies thoraciques de la vache 1 ont montré une radiodensité augmentée de façon diffuse, un pattern broncho-interstitiel augmenté, un aspect en « nid-d'abeilles » (emphysème) et un diaphragme aplati indiquant une augmentation du volume pulmonaire

- L'endoscopie réalisée sur la vache 2 n'a apporté aucun élément supplémentaire. De plus, la bactériologie réalisée sur le liquide issu du lavage trachéal s'est révélé non significatif

	Vache 1	Vache 2	Normes
Hématocrite (%)	26	27	24 – 42
Globules rouges (x10 ¹² /L)	5,52	5,76	5 – 9
Globules blancs(x10 ⁹ /L)	11,10	13,40	4 – 10
Lymphocytes (x10 ⁹ /L)	2,44	3,08	1,8 – 7,5
Monocytes (x10 ⁹ /L)	1,11	0,48	0,08 – 0,7
Neutrophiles (x10 ⁹ /L)	7,55	9,71	0,6 – 4,5
Eosinophiles (x10 ⁹ /L)	0,00	0,02	0,0 – 2,4
Basophiles (x10 ⁹ /L)	0,00	0,14	0,0 – 0,2
Thrombocytes (x10 ⁹ /L)	253	337	100 – 800
Protéines totales (g/L)	73	78	61 – 73
Albumine (g/L)	36,35	40,48	23 – 31
Alpha – globulines (g/L)	9,71	9,43	9,4 – 12,6
Bêta – globulines (g/L)	12,70	13,65	12,7 – 19,5
Gamma – globulines (g/L)	14,23	14,43	9,1 – 17,5

Tableau 11 : Hématologie et électrophorèse des protéines totales des deux vaches hospitalisées

Visite de l'exploitation :

La visite de l'exploitation a mis en évidence que seuls les animaux complémentés en triticales étaient atteints par les troubles respiratoires ; les génisses de remplacement et les vaches tariées n'avaient pas reçu de triticales et ne présentaient aucun symptômes (même conditions d'élevage que les vaches malades).

L'examen des grains de triticales a révélé la présence de sclérotés de *Claviceps purpurea*. Le taux de contamination a été déterminé à 1% sur base du poids (services agricoles luxembourgeois). La détermination du taux de contamination a été réalisée par séparation puis pesée des ergots et des grains sains à partir d'un échantillon de triticales contaminé.

Examens complémentaires secondaires :

- La recherche des alcaloïdes de l'ergot sur le sang de toutes les vaches s'est révélée négative
- La recherche des alcaloïdes dans le jus de rumen des vaches présentant des signes cliniques a révélé la présence en majorité d'ergotamine, mais aussi d'ergovine, d'ergocornine, d'ergocryptine et d'ergocristine
- L'analyse du triticales contaminé a révélé la présence des mêmes alcaloïdes

Conclusion :

Ergotisme dû à la consommation de triticales contaminé par *C. purpurea*

Evolution :

Les deux vaches ont montré une nette amélioration clinique au cours de leur hospitalisation : diminution de la tachypnée puis de la dyspnée sans mise en place de traitement. Une amélioration clinique des animaux restés à la ferme a été observée après le retrait du triticales contaminé, avec une disparition complète des signes au cours de la semaine qui suivait.

Episodes d'hyperthermie en élevage laitier au Brésil (1999-2000)

D'après Ilha et al.

Sont rapportés ici trois cas d'intoxication par *C. purpurea* chez des bovins laitiers au cours de l'été 1999-2000, dans 3 élevages brésiliens. Il s'agit de la première description d'intoxication à *C. purpurea* au Brésil. Les données cliniques et épidémiologiques ont été recueillies grâce aux vétérinaires locaux et à la visite de l'élevage 1 effectué.

- **Elevage 1 :**

Commémoratifs :

Elevage laitier composé de 40 vaches néerlandaises.

Anamnèse :

Soixante-dix pourcents du troupeau a été touché (28 individus). Les animaux sont tombés malades 15 à 20 jours après l'introduction d'un nouveau lot d'aliment. Cette nouvelle alimentation (fournies par une coopérative) correspond à 30% de l'alimentation totale. Elle était composée d'avoine, de seigle, de son, de maïs et de soja (9 kg d'aliment/jour/animal).

Examen clinique :

Hyper salivation, respiration haletante à bouche ouverte et tachypnée (Figure 28). Dans certains cas, la langue est maintenue hors de la cavité buccale et le cou est tendu. Les signes cliniques étaient plus prononcés les jours les plus chauds et aux heures de la journée où la température est la plus élevée. Les animaux atteints restaient à l'ombre ou dans l'eau. Une hyperthermie supérieure à 40°C était présente. Les animaux présentaient un poil long, rugueux et terne. Certains individus présentaient une boiterie et une mobilité limitée. Une diminution de 20 à 30 % de l'ingestion était observée. Une chute de production laitière était observée chez certains individus (allant de 40 à 50% voire 95%).



Figure 28 : photo d'une vache présentant une respiration à bouche ouverte

Examens complémentaires :

- Autopsie d'un bœuf malade euthanasié : emphysème pulmonaire plus prononcé en région dorsale des lobes diaphragmatiques. Histologie : hypertrophie modérée des muscles lisses des bronchioles et des perturbations alvéolaires formant des cloisons.
- Analyse complète de sang sur tube EDTA (3 individus)
- Virologie BRSV (écouvillon nasal sur 3 individus): négatif
- Analyse d'échantillons d'aliment pour vérifier la présence de *C. purpurea* (Figure 29)



Figure 29 : Présence de sclérotés de *C. purpurea* dans un échantillon d'aliment collecté à la ferme

Evolution :

La récupération des animaux s'est faite dans les 2 mois qui ont suivi le retrait de l'aliment contaminé. La production laitière est revenue à la normale. Cependant, pendant plusieurs mois, quelques vaches ont présenté des troubles de la reproduction (anœstrus, œstrus silencieux, infertilité,...)

- **Elevage 2 :**

Commémoratifs :

Elevage laitier composé de 14 vaches.

Anamnèse :

42,3 % du troupeau (soit 6 individus) malades, 2 mois après l'introduction d'un nouveau lot d'aliment. L'aliment avait été fabriqué par l'éleveur et se composait de maïs, de soja, de triticales et de son de blé contaminé par du Ray-Grass (2 à 6 kg d'aliment/jour/animal), le reste de l'alimentation étant à base de maïs, de mil et de sorgho.

Examen clinique :

Les signes cliniques étaient similaires à ceux observés dans le premier élevage. Une augmentation de la consommation d'eau a été observée. Aucun signe locomoteur n'a été

observé. La diminution de l'ingestion était de 10 à 20 % et la production laitière avait diminuée de 30 à 40%

Examen complémentaire :

- Analyse d'échantillons d'aliments pour vérifier la présence de *C. purpurea*

Evolution :

Le rétablissement complet des animaux s'est fait en environ 70 jours. Cependant, 4 animaux ont conservé des troubles de la reproduction.

- **Elevage 3 :**

Commémoratifs :

Elevage laitier composé de 12 vaches.

Anamnèse :

Vingt-cinq pourcents du troupeau (soit 3 individus) malades. La nouvelle ration donnée au troupeau (issue d'une coopérative) était composée de : seigle, avoine, son de maïs, soja (6kg d'aliment/jour/animal). Les premiers signes cliniques ont été observés 3 mois après l'introduction de cet aliment. Le reste de la ration était composée d'ensilage de maïs et de mil ainsi que de sorgho.

Examen clinique :

Les signes cliniques étaient similaires à ceux observés dans les deux autres élevages. Des boiteries ont été observées ainsi qu'une augmentation de la prise de boisson. L'ingestion était diminuée de 10 à 20% et la production laitière de 30 à 40%.

Examen complémentaire :

- Analyse d'échantillons d'aliments pour vérifier la présence de *C. purpurea*

Evolution :

Le rétablissement complet des animaux s'est produit en 60 jours environ après le retrait de la ration. Des troubles de la reproduction ont persistés.

Episode de gangrène sèche dans un troupeau de bovins en Afrique de Sud

D' après Schneider et al., 1996

Commémoratifs :

Elevage de soixante-dix bœufs de 1 an. Ferme située au sud du Cap (Ferme A).

Anamnèse :

A leur achat, ils ont reçu une injection d'Imidocarbe et ont été placés sur des pâtures où poussent de l'avoine, du ray-grass annuel et des medicago spp. Après 10 jours, 4 bœufs ont présenté de la léthargie et de l'hyperthermie. Une anaplasmosse a été diagnostiquée. Un traitement antibiotique (oxytétracycline) et de l'acide thioctique ont été administrés 3 jours et les animaux ont été placés en stabulation et nourris avec du foin de luzerne et un aliment pour veau (fabriqué par une ferme B).

Deux de ces animaux sont morts. Douze jours après, les 2 survivants ont été mis dans un paddock où ils pouvaient brouter principalement du ray-grass annuel, du *Pennisetum clandestinum* et *Trifolium* spp.

Examen clinique :

Après 10 jours en paddock, des signes de boiterie et une légère diarrhée sont apparus. Un traitement de 7 jours d'oxytétracycline a été mis en place. A ce moment-là, des signes de nécrose gangréneuse ont été notées par les éleveurs.

A cette même période, 6 veaux (sur 30 veaux âgés de 2-3 mois) de la ferme B ont également développé des signes de gangrène des extrémités (figure 30) et une légère diarrhée. Quatre veaux sont morts. Les 2 veaux survivants et les 2 bœufs de l'élevage A ont été amenés au laboratoire vétérinaire régional.



Figure 30 : Gangrène de l'extrémité du membre pelvien droit chez un veau de l'élevage B

Les veaux de la ferme B étaient nourris avec du lait de vache distribué 2 fois par jour et un mélange pour veau constitué de blé, d'orge, de maïs, de mélasse et d'un mélange

protéique et minéral (quantité de chaque constituant inconnue). C'est ce même mélange pour veaux qui a été donné aux 2 bœufs. De la paille de blé et d'orge était disponible *ad libitum* et les veaux pouvaient paître aux paddocks adjacents.

Examens complémentaires :

- Biochimie (phosphore, Magnésium, Bilirubine totale, urée, albumine, protéines, hématocrite) : tous les paramètres dans les valeurs usuelles
- Autopsie : mauvais état général et lésions de gangrène
- Dosage du cuivre, du fer, du zinc, du manganèse et du molybdène (dans le foie) : négatif
- Histologie du foie, du cerveau, de la rate, d'un rein, des intestins : pas de résultats significatifs
- Frottis sanguins pour rechercher des protozoaires : négatif
- Examen des pâtures : pas de sclérote trouvé
- Aliment veaux non analysé

Conclusion :

Suspicion d'intoxication à l'ergot sur la base de la clinique et des commémoratifs mais non confirmée par les examens complémentaires.

Syndrome d'hyperthermie dans un élevage laitier en Afrique du Sud

D'après Schneider et al., 1996

Commémoratifs :

Exploitation laitière d'environ 240 vaches frisées. Les vaches sont réparties en groupe de 40 individus qui pâturent toute l'année.

Anamnèse :

A la fin de l'été et automne 1988, 1990 et 1993, des vaches ont présenté des signes d'hyperthermie et une baisse de la production chez environ 50% du cheptel.

L'alimentation est constituée d'une ration pour vache laitière achetée dans le commerce et complétée avec du foin de luzerne et d'avoine, produit sur la ferme et contenant 5 à 70% de ray-grass annuel.

Examen clinique :

Les individus touchés présentaient une polypnée et une dyspnée, de l'hyperthermie (jusqu'à 40,5°C). La respiration à bouche ouverte était associée à une hyper salivation. Une diminution du score corporel des animaux malades a été observée. Les vaches cherchaient l'ombre et se couchaient de préférence dans les zones humides. Une polydipsie est également observée. Certaines vaches buvaient en mettant leurs membres antérieurs dans les abreuvoirs. Avec le temps, les vaches ont développé un poil plus long et dur qu'à la normale. Dans certains cas, la production laitière a chuté jusqu'à 50%. La production laitière moyenne de l'élevage a chuté de 20%.

Les signes cliniques étaient plus marqués pendant la saison chaude et étaient considérablement aggravés lors d'un exercice physique. La plupart des vaches ne présentaient pas de signes cliniques par temps froid mais ils réapparaissaient dès l'augmentation des températures.

Examens complémentaires :

- Biochimie classique (en février 88, mai 90 et juin 90) : pas d'anomalie
- Analyse foie : pas d'anomalie
- Autopsie (1 vache euthanasiée en février 88 et 4 vaches malades chroniques abattues à l'abattoir en août et avril 90), examen des poumons, du cœur, du foie, des reins, de la rate :
 - o Cœur : myocardite interstitielle multifocale, infiltration locale de leucocytes, surtout des lymphocytes et des macrophages mais aussi des neutrophiles. Sclérose de la musculature des artères dans le cœur

- Poumons : pneumonie interstitielle, infiltrat de neutrophiles et/ou d'éosinophiles associé à des leucocytes réactionnels. Fibrose modérée, hyperplasie des pneumocytes de type 2 et hyperplasie de la musculature lisse des bronchioles. Atélectasie focale alternant avec de l'emphysème interstitiel
- Toxicologie : pas d'aflatoxines, pas de métaux lourds
- Dosage du gossypol dans le coton : entre 0,001% et 0,0007%
- Bactériologie et virologie sur poumon : négatifs
- Echantillon d'aliment en juin 90 et analyse du foin contaminé par le ray-grass en novembre 93 : ergot en faible quantité

Conclusion :

Les signes cliniques étaient caractéristiques de l'hyperthermie induite par l'ergot de seigle. Mais ce syndrome n'avait jamais été décrit auparavant en Afrique du Sud et n'a donc pas été exploré par les vétérinaires à l'époque.

CONCLUSION

Claviceps purpurea est un champignon parasite connu depuis déjà bien longtemps. On peut remarquer ces dernières années l'apparition sporadique de ce parasite sur les cultures céréalières et fourragères ; on parle « d'année à ergot » où toutes les conditions favorables au développement de l'ergot (hiver froid et humide) sont réunies. La ré-émergence de l'ergot, bien que limitée, est belle et bien une réalité. Certaines cultures comme le blé dur et le triticale sont plus fortement contaminées que les autres ces dernières années. Cependant, cette ré-émergence ne doit pas être une source d'inquiétude. La vigilance est de rigueur afin d'identifier les facteurs à l'origine de cette ré-émergence afin de maîtriser au mieux le risque. La ré-émergence est un phénomène multifactoriel faisant intervenir des facteurs climatiques et des pratiques culturales. Afin de maîtriser l'ergot, la modification des pratiques culturales est aujourd'hui le moyen de lutte le plus efficace. La fauche, l'utilisation d'herbicide, le choix de cultivars résistant, la rotation des cultures, le labour, etc. sont autant de mesures faciles à mettre en place et qui garantissent une diminution de l'incidence de l'ergot dans les parcelles.

Le risque pour le consommateur est aujourd'hui quasiment inexistant grâce au contrôle des denrées alimentaires à base de céréales : les alcaloïdes retrouvés sont le plus souvent à l'état de trace sans conséquence connue pour l'Homme. L'exposition actuelle de l'Homme est aujourd'hui très inférieure à la DJA et à l'ARfD.

Pour l'animal, des cas d'intoxication sont encore rapportés à l'heure actuelle. Ces intoxications ont le plus souvent lieu chez des animaux qui pâturent ou lors d'ingestion de fourrages ou d'aliments fabriqués à la ferme ; dans ces conditions, les aliments ne peuvent pas être contrôlés ce qui permet d'expliquer la persistance des intoxications.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Aellig WH, Nesch E** (1977) - Comparative pharmacokinetic investigations with tritium-labeled ergot alkaloids after oral and intravenous administration in man- International Journal of Clinical Pharmacology, 15(3), 106-112
2. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments** (2008) – Appui Scientifique et Technique de l’AFSSA relatif à la contamination des céréales destinées à l’alimentation humaine par de l’ergot – Saisies n°2008-SA-0047
3. **Al-Tamimi and al.** (2003) – Thermoregulatory Response of Dairy Cows Fed Ergotized Barley during Summer Heat Stress – Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 15 :355
4. **Alderman, S. C.** (1993) – Aerobiology of *Claviceps purpurea* in Kentucky bluegrass – Plant Dis. , 77:1045-1049
5. **Alderman, Baker** (2003) – Evaluation of resistance to ergot, caused by *Claviceps purpurea*, in Kentucky bluegrass, based on incidence and severity estimates – Plant Dis., 87:1043-1047
6. **Arvalis - Institut du Végétal** (2012) – 2013 : année marquée par l’ergot
7. **Ayarragaray** (2014) – Ergotism: A Change of Perspective – Ann. Vasc. Surg. 28:265-268
8. **Bacon CW, Lyons P.** (2005) – Ecological Fitness Factors for Fungi within the Balansieae and Clavicipiteae
9. **Blodgett DJ** (2001) – Fescue toxicosis – Vet. Clin. North Am. Equine Pract., **17**, 567-577
10. **Bony S., Durix A, Leblond A., Jaussaud P.** (2001) – Toxicokinetics of ergovaline in the horse after an intravenous administration – Vet. Res., **32**, 509-513
11. **Bragg DB, Salem HA, Delvin TJ** (1970) – Effect of dietary *Triticale* ergot on the performance and survival of broiler chicks – Can. J. Anim. Sci., **50**: 259-264
12. **Bretag TW.** (1985) - Control of ergot by a selective herbicide and stubble burning - Transactions of the British Mycological Society, 85(2):341-343
13. **Bretag, TW, Merriman PR** (1981) - Effect of burial on survival of sclerotia and production of stromata by *Claviceps pupurea* - Transactions of the British Mycological Society, 77(3):658-660
14. **Brihoum M, Desmecht D, Bony S, Rollin F.** (2003) – L’intoxication à l’ergot chez les bovins – Ann. Méd. Vét. , **147**, 97-101
15. **Brihoum M, Desmecht D, Bony S, Rollin F.** (2003) – Episode de dyspnée consécutive à une intoxication par l’ergot dans une exploitation laitière – Ann. Méd. Vét., **147**, 353-358
16. **Browning R Jr, Gissendanner SJ, Wakefield T Jr.** (2000) – Ergotamine alters plasma concentrations of glucagon, insulin, cortisol, and triiodothyronine in cows – Journal of Animal Science, 78:690-698
17. **Bruneton Jean** (2009) – Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales –4ème édition
18. **Burfening PJ.** (1973) – Ergotism – JAVMA, **163**, 1288-1290
19. **Bürk G, Höbel W, Richt A.** (2006) – Ergot alkaloids in cereal products, Results from the Bavarian Health and Food Safety Authority – Mol. Nutr. Food Res. 50, 437-442
20. **Chenette PE, Siegel MS, Vermesh M, Kletzky AO.** (1991) – Effect of bromocriptine on sperm function *in vitro* and *in vivo* – Obstet.Gynecol, 77:935-938

21. **Corbaz Roger** – Principes de phytopathologie et de lutte contre les maladies des plantes
22. **Craig Merhoff G, Porter JM.** (1974) – Ergot intoxication: Historical Review and Description of Unusual Clinical Manifestations – Ann. Surg., Vol. 180, N° 5, November 1974
23. **Cross DL, Redmond LM, Strickeland JR** (1995) – Equine Fescue Toxicosis : Signs and Solution – J. Anim. Sci., **73**, 899-908
24. **Dabkevicius Z, Semaskiene R** (2002) - Control of ergot (*Claviceps purpurea* (FR.) Tul.) ascocarpus formation under the impact of chemical and biological seed dressing - Plant Protection Science. Proceedings of the 6th Conference of EFPP. Taborsky V. *et al.*
25. **Dänicke S, Diers S.** (2012) – Effects of ergot alkaloids on liver function of piglets can be detected by the [¹³C] methacetin breath test irrespective of oral or intramuscular route of tracer administration, Isotopes in Environmental and Health Studies, 48:4, 558-572
26. **Délos M, Regnault Roger C, Jourdier P** (2014) – Les mycotoxines dans les récoltes de céréales, quelle gestion en 2013? Qu'attendre des biotechnologies contre ces fléaux ? – Académie d'Agriculture de France. Groupe de réflexion « Plantes Génétiquement Modifiées », 12 janvier 2014
27. **Di Mavungu JD, Larionova DA, Malysheva SV, Van Peteghem C, De Saeger S.** (2011) – Survey on ergot alkaloids in cereals intended for humans consumption and animal feeding – Scientific report submitted to EFSA
28. **Dinnusson, W. E., C. N. Hauge, and R. D. Knutson** (1971) - Ergot in rations for fattening cattle. N. Dak. Farm Res., 29:20-22.
29. **Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt de Haute-Normandie** (2009) - Contamination des céréales par l'Ergot – Communiqué 27 juillet 2009
30. **Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt d'Auvergne** (2009) – Rapport d'activité 2009, p.16
31. **European Food Safety Authority** (2012) – Scientific opinion on Ergot alkaloids in food and feed – EFSA Journal; 10(7):2798
32. **Fajardo JE, Dexter JE, Rosco MM, Nowicki TW** (1995) – Retention of ergot alkaloids in wheat during processing – Cereal Chem. 72(3):291-298
33. **Filipov NM, Thompson FN, Tsunoda M, Sharma RP** (1999) - Region-specific decrease of dopamine and its metabolites in brains of mice given ergotamine - Journal of Toxicology and Environment Health, 56, 47-58.
34. **Gallagher GR, Senger PL.** (1989) – Effect of phenylephrine, ergovine, oxytocin and norepinephrine as an extender ingredient on viability of bovine spermatozoa – J. Anim. Sci., 67:1573-1576
35. **Gilles KH, Sibbitt LD, Kiesling RL** (1972) - Ergot: A Recurring Problem of Grasses and Small Grains - Farm Research, 30: (5)12
36. **Gloria C.** – L'ergot en expansion en France – [en ligne] (11/12/2012) Adresse URL : <http://www.reussir-grandes-cultures.com/actualites/l-ergot-en-expansion-en-france&fldSearch=elevage:IKPB541B.html> . Consulté le 29/05/2014

37. **Goldfrank L** (2002) - Toxicologic Emergencies - 7 edition, pp. 682-683
38. **Gregory RS, Webb PJ, Hampson PR** (1985) - Selection for resistance to ergot in triticale. Genetics and Breeding of Triticale –pp. 551-558.
39. **Gorini R** (2006) – L'affaire du pain maudit : empoisonnement dû à l'ergot ? –Antropo, 11, 33-35
40. **Greatorex JC, Mantle PG.** (1974) – Effect of rye ergot on the pregnant sheep – J. Reprod. Fert. 37, 33-41
41. **Griffith RW, Grauwiler J, Hodel C, Leist KH, Matter B** (1978) – Ergot – Toxicology consideration. In Heffter-Heubner's Handbook of experimental pharmacology –805-851
42. **Guerre P, Bailly JD, Benard G, Burgat V.** (2000) - Excrétion lactée des mycotoxines: quels risques pour le consommateur?- Revue Méd. Vét. 151, 1, 7-22
43. **Hadley G.** (1968) – Development of stromata in *Claviceps purpurea* – Trans. Br. Mycol. Soc., 51, 763-769
44. **Handeland K, Vikoren T.** (2005) – Presumptive Gangrenous Ergotism in Free-Living Moose and a Roe Deer – Journal of Wildlife Diseases, 41(3), pp. 636-642
45. **Harper FR, Seaman WL.** (1980a) - Ergot of rye in Alberta: estimation of yield and grade losses - Canadian Journal of Plant Pathology, 2:222-226
46. **Harper FR, Seaman WL.** (1980b) - Ergot of rye in Alberta: distribution and severity 1972-1976 - Canadian Journal of Plant Pathology, , 2:227-231
47. **Hill NS, Thompson FN, Stuedemann JA, Rottinghaus GW, Ju HJ, Dawe DL, Hiatt EE** (2001) - Ergot alkaloid transport across ruminant gastric tissues. Journal of Animal Science, 79:542-549
48. **Hintz HF** (1988) – Ergotism – Euine Pract., 10, n°5, 6-7
49. **Hughes HE, Goldstein DA.** (1988) – Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers, and caffeine – Journal of Medical Genetics, 25, 396-399
50. **Ilha M, Riet-Correa F, Barros C** (2001) – Síndrome distérmica (hipertermia) em bovinos associada à intoxicação por *Claviceps purpurea* _ Pesq. Vet. Bras. 21(2):81-56 abr./jun. 2001
51. **Inge Vogt Engeland and al.** (1998) – Effect of fungal alkaloids on the development of pregnancy and endocrine foetal-placental function in the goat – Animal Reproduction Science
52. **Jacobson DR, Miller WM, Seath DM, Yates SG, Tookey HL, Wolff IA** (1963) - Nature of fescue toxicity and progress toward identification of the toxic entity - Journal of Dairy Science, 46: 416-422
53. **Jacquin D, Délos M, Reboud X.** (2010) – L'ergot dépasse le seigle, cet ancien compagnon de l'homme ressort les griffes – Phytoma, la défense des végétaux, n°633, avril 2010
54. **Jacquin D, Digalou L, Noroy C, Reboud X.** (2010) – Modélisation de *Claviceps purpurea* : Mise en phase avec les graminées et facteurs de risque – AFPP, 21^{ème} Conférence de Columa, Journées internationales sur la lutte contre les mauvaises herbes, décembre 2010
55. **Jestoi M.** (2008) – Emerging Fusarium- Mycotoxins Fusaproliferin, Beauvericin, Enniatins, and Moniliformin – A Review, Critical Reviews in Food Science and Nutrition 48:1, 21-49

56. **Jones KL, McCleary CR, King SS, Pas, Apgar GA, Griswold KE** (2004) – Case Study: Consumption of Toxic Fescue Impairs Bull Reproductive Parameters – The professional Animal Scientist 20:437-442
57. **Klotz JL, Bush LP, Smith DL, Schafer WD, Smith LL, Arrington BC, Strickland JR** (2007) - Ergovaline-induced vasoconstriction in an isolated bovine lateral saphenous vein bioassay - Journal of Animal Science, 85: 2330-2336
58. **Klotz JL, Kirch BH, Aiken GE, Bush LP, Strickland JR** (2010) - Contractile response of fescue-naïve bovine lateral saphenous veins to increasing concentrations of tall fescue alkaloids - Journal of Animal Science, 88: 408-415
59. **Krska R, Crews C.** (2008) – Significance, chemistry and determination of ergot alkaloids : A review, Food Additives and Contaminants –Part A, 25:6, 722-731
60. **Krupinski V, Robbers J, Floss H** (1976) – Physiologische Studie of ergot : Induction of Alkaloid Synthesis by Tryptophan at the enzymatic Level - Journal of Bacteriology, Jan. 1976 p. 158-165
61. **Landes E.** (1996) - Mutterkorn in Futtermitteln für Rinder - Übersichten Tierernährung, 24:92-101.
62. **Lev-Yadun S, Halpern M.** (2007) – Ergot (*Claviceps purpurea*) – An aposematic fungus – Symbiosis 43, 105-108
63. **Loken T.** (1984) – Ergot meadow grass in Norway – chemical composition and toxicological effects in sheep – Nord. Vet. Med. 1984 Jul-Aug; 36(7-8):259-65
64. **Loo YH, Lewis RW.** (1955) – Alkaloid Formation in Ergot Sclerotia – Sciences, New Series, Vol.121, n°3141 (Mar. 11, 1955), pp. 367-368
65. **Looper ML, Rorie RW, Person CN, Lester TD, Hallford DM, Aiken GE, Roberts CA, Rottinghaus GE, Rosenkrans CF.** (2009) - Influence of toxic endophyte-infected fescue on sperm characteristics and endocrine factors of yearling Brahman-influenced bulls – J. Anim. Sci., 87:1184-1191
66. **Lopez et al.** (1997) - Ergotism and photosensitization in Swine Produced by the Combined Ingestion of *Claviceps purpurea* Sclerotia and *Ammi Majus* Seeds – Journal of Veterinary Diagnostic Investigation
67. **Mainka S, Dänicke S, Böhme H, Wolff J, Matthes S, Flachowsky G.** (2005) – Comparative studies on the effects of ergot contaminated feed on performance and health of piglets and chickens, Archives of Animal Nutrition, 59:2, 81-98
68. **Mainka S, Dänicke S, Böhme H, Ueberschär KH, Polten S, Hüther L.** (2005) – The influence of ergot-contaminated feed on growth and slaughtering performance, nutrient digestibility and carry-over of ergot alkaloids in growing-finishing pigs, Archives of Animal Nutrition, 59:6, 377-395
69. **Maumené C, Piraux F, Leclère A, Orlando B.** (2012) – Etude du gradient de dispersion par le vent des ascospores de *Claviceps purpurea* dans les conditions du champs - AFPP, 10^{ème} conférence sur les maladies des plantes, décembre 2012

70. **Mikaliunaite R, Dabkevicius Z.** (2009) – The spread of ergot (*Claviceps purpurea*) on *Poaceae* plants and incidence on cereals in Lithuania – *Zemdirbyste-Agriculture*, vol.96, No. 4, p.246-259
71. **Monas L, Robin N, Maumené C.** (2012) - Effets des différents traitements des semences fongicides sur la germination en conditions contrôlées de sclérotés de *Claviceps purpurea* – AFPP, 10^{ème} conférence sur les maladies des plantes, décembre 2012
72. **Moubarak AS, Wang H, Johnson ZB, Rosenkrans CF.** (2002) – Interaction of ergotamine with liver Cytochrome P450 3A in rats – *Agricultural Sciences*, Vol.3, n°6, 795-798
73. **Moubarak AS, Rosenkrans CF end Johnson ZB .** (1996) - The involvement of Cytochrome P450 in Ergot Alkaloid Metabolism
74. **Mower R, Snyder W, Hancock J** (1975) – Biological controle of ergot by fusarium – *Phytopathology* 65:5-10
75. **O’Neil JB, Rae WJ** (1965) – Ergot tolerance in chicks and hens – *Poult. Sci.*, **44**:1404
76. **Ondrej M, Cagas B, Ondrackova E.** (2010) – Effect of the Mycoflora of Ergot (*Claviceps purpurea*) Sclerotia on their Viability – *Plant Protect. Sci.*, Vol.46 ,n°2:66-71
77. **Osweiler GD** (2001) – Mycotoxins – *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, **17**, 547-566
78. **Psner ES, Hibbs AN** (1997) – Wheat flour milling, 1st ed – American association of Cereal Chemists
79. **Rebek, Tai and Shue** (1984) – Synthesis of ergot Alkaloids from Tryptophan – *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 1813-1819
80. **Repussard C, Zbib N, Tardieu D, Guerre P.** (2013) – Les champignons endophytes du genre *Neotyphodium* et leur toxines : Généralités et problématique française – *Revue Méd. Vét.*, **164**, 12, 583-606.
81. **Ross AD, Bryden WL, Bakau W, Burgess LW** (1989) – Induction of heat stress in beef cattle by feeding the ergots of *Claviceps purpurea* – *Aust Vet J*, 66:249
82. **Rothacker D, Frauenstein K, Oertel K.** (1988) – Studies on the occurrence of ergot, *Claviceps purpurea* in winter rye multiplication crops – *Nachrichtenblatt für den Pflanzenschutz in der DDR*, 42, 11:220-222
83. **Saskatchewan Ministry of Agriculture** (2009) – Ergot of cereals and grasses – January 2009
84. **Schardl C, Panaccione D, Tudzynski** – Ergot Alkaloids – *Biology and Molecular Biology* – Chap. 2
85. **Schmidt E and Fanchamps A** (1974) – Effect of Caffeine on Intestinal absorption of ergotamine in Man – *Europ. J. clin. Pharmacol.* 7,213-216
86. **Schneider D.J., Miles C.O., Garthwaite I., Vanhalderen A., Wessels J.C., Lategan H.J.** (1996) - First report of field outbreaks of ergot-alkaloid toxicity in South Africa - *Onderstepoort J. Vet. Res.*, **63**, 97- 108
87. **Schuenemann GM, Edwards JL, Davis MD, Blackmon HE, Scenna FN, Rohrbach NR, Saxton AM, Adair HS, Hopkins FM, Waller JC, Schrick FN** (2005a) – Effects of administration of ergotamine tartrate on fertility of yearling beef bulls – *Theriogenology*, 63: 1407-1418

88. **Schuenemann GM, Edwards JL, Hopkins FM, Rohrbach NR, Adair HS, Scenna FN, Waller JC, Olivier JW, Saxton AM, Schrick FN (2005b)** – Fertility aspect in yearling beef bulls grazing endophyte-infected tall fescue pastures – *Reprod. Fertil. Dev.*, 17: 479-486
89. **Schultz CL, Lodge-Ivey SL, Bush LP, Craig AM, Strickland JR (2006)** - Effects of initial and subacute exposure to an endophyte-infected tall fescue seed diet on faecal and urine concentrations of ergovaline and lysergic acid in mature geldings - *New Zealand Veterinary Journal*, 54: 178-184
90. **Schuman B. (2007)**– Effects of ergot on health and performance of ruminants and carry-over of the ergot alkaloids into edible tissue – Thèse vétérinaire (Hannover)
91. **Schumann B, Lebzien P, Ueberschar KG, Danicke S (2009)** – Effets of the level of feed intake and ergot contaminated concentrate on ergot alkaloid metabolism and carry over into milk – *Mol. Nutr. Food Res.*, Jul 2009; 53(7):931-8
92. **Schuman B, Dänicke S, Meyer U, Ueberschär KH, Breves G. (2007)** – Effects of different levels of ergot in concentrates on the growing and slaughtering performance of bulls and carry-over into edible tissue, *Archives of Animals Nutrition*, 61:5, 357-370
93. **Shephard GS. (2008)** – Impact of mycotoxins on human health in developing countries, *Food Additives and Contaminants: Part A*, 25:2, 146-151
94. **Skarland AS, Thomas OO (1972)** – Effect of ergot on performance of beef heifer – *Proc West Sect Am Soc Anim Sci*, 23:426-431
95. **Speijers GJA, Krajnc-Franken MAM, van Leeuwen FXR, SDanse LHJC, Loeber JG, Elvers LH, Hoejenbos-Spithout HHM, janssen GB (1992)** – Subacute toxicity experiment with rat fed diet containing ergotamine tartrate – Report n°618312001. National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands
96. **Strickland JR, Brown KR, Aiken GE, Klotz JL, Flythe MD. (1996)** – Ergot alkaloids: Toxicokinetics and vascular effects
97. **Strickland JR, Looper ML, Matthews JC, Rosenkrans CF. (2011)** - St. Anthony's Fire in livestock : Causes, mechanisms and potential solutions – *J ANIM SCI*, 89:1603-1626
98. **Stuedemann JA, Hill NS, Thompson FN, Fayrer-Hosken RA, Hay WP, DAwe DL, Seman DH, Martin SA. (1998)** – Urinary and biliary excretion of ergot alkaloids from steers that grazed endophyte-infected tall fescue – *Journal of Animal Science*, 76:2146-2154
99. **Tran, Montastruc (1983)** – Base pharmacologiques de l'utilisation thérapeutique des alcaloïdes de l'ergot de seigle - *Presse méd.*, 12, 517-520
100. **Torres MS, Singh AP, Vorsa N, White JF Jr. (2008)** - An analysis of ergot alkaloids in the Clavicipitacea (Hypocreales, Ascomycota) and ecological implications – *Symbiosis*, 46,11-19
101. **Union des Industries Chimiques de Champagne-Ardenne** – Le Mal des Ardents...la chimie de l'ergot de seigle – [en ligne] (Consulté en décembre 2013) Adresse URL : <https://www.yumpu.com/fr/document/view/16518964/le-mal-des-ardents-la-chimie-de-lergot-de-seigle-uic->

102. **Vanderbrook MJ, VOS BJ** (1940) – Pharmacodynamics of the domestic fowl with the respect to ergonovine and ergotamine – Q. J. Exp. Physiol., **30**: 173-185
103. **Vegi A.** (2011) - Fruit and Cereal Bioactives: Sources, Chemistry, and application – Chap. 12: Mycotoxic Bioactives in Cereals and Cereal-Based Food
104. **Verloes A, Emonts P, Dubois M, Rigo J, Senterre J.** (1990) – Paraplegia and arthrogyriposis multiplex of the lower extremities after intrauterine exposure to ergotamine – J. Med. Genet; 27:213-216
105. **Vladimirsky SV** (1940) – Geographical distribution and zones of injurious influence of ergot on rye in the U.S.S.R. – Rev. Appl. Mycol., 19:209-210
106. **Wang H, Looper ML, Johnson ZB, Rorie RW, Rosenkrans CF Jr.** (2009) – Involvement of Signaling Pathways in Bovine Sperm Motility, and Effect of Ergot Alkaloids – In vitro Cellular and Developmental Biology. Animal, Vol. 45, n°8 (sept., 2009), pp. 483-489
107. **Westendorf ML, Mitchell GE, Jr., Tucker RE, Bush LP, Petroski RJ, Powell RG** (1993) - In vitro and in vivo ruminal and physiological responses to endophyte-infected tall fescue - Journal of Dairy Science, 76:555-563.
108. **Williams M** (2001) – Toxic plant database – [en ligne] (05/02/2001) Adresse URL : <http://www.library.uiuc.edu/vex/toxic/comlist.htm>. Consulté le 04/01/2014
109. **Wolff J, Neudecker C, Klug C, Weber R** (1988) – Chemican and toxicologic studies of native corn in flour and bread –27(1):1-22
110. **Yarham DJ, Norton J** (1981) – Effects of cultivation methods on disease – In Strategies of the Control of Cereal Disease, pp. 157-166. Eds J.F. Jenkyn & R.T. Plumb. Blackwell Scientific Publication, Oxford
111. **Young JC, Marquardt RR.** (1982) – Effects of ergotamine tartrate on growing chickens – Can. J. Anim. Sci. 62: 1181-1191
112. **Youngken HW Jr.** (1947) – Ergot: A Blessing and a Scourge – Economic Botany, Vol.1, n°4 (Oct. – Dec., 1947), pp. 372-380

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, **Martine KOLF-CLAUW**, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **CORNIERE Audrey** intitulée « *Les alcaloïdes de l'ergot : mycotoxines ré-émergentes ? Toxicogénèse et toxicité pour l'homme et les animaux* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 22 mai 2014
Professeur Martine KOLF-CLAUW
Enseignant-chercheur
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
Le Directeur de l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON

Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christian VIRENQUE

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTUBERT
Président de la Faculté de Médecine, la Vice-Présidente du CRVU
Madame Régine ANDRÉ OBRÉCHT



Mlle **CORNIERE Audrey**
a été admise(e) sur concours en : 2009
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2013
a validé son année d'approfondissement le : 06/03/2014
a le plus haut stage, ni enseignement optionnel à valider.



Université
de Toulouse

NOM: CORNIERE

PRENOM: AUDREY

TITRE: LES ALCALOÏDES DE L'ERGOT : MYCOTOXINES RÉ-ÉMERGENTES? Toxinogénèse et toxicité pour l'Homme et les animaux

RESUME: L'ergot de seigle est un champignon parasite des graminées. Sa présence a des conséquences économiques (rendement et qualité du grain) mais a aussi des effets sur la santé humaine et animale. Aujourd'hui, on peut observer une ré-émergence de *Claviceps purpurea*, avec des années très favorables au développement du champignon. Le climat (hiver froid et humide) et les pratiques culturales sont mis en avant pour expliquer cette ré-émergence. L'Homme et les herbivores sont les espèces les plus à risque de développer un ergotisme. Chez les animaux, les symptômes principaux sont une baisse des performances (lactation, croissance), une gangrène, des troubles de la reproduction, des troubles nerveux et respiratoires, de l'hyperthermie... Chez l'Homme, le risque d'intoxication est aujourd'hui très rare (exposition inférieure à l'ARFD) et ces alcaloïdes sont principalement utilisés à des fins médicales pour le traitement des migraines ou encore de la maladie de Parkinson.

MOTS – CLES: Mycotoxines – Ergot – Alcaloïdes – Ergotisme – Intoxication

ENGLISH TITLE: THE ERGOT ALKALOIDS: RE- EMERGING MYCOTOXINS? Toxicogenesis and toxicity on humans and animals

ABSTRACT: Ergot is a grass' parasitic fungus. Its presence has economic consequences (yield and grain quality) but also effects on human and animal health. Today we can observe a re-emergence of *C. purpurea* with very favorable years to the development of the fungus. Climate (cold and wet winter) and cultural practices are put forward to explain this resurgence. Human and herbivorous are the most at risk of developing ergotism. In animals, the main symptoms are loss of performance (lactation, growth), gangrene, and disorders of the reproductive, nervous and respiratory disorders, hyperthermia... In humans, the risk of poisoning is now very rare and alkaloids are mainly used for medical purposes for the treatment of migraine or Parkinson's disease.

KEY WORDS: Mycotoxins – Ergot – Alkaloids – Ergotism - Intoxication