

DES CHAMPIGNONS ET DES HOMMES / II

L'ERGOT DE SEIGLE

Jean-J. Sanglier

Champignon au cycle biologique particulier, l'ergot de seigle appartient à ces plantes magiques qui marquent l'histoire de l'homme. Les alcaloïdes contenus dans le sclérote sont toxiques à fortes doses; par contre à des concentrations limitées et dosées, ils se révèlent être de précieux médicaments.

Cycle biologique

Au courant de l'été apparaît sur l'épi de graminées une masse allongée, compacte, noirâtre, légèrement arquée : l'ergot (fig.1), dénomination vulgaire pour les sclérotés du genre Claviceps.



Figure 1: Sclérotés de Claviceps purpurea sur épi de seigle et isolés.

Au printemps, le sclérote développe plusieurs fructifications en forme de massue (fig.2)

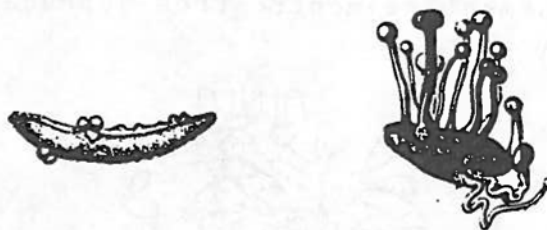


Figure 2: Formation de fructifications sur des sclérotés de Claviceps purpurea (X 1/2)

Au sein de celles-ci se déroule le processus de reproduction sexuée qui amène à la formation d'ascospores filiformes, disposées parallèlement dans des asques allongés. Ces asques sont groupés sur la tête de la fructification au sein de périthèces (organe en forme de vase) (fig.3)

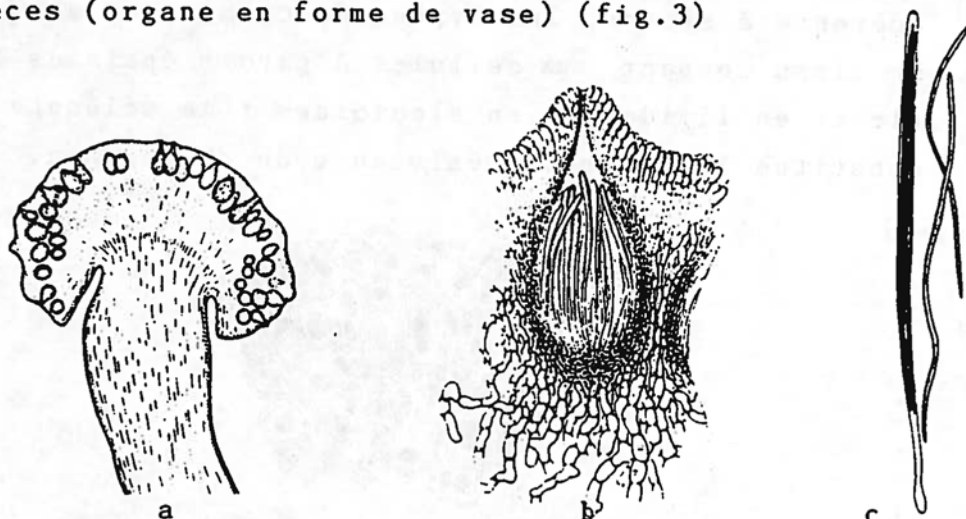


Figure 3: a) coupe longitudinale dans une fructification (X20)
 b) périthèce avec nombreux asques (X 150)
 c) asque et ascospores (X 400) de Claviceps purpurea
 (a et c d'après Webster , b d'après Tulasne)

L'émission des ascospores correspond à la floraison des graminées. L'ascospore germe et le champignon croît autour de l'ovaire de la fleur, puis l'envahit par la base. Les hyphes (filaments du champignon) forment un amas lâche et produisent de nombreuses

conidies (spores de reproduction asexuée) hyalines, unicellulaires et uninucléées. C'est le stade sphacélie dont le développement se montre très dépendant de l'humidité ambiante (fig.4)



Figure 4 : Stade sphacélie de Claviceps purpurea.

La graminée réagit en formant un miélat sirupeux. Les conidies permettent une invasion secondaire par le vent, la pluie et les insectes friands du miélat. Lorsque la graminée mûrit et commence à sécher, les hyphes du champignon se développent en un tissu compact aux cellules à parois épaisses (plectenchyme) riches en lipides et en alcaloïdes : le sclérote (fig.5). Il constitue la forme de résistance du champignon.

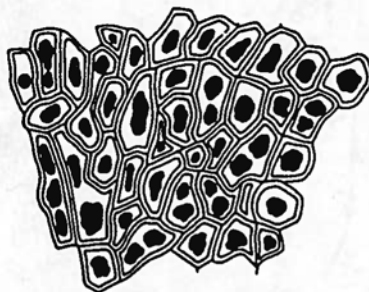


Figure 5 : Coupe transversale dans un sclérote de Claviceps purpurea (X 500) (d'après Mantle et Tonolo).

Longtemps, l'ergot fut regardé comme grain altéré par des insectes ou par l'orage. Geoffroy (1711) en soupçonne la nature fongique. Le stade sphacélie a longtemps été considéré comme un phénomène indépendant que décrit Lèveillé (1824) sous le nom de Sphacelia segetum. C'est Tulasne en 1853 qui donne la première description complète du cycle de vie de l'ergot de seigle. Celui-ci sera désormais dénommé Claviceps purpurea (Fr.)Tul.

Taxonomie et distribution

Les espèces du genre Claviceps sont des phytopathogènes (=parasites de plantes) d'organe hautement spécialisées : elles ne peuvent se développer que dans l'ovaire de graminées et plus exceptionnellement de cypéracées. Le genre Claviceps appartient à la famille des Clavicipitaceae, ordre des Sphaeriales, classe des Ascomycètes. 36 espèces ont été décrites sur la base de caractères morphologiques, selon la plante hôte et le contenu en alcaloïdes. Le type d'alcaloïdes peut aussi varier au sein d'une espèce, délimitant des races chimiques.

Si le genre Claviceps est universellement répandu, c'est surtout dans les régions tempérées qu'il prolifère.

Espèce	Hôte	Alcaloïdes	Distribution géographique
C.fusiformis C.gigantea Sphacelia sorghi	Pennisetum typhoides Zea mais Sorghum vulgare	Clavines	Afrique centrale Inde Mexique Nigeria, Bostwana
C.paspali	Paspalum dilatatum, distichum, plicatum,	Acide lyser- gique et dérivés simples	Bassin méditerranéen Sud des USA, Amérique du Sud, Afrique du Sud, Australie
C.purpurea (et espèces étroitement liées)	la plupart des graminées	Alcaloïdes peptidiques	Régions tempérées de globe

Tableau 1 : Principales espèces du genre Claviceps.

Chimie

C'est Tanret (1875) qui isole la première préparation cristallisée de l'ergot : l'ergotine; alors que la première isolation d'un alcaloïde chimiquement pur, l'ergotamine, est l'oeuvre de Stoll (1918). Depuis de nombreux autres composés naturels ont été isolés et caractérisés, et de nombreux nouveaux composés obtenus par héli-synthèse chimique ou par biosynthèse dirigée.

Tous les composés de l'ergot peuvent être considérés comme dérivés du noyau tétracyclique dénommé ergoline (fig.6)

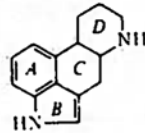
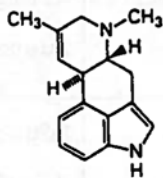


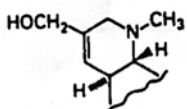
Figure 6 : Structure de l'ergoline.

Le noyau ergoline est dérivé biosynthétiquement du tryptophane et de l'acide mévalonique. Les alcaloïdes naturels sont soit des clavines relativement simples, des dérivés du type acide lysergique à chaîne latérale courte ou des dérivés tripeptidiques complexes des groupes ergotamine et ergotoxines (tableau 2)

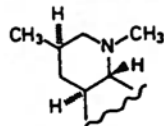
Clavines



Agroclavine

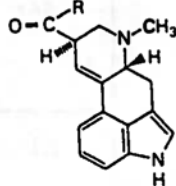


Elymo-clavine



Festuclavine

Acide lysergique et dérivés simples



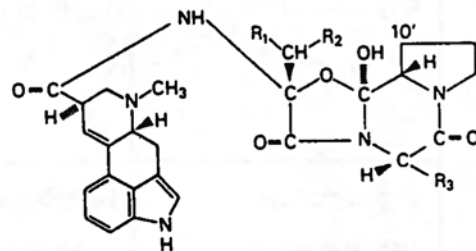
R

Acide lysergique - OH

Ergobasine (ergometrène) (ergonovine) $-HN-C(CH_3)=CH-CH_2OH$

Amide de l'acide lysergique (ergine) -NH₂

Alcaloïdes peptidiques



R₁

R₂

R₃

Ergotamine	H	H	CH ₂ -
Ergosine	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Ergocristine	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -
α-Ergokryptine	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
β-Ergokryptine	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
Ergocornine	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
Ergostine	H	CH ₃	CH ₂ -

Tableau 2 : Principaux alcaloïdes de l'ergot des graminées.

Plus de 99% des sclérotés contiennent des alcaloïdes à des concentrations de 0,05 à 2%.

L'ergot et l'Histoire

C'est la consommation de pain fabriqué avec de la farine contaminée par des quantités importantes d'ergot qui provoquait soit un ergotisme gangréneux soit un ergotisme convulsif. Dans les cas les plus courants, pieds, jambes, mains ou bras se gangrénaient. Des sensations de brûlures envahissaient l'extrémité des membres. Les tissus devenaient secs et noirs et les organes parfois se détachaient. Une autre conséquence courante de l'ergotisme était l'avortement. Dès avant 600 ans avant Jésus-Christ, les Assyriens notèrent les terribles effets de l'ergot. En Europe, l'ergot a causé d'importants ravages jusqu'au 19^{ième} siècle. Hieronymus Bosch, Pieter Breughel en peignirent certaines scènes effroyables. A Colmar, au musée d'Unterlinden, on peut voir un tableau de Grünewald montrant les symptômes de l'ergotisme gangréneux. C'est en 1089 que, pour la première fois, une épidémie d'ergotisme est clairement signalée par le chroniqueur Siegebert de Gembloux. De telles épidémies se multiplièrent et, devant l'ampleur du péril, on s'en remit à Dieu et à ses Saints. Saint-Antoine, dont les saintes reliques échouèrent en 1083 dans l'église de la Motte-au-Bois en Haut Pays Dauphinois, sera sacré thaumaturge de l'ergotisme, qui dès lors sera dénommé "Feu de Saint-Antoine" ou "Feu Sacré". De nombreux malades se rendaient en pèlerinage en Dauphiné. Passant de régions humides où l'ergot se développait abondamment, ils atteignaient au cours de leurs pérégrinations des régions plus arides où le pain était de meilleure qualité. Certains guérissaient alors du mal. Les églises ou chapelles dédiés à Saint-Antoine se multiplièrent. Dans notre région, il faut signaler la statue du rétable d'Isenheim que l'on peut admirer au musée d'Unterlinden à Colmar.

Dans certains cas, les troubles neuro-psychiatriques prenaient le pas sur la gangrène. Certains malades furent accusés de sorcellerie. Pour ces cas d'ergotisme convulsif, on s'en remit à Saint-André.

Denis Dodard, à la fin du 17^{ième} siècle, établit la relation possible entre la consommation de pain fabriqué avec du grain corrompu et la gangrène. C'est l'Abbé Tessier qui le premier effectua une expérimentation animale et établit une incontestable corrélation entre l'ingestion d'ergot et les gangrènes (1777). Dès lors, les cas d'ergotisme se raréfièrent. Toutefois, au cours de notre siècle des épidémies ont eu lieu en Russie et des cas sont notés en Afrique. En Europe occidentale, les derniers cas d'ergotisme pourraient avoir eu lieu à Pont-Saint Esprit, en 1951, mais il n'est point exclu que les troubles ressentis n'aient point été dus à l'ingestion de produits mercurés ou à des mycotoxines produites par des *Aspergillus*.



Figure 7 : Gravure sur bois représentant Saint-Antoine
(Hans von Gersdorf, Strasbourg, 1517)

Les alcaloïdes de l'ergot : de précieux médicaments.

De cause de terrifiantes épidémies, l'ergot devint au cours de son histoire une source de médicaments à activités diverses. C'est en gynécologie que l'ergot trouva sa première application thérapeutique pour arrêter les hémorragies qui suivent un accouchement. Ces propriétés obstétricales furent citées pour la première fois par Lonicer en 1565 (Clavus siligensis). L'entrée officielle de l'ergot dans une pharmacopée date de 1808. Les recherches pharmacologiques vont réellement démarrer avec l'isolement d'alcaloïdes purs au début de notre siècle. Des variations chimiques, des études pharmacologiques et cliniques révélèrent d'autres types d'activités. Les dérivés de l'ergot ont montré les effets principaux suivant : action utérotonique, augmentation ou diminution de la pression sanguine, induction d'hypothermie et d'émésis, contrôle de la sécrétion des glandes pituitaires, action psychotonique. Chaque alcaloïde et chaque dérivé a son propre profil pharmacologique. Ces activités se situent essentiellement au niveau des récepteurs de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.

Les principales utilisations thérapeutiques de l'ergot sont : atonie utérine, migraines, troubles circulatoires orthostatiques, insuffisance cérébrale de sénilité, hypertension, acromégalie et maladie de Parkinson. Pour chacune de ces indications un ou plusieurs alcaloïdes efficaces sont choisis et soigneusement dosés.

Le LSD (diméthylamide de l'acide lysergique), psychotonique puissant, est devenu hélas une drogue répandue.

Les recherches chimiques et pharmacologiques se poursuivent dans de nombreux laboratoires. L'histoire de l'ergot n'est pas finie.

La production des alcaloïdes de l'ergot

Les alcaloïdes de l'ergot peuvent être produits selon 3 procédés : isolement à partir de sclérotés, extraction de cultures développées en bioréacteurs et semi-synthèse chimique.

Jusqu'à ces derniers temps, c'est essentiellement à partir de sclérotés obtenus par infection de fleurs de seigle avec des conidies de souches sélectionnées pour leur virulence et leur contenu que les alcaloïdes furent produits. Les résultats sont sujets aux aléas atmosphériques et se montrent très variables : de 0,3 à 8 kg de sclérotés par are avec un contenu en alcaloïdes de 0,2 à 1%.

Aussi des recherches intensives furent poursuivies pour obtenir une production en laboratoire de ces composés. Si l'obtention de cultures axéniques des différentes espèces du genre Claviceps est aisée, la plupart des souches ne produisent pas d'alcaloïdes in vitro sous les conditions utilisées pour d'autres champignons. Il a fallu donc mettre au point des conditions de cultures, sélectionner et améliorer les souches, déterminer des conditions pour la conservation des spores. Les milieux sont caractérisés par de hautes concentrations en sucres (jusqu'à 30%), par la présence de sels ammoniacaux d'acides carboxyliques et par des quantités suboptimales de phosphates. Par passages successifs sur milieux gélosés, les souches sélectionnées perdent rapidement leur capacité de synthèse d'alcaloïdes. Il faut conserver les spores dans un milieu de protection à de basses températures, si possible sous azote liquide. Actuellement, les divers alcaloïdes de l'ergot peuvent être produits par culture saprophytique en bioréacteurs. La synthèse d'alcaloïdes ne s'effectue que dans des cellules globuleuses, à parois épaisses, riches en lipides, tout à fait semblables aux cellules du sclérote parasite.

La synthèse chimique totale des alcaloïdes a été réalisée au laboratoire, mais trop complexe elle ne peut se faire à un stade industriel. Par contre, de nombreux dérivés sont obtenus par hémisynthèse, après production en fermenteurs de la molécule de base, l'acide lysergique.

Bibliographie

- Barger, G. (1931) "Ergot and Ergotism" Gurney and Jackson, Edinburgh.
- Bauer, V.H. (1973) "Das Antonius-Feuer in Kunst und Medizin" Historische Schriftenreihe 2, Sandoz, Basel.
- Berde, B. and Schild, H.O. (eds) (1978) "Ergot Alkaloids and Related Compounds" Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Bové, F.J. (1970) "The Story of Ergot" S.Karger, Basel.
- Kobel, H. and Sanglier, J.J. (1986) "Ergot Alkaloids" in Biotechnology vol 4, Rehm H.J. and Reed G.(eds), pp 569-609, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Pelt, J.M. (1983) "Drogues et Plantes Magiques" Fayard, Paris.
- Tulasne, L.R. (1853) "Mémoire sur l'Ergot des Glumacées" Ann.Sc.Natur., série botanique, 3ième série, 20, 5-56.
- Webster, J. (1970) "Introduction to Fungi" Cambridge Univ.Press