

Les fumonisines : nature, origine et toxicité

N. THIBAUT, V. BURGAT et ° P. GUERRE

Pharmacie Toxicologie, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23, chemin des Capelles, F-31076 Toulouse cedex 3

° Auteur auquel toute correspondance doit être adressée.

RÉSUMÉ

Les fumonisines sont des mycotoxines synthétisées par *Fusarium moniliforme*, parasite du maïs de répartition mondiale. L'infestation pouvant être asymptomatique et ces mycotoxines étant thermostables, on les retrouve dans le maïs et de nombreux produits dérivés destinés à la consommation humaine ou animale. Parmi les sept principales fumonisines identifiées, la fumonisine B1 est la plus abondante. Chez les animaux de rente, elle provoque des affections variées, deux formes d'évolution fatale étant plus particulièrement caractérisées : l'œdème pulmonaire porcin et la leucoencéphalomalacie équine. Chez le rat, elle est hépatocarcinogène. Chez l'homme, la présence de fumonisine dans l'aliment pourrait favoriser la survenue de cancers de l'œsophage et la formation de plaques d'athérosclérose. Ces composés agiraient par analogie structurale avec la sphingosine en inhibant certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des sphingolipides. Des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider l'origine de la diversité des effets cliniques observés et établir des doses journalières acceptables.

MOTS-CLÉS : mycotoxine - *Fusarium moniliforme* - fumonisine - mycotoxicose - leucoencéphalomalacie équine - œdème pulmonaire porcin - sphingolipide - revue.

SUMMARY

Fumonins : properties, sources and toxicity. By N. THIBAUT, V. BURGAT and P. GUERRE.

Fumonins are toxic metabolites of the fungus *Fusarium moniliforme*, which is a worldwide contaminant of corn. Since the occurrence of the fungus and toxins are often symptomless and fumonins are heat-stable, they are frequently found in corn, corn-based animal feed, and commercial corn-based foods. Among the seven fumonins isolated, fumonisin B1 is the most abundant. Though experimentally induced mycotoxicosis are varied, equine leukoencephalomalacia and porcine pulmonary edema are the best characterized in farm animals. In rats, fumonisin B1 causes liver cancer. In humans, fumonins exposure may be implicated in esophageal cancer and atherosclerotic plaques formation. These mycotoxins are structurally related to sphingosine, and may exert their biological activity through their ability to block enzymes involved in sphingolipid biosynthesis. However, much more research is needed to define the role of sphingolipid disruption in the diseases, and fumonins total acceptable daily intake in animals and humans.

KEY-WORDS : mycotoxin - *Fusarium moniliforme* - fumonins - mycotoxicosis - equine leukoencephalomalacia - porcine pulmonary edema - sphingolipid - review.

Introduction

Les mycotoxicoses sont des maladies dues à l'ingestion d'un aliment contenant une ou plusieurs toxines synthétisées par des moisissures. Depuis la fin du 19^{ème} siècle, plusieurs pathologies des équidés et des porcins ont été reliées à la consommation de maïs contaminé par un micromycète du genre *Fusarium*: *F. moniliforme* Sheldon. Ces affections sont consécutives à la synthèse par cette moisissure des fumonisines, isolées pour la première fois en 1988 à partir de cultures d'une souche de *F. moniliforme* impliquée dans des cas de leucoencéphalomalacie équine [41, 65]. Elles font aujour-

d'hui partie des mycotoxicoses les plus étudiées, des fumonisines pouvant être isolées sur tous les continents dans le maïs et ses dérivés, leur consommation étant dangereuse pour de nombreuses espèces animales et pour l'homme. L'objectif de cette revue bibliographique est de présenter les affections associées à la consommation de fumonisines dans différentes espèces animales. Ces aspects seront précédés d'une brève présentation des mycotoxines et des conditions de leur production. Ils seront suivis d'une analyse de leur toxicocinétique, de leurs mécanismes d'action et des relations pouvant exister entre ces éléments et les manifestations des intoxications.

1 - Les fumonisines : nature et origine

A) LES FUMONISINES :

Nous aborderons successivement la structure, les propriétés physiques et chimiques, la stabilité et les techniques d'analyse des fumonisines.

1. Structure :

La structure plane des fumonisines A1, A2, B1 et B2, a été élucidée par résonance magnétique nucléaire et spectrométrie de masse en 1988 [12]. La même technique permit par la suite la découverte des structures des fumonisines B3 et B4 [21, 98], puis celle de la fumonisine C1 [4].

Ces composés sont des diesters de l'acide 1,2,3 propane tricarboxylique et du 2-amino-12,16-diméthyl-3,5,10,14,15-pentahydroxyeicosane (FB1), ou du 2-acétylamino-12,16-diméthyl-3,5,10,14,15-pentahydroxyeicosane (FA1). L'estérification a lieu sur les carbones 14 et 15. Les fumonisines B2, B3 et A2 sont les analogues deshydroxylés des fumonisines B1 et A1 (Figure 1).

Malgré l'existence de plusieurs carbones asymétriques, les informations concernant la stéréochimie des fumonisines sont peu nombreuses et contradictoires [16, 129].

2. Propriétés physiques et chimiques :

Les fumonisines se présentent sous la forme de solides amorphes [41]. Leur poids moléculaire est de 722 g/mol pour la FB1 et de 706 g/mol pour la FB2. Le point de fusion de la FB1 est compris entre 103 et 105°C [36]. Ce sont des com-

posés polaires, solubles dans l'eau et plus encore dans le méthanol et le mélange acétonitrile-eau. Elles sont insolubles dans les solvants apolaires. Les fumonisines n'absorbent pas en lumière ultraviolette ou en lumière visible et ne sont pas fluorescentes. Une dérivatisation est donc nécessaire pour leur mise en évidence après séparation par chromatographie. Le spectre infrarouge de la FB1 révèle des absorptions maximales à 3450, 2934, 1729, 1632 cm^{-1} [117].

Présentant une structure d'ester, les fumonisines sont hydrolysables par chauffage en milieu acide (6 M d' HCl) ou basique (0,05 à 2 M de KOH). Elles libèrent alors les acides propane tricarboxylique et l'aminopolyol (AP) correspondants [117]. Ayant également une fonction amine primaire (ou secondaire) et une ou plusieurs fonctions alcool, elles peuvent être N et/ou O acétylées et méthylées [117].

Ces mycotoxines sont thermostables et les procédés thermiques actuellement utilisés pour sécher le maïs ou pour stériliser les denrées alimentaires sont insuffisants pour les détruire [34, 36].

L'efficacité des traitements chimiques couramment employés pour détoxifier les aliments contaminés par des mycotoxines est variable dans le cas des fumonisines. L'ammoniation du maïs contaminé ne réduit que de 45% la teneur en FB1, sans modifier la toxicité de cet aliment chez le rat, ce qui suggère que ce processus est insuffisant pour détruire le(s) groupement(s) toxophore(s) de la FB1 [86, 144]. En revanche, l'eau chaude associée à un traitement thermique diminue de 95% la concentration en FB1 dans le maïs et la toxicité de cet aliment chez le rat [52, 137]. Cet effet serait associé à la perte du péricarpe des grains, structure anatomique contenant la majeure partie de la toxine.

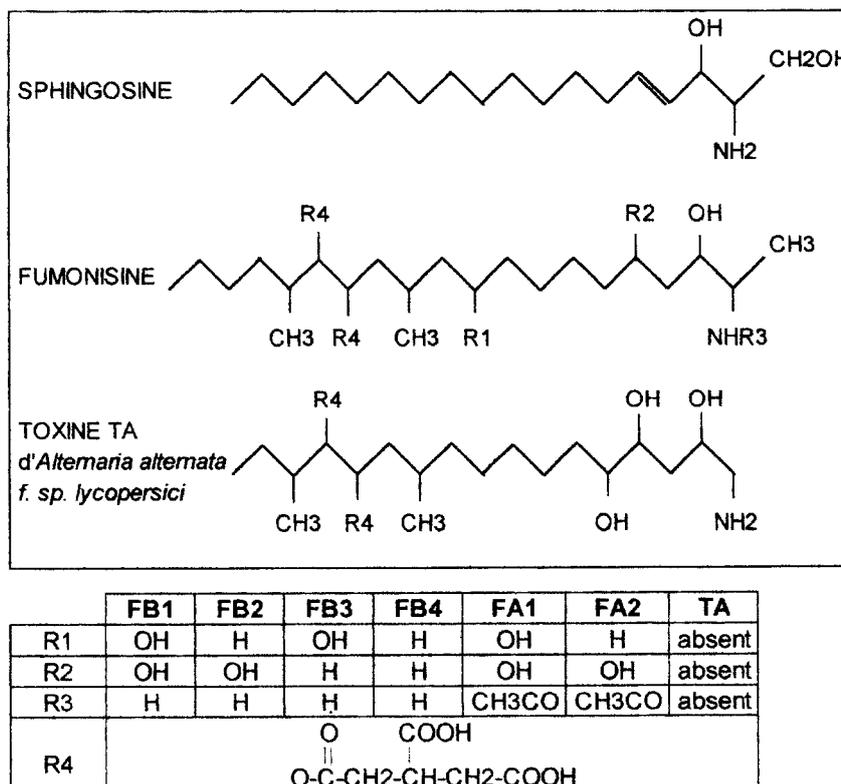


FIGURE 1. — Structure de toxines analogues de la sphingosine, les fumonisines et la Toxine TA [129].

La fermentation alcoolique s'accompagne également d'une destruction partielle de la FB1, la fraction non dégradée étant retrouvée dans la «pâte» de fermentation, rien n'étant détecté dans la fraction alcoolique [14]. Par contre, en brasserie, le maïs concassé, parfois utilisé comme complément, doit être indemne de fumonisines car celles-ci ne sont pas suffisamment détruites lors de ce processus de fermentation [119, 120].

Le tri mécanique ou tamisage constitue un moyen efficace de décontamination des maïs. En effet, les particules fines du maïs (< 3 mm) constituent 5 à 20% de la masse des cargaisons de maïs et concentrent 26,2 à 69,4% de la FB1 [136].

3. Techniques d'analyse :

Les techniques employées pour analyser les fumonisines reposent sur leur polarité et leur solubilité. Les différentes étapes sont résumées dans la Figure 2.

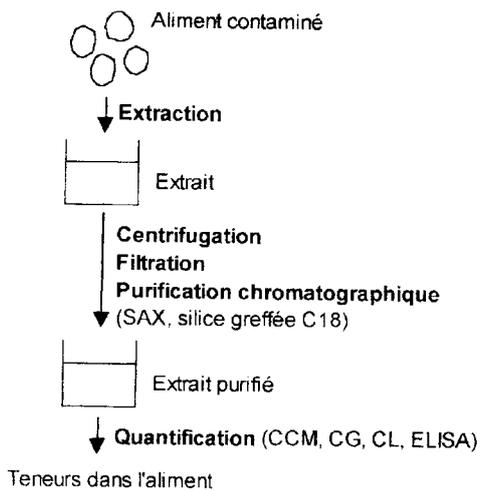


FIGURE 2. — Extraction et détection des fumonisines (SAX: colonne échangeuse d'anions, CCM: chromatographie sur couche mince, CG: chromatographie gazeuse, CL: chromatographie liquide).

Deux systèmes de solvants sont communément utilisés pour l'extraction de ces composés: le mélange acétonitrile-eau (1+1) et le mélange méthanol-eau (3+1) [36, 134, 139]. La purification de l'extrait obtenu se réalise par chromatographie, deux types de phases étant surtout employées : la colonne échangeuse d'anions ou la silice greffée C18 [36].

La quantification des fumonisines se réalise par chromatographie. Les différentes techniques utilisées sont la chromatographie sur couche mince (CCM), la chromatographie en phase gazeuse (CG) et les chromatographies liquides (CL, CHLP). Des techniques plus récentes font appel à l'immunologie et, dernièrement, un test ELISA a été mis au point. Les limites de détection, qui sont fonction du substrat étudié et de la méthodologie employée, sont précisées dans le tableau I. La chromatographie liquide, avec dérivatisation à l'o-phthalaldéhyde et au 2-mercaptoéthanol apparaît comme la technique la plus sensible, fournissant une limite de détection égale à 4 ng/g [135].

En résumé, les fumonisines sont des mycotoxines polaires et stables, que l'on détecte et quantifie avec des méthodes

chromatographiques et/ou immunologiques, surtout à partir du maïs et de ses dérivés. Elles ont ainsi été isolées dans de nombreux pays: USA [23, 54, 55, 84, 108, 133, 134, 138, 140], Canada [133], Suisse [97], Hongrie [36, 38], Italie [15, 31], Sardaigne [15], Autriche [36], Bulgarie [36], France [9, 36], Argentine [36], Brésil [116], Nouvelle Zélande [32], Chine [32], Philippines [134], Thaïlande [161], Indonésie [161], Afrique du sud [132, 133], Kenya [36], Botswana [36], Egypte [133], Pérou [133]. Nous allons maintenant présenter les conditions de développement et de toxigenèse des principales moisissures productrices de fumonisines.

B) LES MOISSURES :

1. Taxonomie et morphologie

Le genre *Fusarium* appartient à l'ordre des Hyphomycètes et à la famille des Tuberculariacées [47]. Ses hyphes (filaments mycéliens) constituent de petits agrégats parfois colorés, sur lesquels se forment des conidiophores produisant deux types de conidies selon les conditions de développement : les macroconidies, arquées, fusiformes, subdivisées par 3 à 10 cloisons transversales, et les microconidies, disposées en chaînettes, parfois en fausses têtes [66]. Ces critères,

TECHNIQUE	LIMITE DE DETECTION (FB1)	REF.
CHLP¹, dérivatisation avec:		
Anhydride maléique	10 µg/g	[132]
Fluorescamine	1 à 5 µg/g *	[53, 108]
O-phthalaldéhyde	0,05 à 0,4 µg/g *	[121, 124]
Naphtalène-2,3- dicarboxaldéhyde et cyanure de potassium.	1 µg/g	[36]
9-fluorényl-méthylchloroformate	0,2 µg/g	[54+C26]
4-(N,N-diméthylaminosulfonyl)-7-fluoro-2,1,3 benzoxadiazole	0,01 µg/g	[6]
Détection avec le système ELSD²	6 à 220 µg/ml	[155]
Autres CL³, dérivatisation avec:		
4-fluoro-7-nitrobenzofurazan	0,1 µg/g	[116]
Naphtalène- 2, 3- dicarboxaldéhyde et cyanure de potassium	0,1 µg/g	[116]
O-phthalaldéhyde et 2-mercaptoéthanol	0,004 à 0,05 µg/g*	[135, 140]
CCM⁴, révélation avec:		
P-anisaldéhyde	de 10 à 500 µg/g	[108, 132]
P-anisaldéhyde	FB1 standard: 0,05 µg	[35]
Ninhydrine	FB1 standard: 0,1 µg	[35]
Fluorescamine	0,1 µg/g	[111]
CG⁵, couplée à la FID⁶ ou la SM⁷:		
L'extrait purifié est hydrolysé puis estérifié et acylé: identification de l'acide tricarballoylique.	0,5 µg/g	[132]
ELISA⁸:		
Compétition entre FB1 et FB1-ovalbumine	0,05 µg/ml	[7]
Compétition entre FB1 et FB1-péroxydase	0,1 µg/ml	[8]

(* : selon le substrat, 1:chromatographie liquide à haute performance, 2: évaporative light-scattering detection, 3: chromatographie liquide, 4: chromatographie sur couche mince, 5: chromatographie gazeuse, 6: flam ionization detection, 7: spectrométrie de masse, 8: enzyme linked immunoabsorbant assay)

TABLEAU I. — Différentes techniques de quantification de la FB1.

en plus de l'absence de chlamydo-spores, classent *F. moniliforme* Sheldon dans la section *Liseola*, en compagnie de 3 autres espèces : *F. proliferatum*, *F. subglutinans* et *F. antophilum*, dont on le distingue grâce à ses conidiophores à monophialides.

F. moniliforme est une moisissure cosmopolite, rencontrée dans les régions céréalières chaudes et humides, tempérées et subtropicales. Déjà isolé sur les cinq continents [117], il parasite surtout le maïs mais aussi le sorgho, le riz, le millet, la canne à sucre et le haricot [47, 141]. On le rencontre également à l'état saprophytique dans des résidus végétaux du sol, où il peut survivre 12 mois à une température de 5 à 10°C, avec une humidité de 5 à 35% [36].

La contamination de la plante peut être endogène, si les semences étaient infectées avant la plantation, ou exogène, à partir du sol ou d'un vecteur naturel : vent, oiseaux, insectes... Le point d'entrée peut être la tige, la racine, la feuille, le grain. Après germination de la spore, le champignon va soit se limiter à la surface du végétal, soit, par les vaisseaux, se disséminer dans toute la plante, jusqu'aux grains. L'infestation peut rester silencieuse, et il n'est pas rare d'isoler *F. moniliforme* dans des grains apparemment sains. Dans certains cas, le parasite cause de graves dommages à la plante. Suivant les conditions de milieu, la période du cycle végétatif, la variété génétique du maïs, les semis peuvent fondre et le plant ou même l'épi peuvent pourrir [47].

Le développement du champignon et sa toxigenèse peuvent survenir à n'importe quel stade, depuis le semis jusqu'au stockage; toutefois, la périrécolte est une période à risque maximal [67].

2. Techniques de culture :

Les milieux de culture le plus souvent employés pour l'isolement et l'identification du champignon à partir des aliments permettent également la production de mycotoxines [36]. Sur PDA: Potato Dextrose Agar (milieu couramment utilisé pour isoler le genre *Fusarium*), *F. moniliforme* donne un thalle blanc qui prend une coloration lie-de-vin après quelques jours de culture à 25°C [36]. La coloration rose-saumon caractérise la présence de sporodochies à macroconidies. L'identification se fait grâce aux critères pré-cités (paragraphe 1).

F. moniliforme est le plus souvent cultivé sur le maïs; la température, le confinement et l'humidité sont des facteurs susceptibles de modifier sa croissance [67]. Cette moisissure est thermotolérante et peut croître entre 5°C et 40°C, avec toutefois une croissance optimale entre 25 et 30°C. Sa croissance est très ralentie en atmosphère confinée. Elle est hygrophile et a besoin d'une teneur en eau supérieure à 22% et d'une activité hydrique supérieure à 0,9 pour se développer [76]. Ces différents facteurs font que la croissance du champignon au champ est plus fréquente que sa croissance lors du stockage, normalement impossible si la denrée a été correctement séchée et conservée.

3. Toxinogénèse :

Bien que différentes mycotoxines soient produites par *F. moniliforme* (toxine T2, moniliformine, Fusarine C), seule

l'étude des conditions de la toxigenèse des fumonisines sera abordée. Les quantités et la nature des fumonisines synthétisées sont différentes selon l'espèce, la souche et les conditions de développement de la moisissure.

La FB1 est produite par différentes espèces du genre *Fusarium*, ainsi que, en quantité moindre, par le genre *Alternaria* (Tableau II) [25, 4]. Au sein des *Fusarium*, les espèces appartenant à la section *Liseola* sont les plus fortes productrices de fumonisines, exception faite de *F. subglutinans*. *F. moniliforme* est le plus fort producteur de fumonisines, quelle que soit la souche. *F. antophilum* et *F. dlamini* sont considérés comme mineurs car ils n'ont pas été associés au maïs ou à d'autres céréales importantes pour l'alimentation humaine. De plus, ces espèces n'ont été isolées que dans des zones géographiques restreintes. En revanche, *F. napiforme* et *F. nygamai* parasitent surtout le sorgho et le millet, très employés en alimentation [85].

La FB1 est en général la plus synthétisée, suivie de la FB2. Mises à part certaines souches de *F. nygamai* et *F. proliferatum* qui fabriquent de forts taux de FB3 [109, 117], il existe peu d'informations concernant les autres fumonisines. La production de fumonisines varie aussi fortement selon la souche étudiée. Ainsi, sur 73 souches de *F. moniliforme* isolées dans le sud-ouest de la France, toutes étaient productrices de FB1, mais à des taux très variables (Tableau III) [67].

La toxigenèse dépend également des conditions de développement de la moisissure, à savoir : la nature du substrat, son activité hydrique, la température et le confinement. Le maïs est de loin le meilleur substrat pour la toxigenèse de *F. moniliforme*, bien que des quantités importantes de FB1

ESPECE TESTEE	% DE SOUCHES SYNTHETISANT LA FB1	PRODUCTION DE FB1	REF.
<u>Genre Fusarium</u>			
<i>F. proliferatum</i>	61	155 à 2936 ppm	[85]
<i>F. antophilum</i>	18	58 à 613 ppm	
<i>F. dlamini</i>	56	42 à 82 ppm	
<i>F. napiforme</i>	15	16 à 479 ppm	
<i>F. nygamai</i>	37	17 à 7162 ppm	
<i>F. annulatum</i>			
<i>F. succinae</i>	0	0	
<i>F. subglutinans</i>			
<i>F. beoniforme</i>			
<i>F. oxysporum var. redolens</i>	100	traces à 0,6 ppm	[3]
<i>F. polyphialidicum</i>	100	5,4 à 498 ppm	[2]
<u>Genre Alternaria</u>			
<i>Alternaria alternata f. sp. lycopersici</i>	—	5 à 140 µg/l	[25]

TABLEAU II. — Production de FB1 par différentes espèces des genres *Fusarium* et *Alternaria*.

Taux de FB1 produite (en µg/g)	% de souches
< à 50	23
entre 50 et 200	16
entre 200 et 800	23
entre 800 et 3200	33
> à 3200	5

TABLEAU III. — Production de FB1 par des souches de *F. moniliforme*, isolées dans le sud-ouest de la France [67].

SUBSTRAT	FB1 en µg/g	FB2 en µg/g
maïs	10242	3068
riz non moulu	206	100
aliments pour rat de laboratoire	34	50
cacahuètes	< ou = à 5	0
soja	< ou = à 5	0

TABLEAU IV. — Quantité de fumonisines produites en fonction du substrat [53].

soient produites lors de son développement sur le riz moulu et les aliments préparés destinés aux rats de laboratoire. Les cacahuètes et le soja seraient en revanche de très mauvais substrats (Tableau IV). La production de FB1 est optimale à 20°C, alors qu'à 35°C, malgré une bonne croissance du champignon, aucune production de fumonisines n'est détectée après 10 semaines de culture [67].

La toxigenèse est également très dépendante de l'activité hydrique et donc de la teneur en eau du substrat. Ainsi, la production de FB1 est maximale quand la teneur en eau du maïs égale 32%, quel que soit le stade de développement mycélien [67]. Elle est en revanche divisée par 3 lorsque l'activité hydrique passe de 1 à 0,95, la croissance du champignon restant la même. Cette production est même divisée par 300 lorsque l'activité hydrique passe de 1 à 0,9, la croissance n'étant que 30 fois plus faible [18]. La culture en milieu liquide permettrait ainsi d'augmenter la production de fumonisines [58].

Enfin, le confinement inhibe la toxigenèse [67]. Il n'y a donc pas de synthèse de fumonisine lors de stockage sous atmosphère modifiée (enrichie en N₂ et/ou CO₂), lors d'ensilage (anaérobiose) et au cours des processus de fermentation.

Ainsi, les fumonisines sont synthétisées par plusieurs espèces de moisissures, en particulier *F. moniliforme*. A ce jour, bien que sept fumonisines aient été identifiées, la FB1 et la FB2 sont les plus importantes sur le plan quantitatif et ont été reconnues comme les véritables agents responsables des pathologies liées à la consommation d'aliments contaminés. Ces mycotoxines sont surtout produites dans le maïs et ses dérivés. Ce sont des composés stables, qui sont donc retrouvés dans les produits alimentaires préparés. Leur détection repose sur l'utilisation de techniques chromatographiques,

dont les limites de quantification sont élevées. Suffisantes pour dépister des aliments contaminés, elles constitueront un facteur limitant l'étude de la toxicocinétique et du mécanisme d'action de ces mycotoxines.

2 - Les mycotoxicoses

Les manifestations cliniques des intoxications semblent varier avec l'espèce et les conditions de l'intoxication. Elles seront successivement envisagées pour les équidés, les porcins, les volailles, les ruminants, les rongeurs de laboratoire et les primates.

A) LES EQUIDÉS :

Trois types d'affections peuvent être associées à la consommation de fumonisines par les équidés : la leucoencéphalomalacie équine, une hépatotoxicose et le syndrome duodénite / jéjunite proximale.

1. La leucoencéphalomalacie équine :

Ayant fait l'objet d'une mise au point récente, les manifestations de cette affection ne seront envisagées que dans leurs grandes lignes [9].

Décrite pour la première fois aux USA dans les années 1850, la LEM équine a déjà été observée en Afrique du sud, en Amérique du sud (1945), en Chine (1955), en Grèce, en Allemagne, en Egypte, en Nouvelle Calédonie (1983) et sur le territoire métropolitain français (1983, 1996). C'est une maladie fatale, qui survient après consommation de maïs contaminé ou de ses sous-produits. Un été sec et une récolte tardive du maïs, en période humide, semblent en favoriser l'apparition. Ce type de climat se rencontre fréquemment aux USA, ce qui explique l'allure épizootique qu'y a parfois pris la maladie. En Egypte, les premiers cas survenus faisaient suite à une crue du Nil [96]. En France, l'affection est surtout décrite dans le sud-ouest, avec 20 chevaux morts entre 1994 et 1996 (Gers, Hautes-Pyrénées, Tarn-et-Garonne, Lot-et-Garonne) [9].

Il est difficile de préciser la dose minimale de FB1 induisant la maladie, la voie d'administration et le débit de dose étant des facteurs de variation importants. Toutefois, la distribution orale de 20 doses comprises entre 1 et 4 mg de FB1/kg de poids vif, réparties sur 29 jours, ou l'administration par voie veineuse de 6 doses de 0,125 mg de FB1/kg de poids vif, réparties sur 7 jours, sont suffisantes pour déclencher la maladie [75].

Les symptômes observés sont : hyperesthésie, hyperexcitabilité, ataxie, amaurose, marche en cercle, pousser au mur. Une dépression, des coliques, de l'anorexie, des postures anormales, des paralysies, de l'ictère sont aussi signalés [77, 156]. Parfois, l'animal refuse de se déplacer et tombe en décubitus latéral. La mort peut être soudaine ou précédée de convulsions, de mouvements de pédalage ou d'un état comateux. En fait, ces symptômes sont très variables, en forme et en intensité, car ils dépendent de la sensibilité de l'individu et des conditions de l'exposition (dose, durée). Il semblerait que, dans la quasi totalité des cas, la mort soit inévitable et

surviennent quelques heures à quelques jours après le début des troubles [9, 17, 71, 72, 77, 110, 156, 157, 160].

Lors d'ELEM, aucune anomalie n'est détectée sur le plan hématologique, seules des modifications biochimiques sont décrites. On peut constater une élévation des marqueurs hépatiques de cytolyse et de cholestase suivants: ASAT, GGT, PAL, acides biliaires et bilirubine totale [66, 75, 160]. Le métabolisme des sphingolipides est également altéré, et l'on observe une augmentation de la concentration sérique en sphinganine libre (et parfois en sphingosine) et une diminution de la concentration sérique des sphingolipides [150]. Le rapport sphinganine/sphingosine est ainsi proposé comme moyen de dépistage et de diagnostic de l'intoxication [150]. Enfin, une élévation du taux de protéine dans le liquide céphalorachidien est aussi rapportée (supérieure à 14 ng/ml) [17].

A l'autopsie, les lésions observées sont dominées par une atteinte de la substance blanche de l'encéphale. Extérieurement, cet organe est oedématisé (il y a accumulation d'un fluide clair sous les méninges) et présente des foyers jaunâtres fluctuants à la palpation, variables en taille et en nombre [71]. A la coupe, ces foyers correspondent à des cavités aux bordures irrégulières, parsemées de petites hémorragies. Elles contiennent une matière jaunâtre, gélatineuse, ayant pour origine la substance blanche plus ou moins liquéfiée. Tout autour, le tissu nerveux est oedématisé. La présence de cavités dans la substance grise voisine a également été décrite [72]. Microscopiquement, la substance blanche des foyers d'encéphalomalacie apparaît désorganisée, avec une démyélinisation diffuse et massive. Des cellules gliales picnotiques, avec un cytoplasme éosinophile, et des hémorragies périvasculaires, avec infiltration cellulaire par des éosinophiles et des cellules plasmiques, sont également observées [72, 9].

Des atteintes hépatiques inconstantes ont aussi été décrites. On constate alors une augmentation de la taille et de la consistance de l'organe, sa lobulation étant accentuée. Sous la capsule, des tâches décolorées verdâtres et une coloration jaune à brune autour des veines centrales traduisent l'existence de foyers de stase biliaire [72]. Au microscope, le parenchyme centrolobulaire apparaît partiellement détruit, remplacé par du tissu fibreux, au sein duquel une prolifération de l'épithélium biliaire est parfois visible. Une stéatose hépatocytaire ainsi que la présence de cellules plurinucléées et hyperchromatiques peuvent être observées. Autour des espaces porte, une prolifération modérée des canaux biliaires et des cellules finement vacuolisées sont décrites. L'infiltration cellulaire par les leucocytes est faible [72].

Les atteintes des autres tissus ou organes sont elles aussi inconstantes et non spécifiques, dominées par des pétéchies hémorragiques [72]. Dans le rein, une dégénérescence de l'épithélium tubulaire accompagnée de neutrophiles dans la lumière des tubules du cortex est mentionnée [75].

Ainsi, les atteintes de la substance blanche sont les plus caractéristiques de la leucoencéphalomalacie, forme neurotoxique de l'intoxication par les fumonisines. Une forme plus difficile à détecter car plus discrète sur le plan symptomatique peut également être observée : l'hépatotoxicose.

2. L'hépatotoxicose :

Expérimentalement, l'hépatotoxicose a été reproduite par l'administration de doses élevées de FB1 (6 doses de 2,5 mg de FB1/kg de poids vif/jour, pendant 7 jours) [75]. Les symptômes observés sont dominés par de l'apathie, de l'anorexie, de la constipation et de l'ictère. Une élévation de la bilirubine totale, des ASAT, des GGT et des LD est observée.

L'animal, euthanasié le 11^{ème} jour, présente à l'autopsie un ictère généralisé. Le principal organe lésé est le foie; sa taille est augmentée, sa coloration brun-kaki et sa lobulation accentuée. Microscopiquement, la structure du lobule paraît désorganisée. Des hépatocytes nécrosés, seuls ou en aggrégats, formant des corps acidophiles, parfois entourés de cellules neutrophiles, sont observés. Les cellules de Küpffer, qui contiennent parfois de la lipofuchsine, de l'hémossidérine, prolifèrent légèrement. Les neutrophiles s'accumulent dans les sinusoides. L'espace porte présente un oedème, une infiltration cellulaire (surtout par des lymphocytes), une fibroplasie et une prolifération des canalicules biliaires. Un oedème de l'encéphale avec des lésions microscopiques de spongieuse et des hémorragies périvasculaires sont aussi décrits. Enfin, des lésions rénales de nécrose et de dégénérescence hyaline des cellules épithéliales sont parfois visibles. Dans la lumière des tubules, des neutrophiles et des manchons hyalins sont signalés, le cortex semblant plus atteint que la médulla [75].

Ainsi, dans cette forme, si des lésions nerveuses peuvent être observées, l'atteinte hépatique est la plus caractéristique tant en ce qui concerne les manifestations cliniques que les atteintes lésionnelles. On suppose à l'heure actuelle que l'hépatotoxicose ferait suite à la consommation de fortes doses de fumonisines, tandis que des doses inférieures seraient à l'origine de l'ELEM. Une dernière manifestation clinique des intoxications par les fumonisines est enfin suspectée: le syndrome duodénite/jéjunite proximale.

3. Syndrome duodénite / jéjunite proximale du cheval :

Le syndrome duodénite/jéjunite proximale (DJP) est un syndrome caractérisé par une dépression, associée à un reflux gastrique important, parfois hémorragique [113]. A l'autopsie, les lésions sont limitées au duodénum et au jéjunum proximal. Les séreuses et les muqueuses sont rouges, avec des pétéchies et des ecchymoses. Des essais de reproduction de cette affection à l'aide de matériel de culture de *F. moniliforme* contenant différentes mycotoxines, n'ont toutefois entraîné aucun signe clinique de DJP. Une élévation des gamma glutamyl transférases traduisant une cholestase et une souffrance hépatocellulaire a néanmoins été observée. Cette atteinte est aussi observée lors de DJP et peut être liée à l'action directe d'une toxine sur le foie ou à l'extension du processus inflammatoire duodénal dans les canaux biliaires [113]. Seuls les chevaux ayant reçu 200 ppm de FB1 pendant 16 jours ont présenté une entérite catarrhale, localisée au duodénum et au jéjunum proximal. La muqueuse était alors congestionnée, oedématisée et recouverte d'une couche de mucus. En conclusion, bien que la participation des fumonisines dans le syndrome DJP ne puisse être complètement exclue, elles ne semblent pas être les seules responsables de cette affection.

B) LES PORCINS :

Chez le porc, la FB1 est impliquée dans deux syndromes: l'oedème pulmonaire porcine et une hépatotoxicose. Bien que des cas d'avortement soient décrits chez des animaux ayant consommé du maïs moisi, l'administration orale de 26 ou 100 µg de FB1/g d'aliment au cours du dernier mois de gestation n'entraîne aucun effet abortif [94].

1. L'oedème pulmonaire porcine :

Expérimentalement, la dose minimale de FB1 permettant de reproduire l'oedème pulmonaire porcine se situe aux alentours de 4,2 mg/kg/jour pendant 14 jours par voie orale, et 0,4 mg/kg/jour pendant 4 jours par voie veineuse [51, 82].

Après un temps de latence de 2 à 10 jours, caractérisé seulement par une baisse de la consommation, l'animal présente des troubles respiratoires d'intensité croissante. On peut observer une tachypnée, avec dyspnée et respiration abdominale, ainsi qu'une importante léthargie. La peau, la sclère et les muqueuses sont cyanosées. Des râles humides sont parfois audibles. La mort survient en quelques jours, après une phase de décubitus [28, 82, 94].

L'examen biochimique révèle une atteinte hépatique dès 4,5 mg de FB1/kg de poids vif/jour, par voie orale: augmentation des concentrations plasmatiques des ASAT, des GGT, des ALAT, des PAL, du cholestérol [82]. Le rapport sphinganine/sphingosine est augmenté dans le foie, les poumons et les reins dès que la ration contient plus de 23 ppm de FB1 [105]. Dans le sang, l'élévation de ce rapport apparaît dès 5 ppm, alors que les autres marqueurs biochimiques ne sont pas altérés [105].

A l'autopsie, les lésions observées sont dominées par la présence d'un liquide jaune clair dans la cavité pleurale (200 à 350 ml). Il coagule lorsqu'il reste exposé à l'air. Les poumons sont lourds, non collabés, et du liquide s'écoule à la coupe. L'oedème pulmonaire est surtout interstitiel et interlobulaire. Il y a peu d'exsudat et de mousse dans les bronchioles, les bronches et la trachée. Un oedème pleural peut être présent. Le foie et les reins peuvent présenter des foyers de nécrose. L'urine est parfois jaune foncée [28, 82].

Microscopiquement, le tissu pulmonaire interlobulaire et périvasculaire est oedématisé. Les alvéoles et les vaisseaux lymphatiques interlobulaires contiennent du matériel fibrillaire éosinophile. L'infiltration cellulaire y est faible ou absente. Dans les septums interalvéolaires, quelques cellules mononucléées et des neutrophiles sont présents. Dans les capillaires alvéolaires, des thrombus hyalins sont visibles. Le liquide thoracique ne contient ni érythrocytes, ni cellules inflammatoires [94]. Par ailleurs, la structure du lobule hépatique est désorganisée. Certains hépatocytes sont nécrosés, présentant une caryolyse et une hyperéosinophilie du cytoplasme. Quelques figures de mitose sont visibles [82]. Enfin, un noyau picnotique et un cytoplasme granuleux, éosinophile, sont parfois observés dans des cellules épithéliales rénales [28].

Ainsi, l'atteinte pulmonaire semble spécifique de l'action toxique des fumonisines chez le porc. A côté de cette forme de l'intoxication, une hépatotoxicose plus ou moins intense peut également être observée.

2. L'hépatotoxicose :

Expérimentalement, l'atteinte hépatique est observée lors d'exposition à de faibles doses de fumonisines. En effet, en dessous de 4 mg de FB1/kg de poids vif/jour et par voie orale, seules des lésions hépatiques sans répercussion clinique sont observées. Entre 4 et 16 mg de FB1/kg de poids vif/jour, des cas d'oedème pulmonaire et d'hépatotoxicose clinique, ou l'absence de symptômes sont en revanche mentionnés. Au delà, seul l'oedème pulmonaire est observé [28].

Les signes cliniques de l'hépatotoxicose sont souvent frustes, dominés par une perte de poids, de l'inappétence pouvant conduire à de la cachexie, de la dépression. Un ictère, d'intensité variable est aussi mentionné.

Les ASAT, les PAL, les LDH, la bilirubine totale et le cholestérol sont augmentés. Cette augmentation est dose-dépendante et réversible, cessant lorsque l'exposition aux fumonisines cesse, parallèlement à une amélioration de l'état général [28]. La concentration sérique des GGT augmente en revanche de façon continue.

A l'autopsie, le foie est souvent brun et de consistance augmentée [28]. Des nodules de 1 à 7 mm de diamètre peuvent être présents et pourraient expliquer l'élévation de la concentration sérique des GGT. En effet, l'élévation plasmatique de cette enzyme étant considérée dans de nombreuses espèces comme un marqueur de lésions hépatiques préneoplasiques, elle pourrait résulter d'une action hépatocarcinogène des fumonisines [20]. Microscopiquement, ces nodules sont constitués de cordons composés de plusieurs couches d'hépatocytes ou d'hépatocytes disposés en amas entourés de travées fibreuses comprimant le parenchyme hépatique. Les mitoses sont rares. Aucune image de veine centrale et/ou d'espace porte n'est observable. Dans le reste de l'organe, des hépatocytes nécrosés, au cytoplasme hyperéosinophile, avec un noyau picnotique (voire une caryolyse) et des corps acidophiles sont décrits. Les mitoses sont sporadiques, des cellules endothéliales et des cellules de Küpffer proéminentes, parfois en agrégats, sont visibles. Dans certains cas, l'espace centrolobulaire est envahi par des érythrocytes, des cellules hémato-poïétiques, de la fibrose [28].

Des lésions rénales de nécrose tubulaire modérée, surtout dans le cortex, sont parfois observées. Les tubules sont dilatés, l'épithélium est irrégulier, partiellement nécrosé. Dans la lumière tubulaire, des cellules desquamées, des agrégats granuleux oranges (typiques de la bilirubine) ou éosinophiles sont parfois présents [28].

Une parakératose associée à une hyperkératose et une hyperplasie des cellules basales et des excroissances papillaires du stratum basal, sont par ailleurs décrites au niveau de l'oesophage [20]. Des ulcérations, une parakératose et des hémorragies sont parfois observées en partie oesophagienne de l'estomac [20]. Les entérocytes du sommet des villosités de l'intestin grêle et du colon desquament. Dans le colon, des cryptes abcédées et des érosions superficielles recouvertes d'un exsudat fibrinosuppurratif sont mentionnées [28].

C) LES VOLAILLES :

Diverses affections des volailles sont associées depuis 1973 à la consommation de maïs parasité par *F. moniliforme*

ou *F. proliferatum* : baisse des performances, refus de s'alimenter, faiblesse, diarrhée, mortalité. Des cas de mortalité dus à la consommation de grains contenant *F. moniliforme* ont aussi été rapportés chez des oiseaux sauvages [153]. Toutes ces pathologies ne sont sans doute pas imputables aux fumonisines, leur impact sur la production aviaire apparaissant expérimentalement limité à une atteinte embryonnaire et une altération de la croissance.

1. Embryolétalité et embryotoxicité :

La mortalité embryonnaire dépend d'une part de la dose de FB1 inoculée dans l'oeuf fertile, et d'autre part de l'âge de l'embryon (Tableau V). Une concentration de 1 µM dans l'oeuf embryonné de 1 jour est suffisante pour entraîner 50% de mortalité. A 10 jours, ces concentrations doivent être multipliées par un facteur voisin de 10. Les embryons morts présentent différentes anomalies morphologiques [62]. La tête est plus volumineuse que la normale, le corps plus petit et le crâne plus large en région postérieure. Dans certains cas, le volume de la tête est en partie dû à une hydrocéphalie. Le cou est plus long et le bec plus large que celui des témoins, le cartilage du bec, du processus mandibulaire et de certaines vertèbres présente des images de chondrostimulation. Des hémorragies des pattes, du cou, des membranes de l'oeuf et du vitellus sont décrites. La viscosité du vitellus est augmentée proportionnellement à la dose. Le foie est jaune, friable, avec des foyers de nécrose cellulaire. Les reins sont pâles et présentent des hémorragies focales ainsi qu'une atteinte des cellules épithéliales tubulaires. Des pétéchiés sont visibles sur le myocarde, les fibres musculaires sont plus petites, dissociées, avec des noyaux de taille variable, parfois picnotiques. Les poumons sont congestionnés et de consistance augmentée. Le cervelet et les testicules sont plus petits que la normale. Des hémorragies sont visibles sur la lamina propria et la musculature intestinales. Les individus ayant survécu à l'inoculation sont dans l'incapacité de casser la coquille de l'oeuf. D'autre part, leur développement folliculaire est tardif, les plumes ont une coloration métallique ou rouille.

Ainsi, la FB1 apparaît comme potentiellement embryotoxique et tératogène sur les oeufs embryonnés. Toutefois, son administration par voie intraveineuse n'entraînant pas l'apparition de résidus dans les oeufs [147], ces effets ne s'expriment sans doute pas dans les conditions naturelles. Ils posent en revanche un problème en toxicologie pour l'éva-

AGE DE L'EMBRYON	CONCENTRATION DE FB1 INOCULEE *	TAUX DE MORTALITE
1 jours	1 µM	50 %
	10 µM	70 %
	100 µM	100 %
10 jours	1 µM	30 %
	10 µM	60 %
	100 µM	80 %

* 100 µl de solution injectée par oeuf.

TABLEAU V. — Action embryolétale de la FB1 chez les volailles [62].

luation du risque chez l'homme. Ces aspects seront précisés ultérieurement à l'aide de l'étude des effets des fumonisines sur les rongeurs de laboratoire.

2. Effets sur la croissance :

Chez des dindons et les poulets âgés de 1 jour, la distribution d'une ration contenant 100 à 200 ppm de FB1 entraîne une baisse de l'indice de conversion alimentaire [69, 70, 153]. Certains animaux sont rachitiques et présentent une diarrhée noirâtre et collante qui serait due à une diminution de la digestibilité de la matière sèche de la ration [12]. Les modifications biochimiques sont voisines de celles décrites dans les autres espèces, à savoir une augmentation des ASAT et du rapport sphinganine/sphingosine [69, 70]. La mortalité est accrue, et est d'autant plus précoce et élevée que la dose est forte [61].

L'examen nécropsique révèle une atteinte hépatique, digestive, osseuse et thymique. Les poids du foie, du gésier et du proventricule sont anormalement élevés. Le foie est parsemé de foyers de nécrose de taille constante mais dont le nombre augmente avec la dose. L'épithélium biliaire est hyperplasié. Le cartilage de croissance des épiphyses tibiales est plus épais chez les individus exposés aux plus fortes doses de FB1 (300-400 ppm). Le cortex thymique est plus fin, et des modifications morphologiques et fonctionnelles des macrophages sont observées *in vitro* [101]. *In vivo*, une baisse de l'immunoglobulinémie est également décrite [102]. Une altération du système immunitaire est donc envisageable et des infections secondaires, ajoutées aux effets directs de l'intoxication, pourraient avoir de graves répercussions économiques dans les élevages industriels.

D) LES RUMINANTS :

1. Les ovins :

Chez les ovins adultes, l'administration de matériel de culture de *F. moniliforme* provoque une néphrotoxicité et une hépatotoxicité aiguës et fatales [64].

Chez les agneaux, lors d'administration quotidienne de faibles doses de fumonisines B1, B2 et B3 (jusqu'à 22,2 mg/kg de poids vif pendant 4 jours), les manifestations cliniques sont très frustes, dominées par un épisode de diarrhée et de la léthargie [37]. Aux plus fortes doses (45,5 mg/kg de poids vif pendant 4 jours), tous les agneaux meurent entre le 3ème et le 7ème jour. Un examen biochimique indique une atteinte hépatique (augmentation des concentrations plasmatiques des ASAT, des GGT, des PAL et des LDH) et rénale (augmentation des concentrations de la créatinine et de l'urée). L'insuffisance rénale aiguë semble être à l'origine de la mortalité. Tous les agneaux survivants sont euthanasiés le 11ème jour. Un examen histologique révèle une néphrose tubulaire et une hépatopathie modérée [37].

2. Les bovins :

L'administration orale de fumonisines (15, 31 ou 148 mg/kg d'aliment, pendant 31 jours) montre que les veaux sont des animaux moins sensibles que les porcs ou les équidés. L'alimentation et le gain de poids ne sont pas significa-

tivement modifiés, malgré une élévation des concentrations sériques des ASAT, des LDH, des GGT, de la bilirubine et du cholestérol dès le 10^{ème} jour. A l'autopsie, seuls deux veaux ayant reçu la plus forte dose présentaient des lésions hépatiques microscopiques (légères). Dans ce groupe, une altération de la lymphoblastogenèse est perceptible mais aucune autre fonction immunitaire ne semble altérée [95].

E) LES RONGEURS DE LABORATOIRE :

1. Le rat :

a) Intoxication à court et moyen terme :

L'administration orale de FB1 (15 mg/kg d'aliment) sur des périodes allant de quelques jours à quelques semaines entraîne surtout une néphrotoxicité et une hépatotoxicité [106, 131].

Les manifestations de l'intoxication restent discrètes: perte de poids, baisse de la consommation, polyurie. Elles s'accompagnent d'une augmentation des concentrations sanguines des ASAT, PAL, de la bilirubine totale, de l'acide urique [13]. Aux fortes doses, la cholestérolémie et la triglycéridémie sont aussi élevées, de même que la concentration sérique en Ig M. Une toxicité foetale, caractérisée par une altération de la croissance et du développement des os, en particulier des sternèbres et des corps vertébraux, a récemment été démontrée à la posologie de 60 mg/kg de poids vif *per os* [68].

A l'autopsie, des lésions sont observées sur le foie, les reins et le thymus. Leur intensité dépend du débit de dose, mais leur nature est constante pour des administrations réalisées sur des périodes de 4 jours à 4 semaines. Le foie est décoloré, son poids est diminué [13, 62, 143]. Une cirrhose avec hyperplasie hépatocellulaire et prolifération des canaux biliaires est décrite [64]. Les hépatocytes sont de taille variable; des cellules nécrosées, de l'anisocaryose, des noyaux picnotiques et des images de mitose (sporadiques) sont visibles [142]. Au microscope électronique, les mitochondries apparaissent plus volumineuses, des agrégats membranaires sont visibles dans les canalicules biliaires et dans le cytoplasme de certaines cellules. Le réticulum endoplasmique est dilaté, les lysosomes sont plus nombreux. Les microvillosités des cellules épithéliales biliaires sont moins nombreuses [106]. Une augmentation significative de la teneur hépatique en sphingosine et sphinganine libres, ainsi qu'une élévation du rapport sphinganine/sphingosine sont observées. Le mâle semble plus sensible que la femelle, sans qu'aucun élément ne permette d'expliquer ces différences (dès 15 ppm contre 50 ppm pour la femelle).

Une néphrotoxicité est observée pour des doses parfois inférieures à 15 ppm de FB1 dans l'aliment [106]. Le cortex rénal est la région la plus atteinte. Des cellules vacuolisées, des images d'autophagocytose et de dégénérescence cellulaire ainsi qu'une élévation de la densité en cellules mésangiales dans le glomérule sont décrites. Les interdigitations à la base des cellules épithéliales sont distendues et désorganisées. La membrane basolatérale est plus sensible que la membrane apicale, peut-être à cause d'une différence de composition et de fonction [13]. Ainsi, une réduction des transports tubulaires de l'acide *p*-aminohippurique (anion) et du tétraé-

thylammonium (cation) dans le cortex rénal sont décrites [131]. Les concentrations en sphinganine et en sphingosine sont supérieures à la normale [106]. L'urine contient des cellules chargées en lipides issues de la desquamation de l'épithélium tubulaire. Une polyurie associée à une diminution de l'osmolarité urinaire et une protéinurie sont observées [131]. La concentration en sphinganine et le rapport sphinganine/sphingosine sont augmentés dès 15 ppm pour le mâle et 50 ppm pour la femelle. Cette modification est fortement corrélée à l'existence des lésions rénales et la présence des cellules dans l'urine. Les lésions tubulaires sont également à l'origine d'une élévation urinaire de la gamma glutamyl transpeptidase, de la lactate déshydrogénase et de la N-acétyl D-glucosaminidase [131].

Bien qu'une atteinte du système immunitaire ait été décrite sur des rats intoxiqués par la FB1 [13], seul le thymus présentait des foyers de nécrose, un poids diminué et des lymphocytes lésés.

b) Intoxication à long terme :

Chez le rat, la distribution d'un aliment contaminé par *F. moniliforme* pendant plusieurs mois, entraîne l'apparition de carcinomes hépatocellulaires, avec cirrhose et adénofibrose, mais aussi des carcinomes de l'épithélium stomacal et une hyperplasie des cellules basales de l'oesophage. Les différentes lésions observées, en fonction de la durée de l'expérimentation et du type d'aliment distribué, sont données dans le tableau VI [60, 73, 158]. La responsabilité de la FB1 dans les hépatocarcinomes du rat fut établie par GELDERBLUM et ses collaborateurs [42]. Différentes études conduites *in vivo* chez le rat [42, 60, 73, 158] et *in vitro* sur bactéries [43] ou sur culture cellulaire [87] suggèrent que les fumonisines sont des initiateurs non génotoxiques agissant sur la prolifération et la différenciation cellulaire, par des mécanismes restant encore à établir. Par ailleurs, ces composés auraient également un effet promoteur, favorisant la multiplication des hépatocytes devenus résistants à la mycotoxine. Bien que la carcinogénicité des fumonisines n'ait pas pour l'instant été démontrée dans d'autres espèces que le rat, l'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a conclu, en 1993, que les cultures de *F. moniliforme* contenant des fumonisines sont carcinogènes chez les animaux d'expérience [57].

Enfin, d'autres manifestations toxiques sont décrites chez le rat, lors d'administration chronique de FB1. Une thrombose cardiaque intraventriculaire a ainsi été observée chez tous les animaux ayant ingéré quotidiennement de fortes doses d'un isolat de culture de *F. moniliforme*, sur des périodes allant de 44 à 78 jours [64]. Une hypercholestérolémie a également été signalée chez des rats ayant reçu 50 mg de FB1/kg d'aliment [39].

2. La souris :

Chez la souris, une alimentation contenant entre 1 et 81 ppm de FB1 entraîne différentes altérations suggérant une atteinte hépatique. Chez les mâles, la cholestérolémie diminue (dès 1 ppm). Chez les femelles, la cholestérolémie, la protéinémie, la bilirubinémie et les concentrations plasmatiques des ASAT, ALAT (alanine aminotransférase), PAL, LDH sont augmentées pour 27 et 81 ppm [146]. Des lésions

EXPERIMENTATION	RESULTATS	REF.
<p><u>par <i>F. moniliforme</i></u> Aliment contenant 4% de l'isolat MRC 826 pendant 286 jours, puis aliment à 2%</p>	Chez 80% des rats ayant survécu plus de 450 jours: carcinome hépatocellulaire, cirrhose, adénofibrose	[73]
Maïs contaminé, pendant 123 à 176 jours	Nodules hépatiques néoplasiques, adénofibrose, cholangiocarcinome	[158]
Maïs contaminé, pendant 2 ans	Cholangiocarcinome, carcinome hépatocellulaire, carcinome de l'épithélium stomacal, hyperplasie des cellules basales de l'oesophage	[60]
<p><u>Par la FB1</u> 50 ppm de FB1, pendant 6 mois, 12 mois, 20 mois et 26 mois</p>	Chez 100% des rats traités au moins 20 mois: cirrhose micro- et macronodulaire, et nodules de cholangiofibrose. Sur 66% des animaux: carcinome hépatocellulaire dont 40% avec des métastases	[42]

TABLEAU VI. — Action hépatocarcinogène de *Fusarium moniliforme* et des fumonisines chez le rat.

sont observées sur le foie et le cortex surrénalien des femelles. Des hépatocytes nécrosés, une cytomégalie, des figures de mitose et une infiltration par des neutrophiles et des macrophages sont rapportés. Le cortex surrénalien est infiltré par des macrophages [146].

Chez des souris gestantes, l'administration quotidienne de FB1 entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jour de gestation entraîne une augmentation de la mortalité maternelle aux doses de 50 ou 100 mg de FB1/kg d'aliment. Les animaux ayant survécu sont euthanasiés au 18^{ème} jour de gestation. A l'autopsie, de l'ascite et une atteinte hépatique sont visibles. Le gain de poids des mères, le nombre de foetus vivants par portée et le poids des foetus décroissent de manière dose-dépendante, au delà de 25 mg de FB1/kg d'aliment. A partir de 12,5 mg de FB1/kg d'aliment, des fissures palatines et un déficit de l'ossification du sternum, des doigts et des côtes sont observés dans les portées [45].

3. Le hamster :

Chez le hamster, les fumonisines administrées à des femelles gestantes, à des doses n'entraînant aucune modification clinique, provoquent une mortalité prénatale et des résorptions embryonnaires. Le pourcentage de femelles et de foetus concernés est d'autant plus élevé que la dose est forte: 100% avec 12 mg de FB1/kg de poids vif, distribuée entre le 8^{ème} et le 12^{ème} jour de gestation [40].

4. Le cochon d'inde :

Chez le cobaye, une ration contenant 50% de maïs contaminé par *F. moniliforme*, n'entraîne aucun trouble clinique.

Toutefois, une autopsie pratiquée après 15 jours d'administration révèle une entérite hémorragique, alors qu'une autopsie à 1 mois d'expérience ne montre aucune lésion [156]. Ces résultats suggèrent que l'entérite serait transitoire. Ils pourraient expliquer l'absence de lésions observées chez les chevaux lors des tentatives de reproduction du DJP (paragraphe 2.A.3).

F) LES PRIMATES :

1. Les primates non humains :

Chez les babouins, l'administration d'une ration contenant un isolat de culture de *F. moniliforme* entraîne un arrêt cardiaque soudain sur un animal, alors qu'un autre, ayant reçu des doses plus faibles pendant un temps plus long, présente une cirrhose à l'autopsie [64].

Chez les vervets, une altération du métabolisme des triglycérides et du cholestérol, ainsi que des hépatites, sont décrites lors d'exposition chronique à *F. moniliforme* [59]. L'administration d'une ration contenant moins de 4% de matière grasse et au maximum 54 mg de fumonisines/kg entraîne les mêmes modifications lipidiques plasmatiques qu'une alimentation athérogénique, à savoir une augmentation des apoprotéines B et du LDL-C (cholestérol des lipoprotéines à faible densité), sans modification des VLDL [43]. Ces altérations sont associées à une élévation des ASAT, des GGT, des ALAT et des LD. L'origine de l'hypercholestérolémie reste méconnue. Elle proviendrait plutôt d'une baisse de la clairance hépatique du cholestérol que d'une augmentation de sa synthèse. En effet, aucune accumulation de cholestérol

n'est observée dans le foie, alors qu'il s'accumule dans le plasma. L'absence de stase biliaire et d'hyperbilirubinémie suggère que les mycotoxines altéreraient de façon spécifique l'internalisation des VLDL dans les hépatocytes [39]. Ainsi, leur effet athérogénique pourrait expliquer les arrêts cardiaques observés dans certaines espèces animales. Le risque d'infarctus pourrait par ailleurs être accru en raison d'une altération de certains facteurs de coagulation : élévation du fibrinogène plasmatique et de l'activité du facteur VII.

2. L'homme :

Dans l'espèce humaine, les fumonisines pourraient être impliquées dans certains cancers de l'oesophage et dans l'athérosclérose [88].

Le taux de cancer de l'oesophage chez l'homme, normalement inférieur à 5 cas pour 100 000, atteint des taux de l'ordre de 50 à 200 pour 100 000 dans certaines régions du Transkeï (Afrique du sud) [74, 104]. Le maïs, bien que fréquemment moisi, y constitue un aliment de base. Les épis les plus pourris sont même utilisés pour la fabrication de boissons. Des analyses mycologiques, portant sur différents échantillons, révèlent une contamination par *F. moniliforme* significativement plus élevée dans les régions à fort taux de cancer que dans celles à faible taux ($P < 0,01$) [76]. Cette contamination fongique est à l'origine de concentrations en FB1 et FB2 significativement plus fortes dans les échantillons issus de zones à forte proportion de cancer (jusqu'à 118 ppm de FB1 et 230 ppm de FB2). Le même type d'observation a été fait en Chine, où la prévalence de *F. moniliforme* est 2 fois plus forte dans les régions «à cancer» (Linxian, dans la province du Henan) que dans les autres [163]. Dans le nord de la Chine, où le maïs est un aliment de base, la prévalence de l'athérosclérose est plus élevée que dans le sud où l'on se nourrit surtout de riz [39].

Ces éléments épidémiologiques, associés au caractère carcinogène des fumonisines chez le rat, font que ces composés sont considérés comme de «possibles carcinogènes» chez l'homme par le IARC [57]. Des recherches épidémiologiques plus étendues sont donc nécessaires pour déterminer le risque posé par l'ingestion des fumonisines chez l'homme [140].

Ainsi, dans les conditions naturelles, les équidés et les porcins sont les principales espèces domestiques sensibles à la toxicité des fumonisines, les volailles et les ruminants étant beaucoup plus résistants. Des différences de sensibilité sont également observées selon les conditions de l'intoxication (dose, rythme, durée...) et les individus. Bien qu'un grand nombre d'altérations puissent être observées, l'atteinte hépatique semble constante et pourrait constituer le point de départ de la toxicité des fumonisines. Leur caractère hépatocarcinogène chez le rat, leurs effets sur le métabolisme des triglycérides et du cholestérol, ainsi que leur action tératogène, en font des composés susceptibles de présenter un risque en santé publique. Ainsi, un grand nombre d'études sont aujourd'hui consacrées au devenir des fumonisines dans l'organisme et à leur(s) mécanisme(s) d'action. Voyons les éléments clés de la toxicocinétique de ces mycotoxines et les bases moléculaires de leur action cellulaire.

3 - Cinétique et actions cellulaires

A) TOXICOCINETIQUE :

Le suivi des fumonisines dans l'organisme est devenu possible grâce à leur marquage radioactif au carbone 14, sur les carbones 21 et 22 [125].

1. Absorption:

Chez le rat, la quasi totalité des fumonisines marquées administrées par voie orale est éliminée dans les fèces au bout de 24 heures [123]. La collecte de la bile par cathétérisation des canaux biliaires ne permet par ailleurs de récupérer que des traces de radioactivité (0,2% dans les 24 heures). Ces résultats suggèrent que l'absorption orale de la FB1 est très faible dans cette espèce [126]. Plus de 95% de la radioactivité excrétée correspondant à de la FB1, la mycotoxine ne semble pas être un substrat pour les micro-organismes intestinaux [126]. Chez les poules pondeuses, 0,7 +/- 0,5% de la radioactivité est mesurée dans la circulation plasmatique après administration orale de 2 mg de ¹⁴C-FB1/kg de poids vif [147]. Le pic plasmatique est équivalent à 28-103 ng de FB1 et/ou de métabolites par ml. Il est obtenu entre 1,5 et 2,5 heures. 97 +/- 3,73% de la radioactivité est éliminée dans les fèces en 24 heures. Chez les porcs, la quantité absorbée après une administration intragastrique est estimée entre 3 et 6% [99]. Chez les vervets, environ 72% de la radioactivité est retrouvée dans les fèces et le contenu intestinal en 3 jours [125].

Ainsi, l'absorption orale de la FB1 est faible dans la plupart des espèces animales. L'étude de son devenir dans l'organisme se fera donc essentiellement après administration intraveineuse.

2. Distribution :

a) Plasmatique :

Chez le rat, après injection de 7,5 mg de FB1/kg de poids vif, par voie intrapéritonéale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 minutes et égale 8,6 µg/ml. Les concentrations décroissent alors suivant une courbe mono-exponentielle. Le temps de demi-vie est de 18 minutes [122]. La technique utilisée dans cette expérimentation ayant une limite de détection égale à 50 ng/ml, il est possible que la FB1 persiste plus longtemps dans le plasma, à l'état de traces non détectables. L'évolution de la concentration plasmatique de la FB2 est similaire à celle de la FB1 [127].

Chez la poule pondeuse, après une administration intraveineuse de 2 mg de FB1/kg de poids vif, la concentration plasmatique de cette mycotoxine suit une cinétique bi-exponentielle [147]. La phase de distribution a un temps de demi-vie égal à 2,5 +/- 0,3 minutes. Le temps de demi-élimination est de 48,8 +/- 11,2 minutes. La clairance plasmatique est de 1,18 ml/min/kg.

Chez le porc, après une administration intraveineuse de 0,4 mg de FB1/kg de poids vif, la concentration plasmatique suit une courbe de type tri-exponentiel, avec 3 temps de demi-vie:

T1/2a = 2,2 minutes, T1/2b = 10,5 minutes et T1/2c = 182 minutes. La clairance plasmatique de la FB1 est égale à 9,1 ml/min/kg [99].

Chez les vervets, après administration intraveineuse de 1,6 mg de FB1/kg de poids vif, la concentration plasmatique semble décroître selon une cinétique bi-exponentielle avec une phase de distribution les 30 premières minutes, puis une phase d'élimination [125]. Cette dernière a un temps de demi-vie de 40 minutes. Mais là aussi, les limites de détection (50 ng/ml) et de quantification (100 ng/ml) peuvent constituer une limite à l'exploration complète de la toxicocinétique de la mycotoxine.

b) Tissulaire:

Chez le rat, 24 heures après une administration par voie intrapéritonéale de 7,5 mg de 14C-FB1/kg poids vif, 1% de la radioactivité est retrouvée dans le foie et moins de 1% dans les reins et les globules rouges [123]. Avec la même dose administrée par gavage, seules des traces non quantifiables sont retrouvées dans le foie, les reins et les globules rouges [123]. Toutefois, la radioactivité que l'on peut détecter dans le foie et les reins, après une administration intragastrique, persiste au moins 96 heures [89].

Chez la poule pondeuse, 24 heures après une administration intraveineuse ou orale de 2 mg de 14C-FB1/kg de poids vif, seules des traces sont retrouvées dans le foie, les reins et le tube digestif [147]. Le volume de distribution de la FB1 est égal à 18,27 ml/kg dans cette espèce.

Chez le vervet, 24 heures après une administration intraveineuse ou une administration orale de FB1 (respectivement 1,72 et 6,42 mg/kg de poids vif), 3,57% de la radioactivité persistant dans l'animal est retrouvée dans le foie, le plasma, les muscles et les reins. Des traces sont détectées dans les cellules de la lignée rouge, le cerveau, les poumons et le coeur [128].

Chez le porc, 72 heures après une administration intraveineuse de 0,4 mg de 14C-FB1/kg de poids vif, 19,8% de la radioactivité est encore présente dans l'organisme [99]. Les tissus marqueurs sont le foie et les reins. Le volume de distribution est égal à 2,4 litres/kg. L'administration de rations contenant 3 mg de 14C-FB1/kg d'aliment pendant 12 jours, puis 2 mg de 14C-FB1/kg pendant 12 jours, et enfin une ration non contaminée pendant 9 jours, révèle une bioaccumulation de la FB1 [100]. La radioactivité est détectable et quantifiable dans la bile, le foie et les reins dès le troisième jour de l'expérience. Dans ces deux organes, la radioactivité augmente tout au long de l'exposition, jusqu'au 24ème jour, puis rediminue (baisse de 2/3 en 3 jours) (Figure 3). Aucune radioactivité n'est détectée dans la rate, le muscle, l'encéphale, la graisse, les glandes endocrines et la peau (limite de détection: 11 ng de FB1 et métabolites/g de tissu). Des traces non quantifiables (inférieures à environ 20 ng/g de tissu) sont présentes dans le coeur et les poumons. La radioactivité est élevée dans le tractus digestif jusqu'à la fin de l'exposition.

Ainsi, quelle que soit l'espèce animale, des traces de radioactivité sont constamment retrouvées dans le foie et les reins, organes d'élimination de la mycotoxine.

3. Métabolisme :

L'analyse qualitative de l'urine ou des fèces montre que, dans toutes les espèces, la principale forme excrétée est la molécule administrée (FB1 ou FB2). Toutefois, environ 90% de la radioactivité détectée dans les fèces et l'intestin des vervets correspond à un mélange de FB1 (51,5%) et de monoesters, produits de l'hydrolyse partielle de la FB1 (37,5%) [125]. Des traces d'aminopolyols sont aussi détectées. Il semblerait que cette métabolisation ait lieu dans le tube digestif et non dans le foie, aucun produit d'hydrolyse n'ayant été détecté dans la bile [128]. L'hydrolyse serait due à l'action des enzymes digestives et/ou des micro-organismes du tube digestif [124].

En culture primaire d'hépatocytes de rat, l'incubation de 600 µM de FB1 ne révèle aucune biotransformation de la mycotoxine. Toutefois, la limite de détection étant comprise entre 50 et 100 ng pour la FB1, des métabolites mineurs sont peut-être passés inaperçus [22]. Par ailleurs, l'incubation de FB1 avec différentes enzymes microsomiales montre qu'elle n'est pas un substrat pour les monooxygénases cytochrome P450-dépendantes, ni pour les estérases [22]. Elle n'est pas non plus un substrat pour la lipase pancréatique porcine ni pour la triglycéride lipase endothéliale hépatique [22].

4. Elimination :

Après leur absorption, les fumonisines sont excrétées suivant deux voies : la voie urinaire et la voie biliaire, en proportion variable suivant l'espèce. Chez la poule pondeuse, 24 heures après administration intraveineuse de 2 mg de 14C-FB1/kg de poids vif, 97,7 +/- 3,73% de la radioactivité sont retrouvés dans les excréta [147]. Dans la même période, aucun résidu n'a été détecté dans les oeufs. Chez le porc, 21,2% de la radioactivité est éliminée dans l'urine et 58,3% dans les fèces dans les 72 heures qui suivent l'administration intraveineuse [99]. La même expérience, réalisée sur des animaux dont le cholédoque a été cathétérisé, montre que 70,8% de la dose est retrouvée dans la bile, ce qui suggère l'existence d'un cycle entérohépatique. Chez le rat, après une injection intrapéritonéale, 66% de la radioactivité est excrétée dans les fèces et 32% dans l'urine, en 24 heures [123]. Environ 88% de la radioactivité éliminée par voie biliaire est collectée dans les 4 heures suivant l'injection [126]. Chez les vervets, 47% de la dose administrée par voie veineuse est éliminée dans l'urine et les fèces, dans les 5 jours qui suivent l'injection de 14C-FB1: le reste n'a pu être retrouvé [125]. 9,6 à 27,4% de la radioactivité retrouvée dans les fèces correspond à un mélange de dérivés partiellement hydrolysés. Enfin, chez les vaches, aucun résidu de FB1 ni d'AP1 n'a été retrouvé dans le lait d'animaux exposés à de la FB1, par voie orale ou intraveineuse [118], pas plus que dans celui de truies (limite de détection: 30 ppb) [10].

Ainsi, dans la plupart des espèces, les fumonisines sont faiblement absorbées dans le tube digestif. Le foie et les reins sont toujours les tissus marqueurs, l'élimination de la mycotoxine se faisant par voies urinaire et biliaire. Cette élimination est rapide et sans biotransformation, la molécule principalement excrétée étant la FB1. Dans tous les cas, malgré une absorption faible et une élimination rapide, des petites doses

distribuées sur plusieurs jours à plusieurs mois se révèlent toxiques. L'exposition chronique aux fumonisines, réalisée chez le porc, révèle leur accumulation dans certains organes (Figure 3) [100]. La toxicité chronique de ces mycotoxines pourrait ainsi s'expliquer par leur bioaccumulation dans l'organisme ou être la conséquence d'une accumulation de leurs effets toxiques. Voyons à présent les bases moléculaires et les mécanismes d'action de ces composés.

B) MECANISMES D'ACTION :

Au sein de la cellule, les fumonisines perturbent les fonctions biologiques de plusieurs protéines, l'essentiel de leurs effets semblant résulter d'une altération de la biosynthèse des sphingolipides.

1. Fumonisines et biosynthèse des sphingolipides :

Les fumonisines sont des molécules dont la structure est proche de celle de la sphingosine, composant cellulaire qui constitue le squelette carboné des sphingolipides (Figure 1), impliqués dans les structures cellulaires, la croissance, la différenciation et la transformation néoplasique. Elles agiraient par inhibition des N-acyltransférases intervenant dans la synthèse et le catabolisme des céramides (Figure 4). Différents travaux suggèrent une double compétition sur les sites enzymatiques des N-acyltransférases, par analogie structurale entre la FB1 et la sphinganine d'une part, et par analogie structurale entre la FB1 et l'acyl CoA d'autre part (Figure 4). Des concentrations inhibant 50% de ces activités enzymatiques ont ainsi été obtenues *in vitro* sur cultures primaires d'hépatocytes de rats pour la FB1 et la FB2 (0,1 μ M) [149]. L'inhibition de la biosynthèse des sphingolipides conduit d'une part à l'accumulation de sphingolipides libres (en particulier la sphinganine) et d'autre part à une déplétion en céramides. Cette inhibition peut être révélée par l'augmentation

du rapport sphinganine/sphingosine, observée dans divers tissus et dans le sérum d'animaux ayant consommé des fumonisines. Ce rapport constitue donc un marqueur dose-dépendant précoce et spécifique d'une exposition aux fumonisines, pouvant être utilisé à titre épidémiologique, dans le dépistage pré-clinique des intoxications [105, 150].

Les conséquences d'une inhibition de la synthèse des sphingolipides sur la physiologie cellulaire sont nombreuses et font intervenir les fonctions des bases sphingoïdes et des céramides. La sphingosine et les céramides sont des seconds messagers impliqués dans l'apoptose [46, 50, 90, 91], la croissance et la différenciation cellulaires [63, 93, 115, 130, 148, 154, 164, 165], l'inflammation [19, 27], la sécrétion protéique [50], l'endocytose [26], sans oublier la synthèse des autres classes de sphingolipides. Les bases sphingoïdes et les céramides agiraient en régulant la transcription de certains gènes [27, 29, 63, 107, 114] et l'activité de protéines cellulaires [11, 30, 48, 49, 50, 78, 83, 92]. Les fumonisines, en altérant l'activité céramide synthétase, vont pouvoir altérer de nombreux processus biologiques. Avant de voir plus en détails quelles peuvent être les relations entre les manifestations cliniques des intoxications et les altérations du métabolisme des sphingolipides, voyons deux autres actions possibles de ces mycotoxines : une perturbation des courants calciques et une altération de la protéine kinase C.

2. Autres mécanismes d'action :

Les fumonisines, en bloquant le courant entrant de calcium induit par une dépolarisation, réduisent l'amplitude de la contraction et la tension maximale du muscle cardiaque de grenouille [112]. Cet effet, bien que rapidement réversible, pourrait expliquer les arrêts cardiaques parfois observés chez le cheval atteint de leucoencéphalomalacie et chez le rat. La sphingosine étant associée au comportement contractile de myocytes cardiaques [79, 152], l'altération des courants cal-

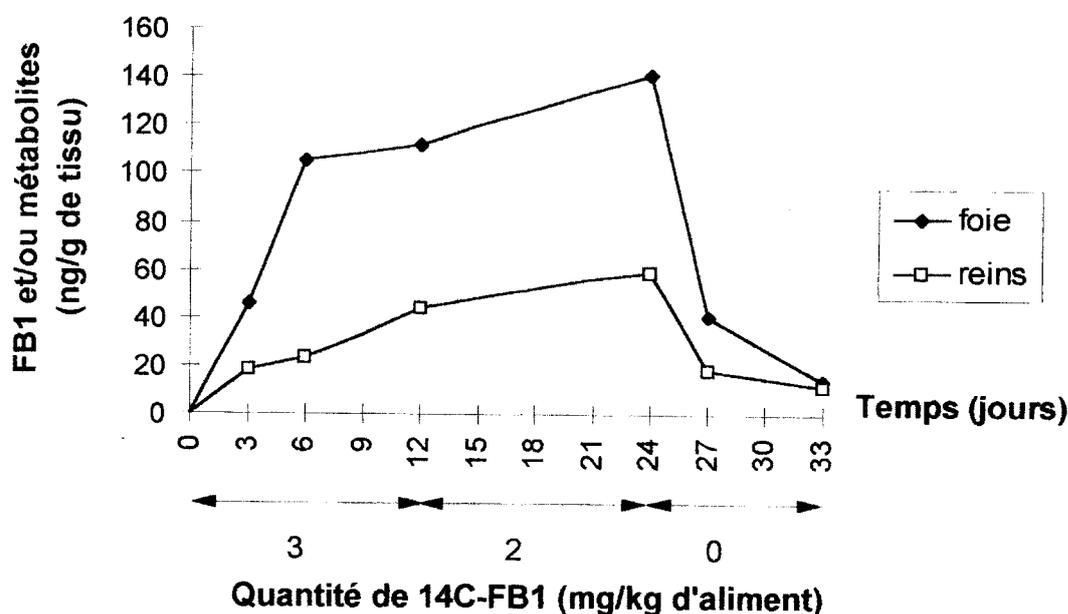


FIGURE 3. — Evolution de la concentration de la FB1 et de ses métabolites, dans le foie et les reins du porc [100].

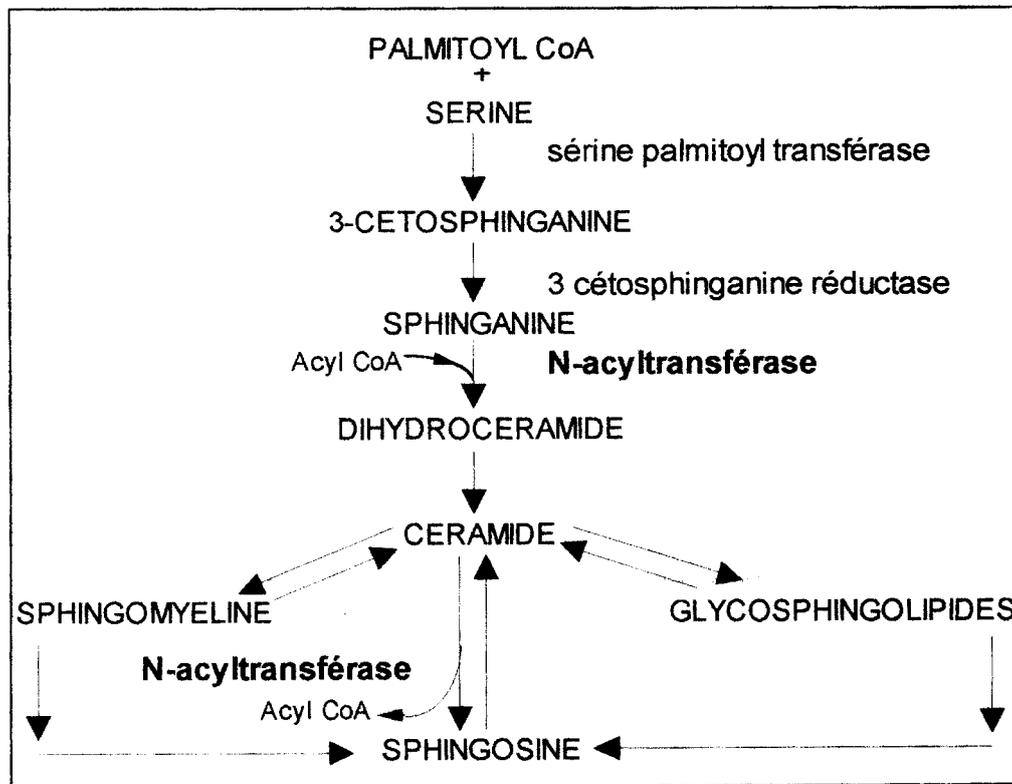


FIGURE 4. — Voies de biosynthèse des sphingolipides [88].

ciques pourrait également résulter d'une perturbation du métabolisme des sphingolipides.

La sphingosine étant un inhibiteur de la protéine kinase C (PKC) [80], la FB1 pourrait altérer directement l'activité de cette kinase, en raison d'une analogie structurale avec le sphingoïde [56]. Des études *in vitro* sur cultures cellulaires révèlent une inhibition sélective des différents isoformes de la PKC [83]. La diversité des effets cytotoxiques observés *in vivo* et *in vitro* pourrait ainsi être la conséquence de la répartition de ces kinases dans l'organisme et dans la cellule, et de la diversité de leurs fonctions.

En résumé, quelles que soient leurs cibles moléculaires, les fumonisines sont susceptibles d'altérer les phénomènes de croissance, de différenciation et de mort cellulaire. De plus, les sphingolipides sont des constituants structuraux essentiels des membranes cellulaires, en particulier dans le système nerveux. Il est donc possible qu'une partie des lésions observées lors d'intoxication soit la conséquence d'une atteinte de l'intégrité membranaire. Nous allons à présent envisager les relations pouvant exister entre les mécanismes d'action des fumonisines et leur cytotoxicité.

C) FUMONISINES ET CYTOTOXICITE

Les lésions observées dans différentes espèces animales suggèrent que les fumonisines sont des molécules cytotoxiques. La description de cette cytotoxicité permettra de dégager des hypothèses concernant le(s) mécanisme(s) mis en oeuvre dans les manifestations cliniques.

1. Description :

Les manifestations de la cytotoxicité des fumonisines sont très variables et fonction des mycotoxines en cause et du type cellulaire. On peut constater une altération du cycle cellulaire avec inhibition de la prolifération [1, 33, 44, 162] ou un déclenchement de l'apoptose [151], ou de la mitose [32]. Les altérations morphologiques associées à ces effets sont nombreuses : cellules arrondies et détachées du milieu [1], noyau désintégré et cytoplasme vacuolisé [44, 101], érythrocytes ressemblant à des érythroblastes [32], poikilocytes en forme de fuseau [32]. Enfin, des atteintes fonctionnelles peuvent être observées seules : baisse de la phagocytose [101], augmentation de la perméabilité membranaire [103].

La FA1 et la FA2 ne semblent pas cytotoxiques *in vitro*, quel que soit le type de cellule en culture [1]. Les aminopolyols, en revanche, sont cytotoxiques pour différentes cultures cellulaires tandis que les fumonisines B n'ont d'effet que sur certaines lignées cellulaires. La molécule la plus cytotoxique pour une lignée n'est pas forcément la plus cytotoxique pour une autre lignée [1]. La forme active des fumonisines pourrait donc être l'aminopolyol, obtenu après action de carboxylés-térases. En effet, au pH du milieu intersticiel, les acides tricarboxyliques sont porteurs de charges négatives, les aminopolyols, moins polaires, ont donc une meilleure pénétration et diffusion intracellulaire, qui pourrait expliquer leur plus forte cytotoxicité. Des concentrations élevées en carboxylés-térases sont présentes dans le foie, les reins, le duodénum et le cerveau, qui sont tous des organes lésés par les fumonisines. Cependant, l'hypothèse d'une activation des fumoni-

sines par les carboxylestérases ne concorde pas avec les résultats des études métaboliques *in vivo* et *in vitro*, les métabolites hydrolysés des fumonisines n'étant que rarement mis en évidence (paragraphe 3).

Le type cellulaire semble déterminant dans les manifestations de la cytotoxicité des fumonisines. Ainsi, sur macrophages aviaires, la FB1 provoque *in vitro* une diminution de la viabilité et de l'activité phagocytaire [24]. Sur les lymphocytes périphériques, on observe une diminution de la viabilité des cellules extraites du sang de poulets ayant ingéré un aliment contaminé par la FB1 et la FB2 [32]. Cet effet est plus important chez les individus âgés de 1 jour que chez ceux de 7 jours. D'autres anomalies cellulaires ont pu être observées: érythrocytes semblables à des érythroblastes, figures de mitose dans des cellules rouges, poikilocytes fuselés. Sur les cellules LLC-PK1 (cellules épithéliales rénales), suivant la dose de FB1 et de FB2 utilisée, on peut observer une inhibition de la prolifération (entre 10 et 35 μM) ou une cytotoxicité (avec mort cellulaire, pour une dose > à 35 μM) [162]. Sur les hépatocytes de rat, la cytotoxicité des FB1 et FB2 est fortement corrélée au transport de la toxine dans la cellule. Toutefois, les expériences *in vitro* de CAWOOD et coll. [22] montrent que les hépatocytes sont des cellules peu sensibles aux fumonisines, comparés à d'autres lignées cellulaires. Sur les cellules endothéliales des artères pulmonaires du porc, la FB1 entraîne une accumulation de sphinganine libre et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux [103].

Signalons pour finir que ces mycotoxines sont également phytotoxiques [1, 5, 36], les AP apparaissant plus toxiques que les fumonisines, en particulier l'AP1.

On peut donc constater que la cytotoxicité des fumonisines varie fortement selon le type cellulaire et la mycotoxine. L'origine de ces différences reste toutefois méconnue.

2. Origine de l'action cytotoxique des fumonisines :

Deux processus peuvent entraîner la mort cellulaire : la nécrose et l'apoptose. Les fumonisines entraînent des bouleversements biochimiques importants au sein des cellules, pouvant conduire à leur nécrose, les sphingolipides étant impliqués dans de nombreuses voies métaboliques et dans le maintien de l'intégrité membranaire. Toutefois, à l'heure actuelle, les étapes des processus nécrotiques pouvant être impliqués dans la cytotoxicité des fumonisines ne sont pas encore caractérisées. En revanche, la mise en évidence récente d'altérations de type apoptique dans des cellules CV-1 (cellules rénales de singe) exposées à la FB1 focalise l'attention des chercheurs [30]. Les céramides et la sphingosine sont en effet capables de reproduire les particularités morphologiques des cellules en apoptose (fragmentation de l'ADN, condensation de la chromatine, diminution de la taille) dans plusieurs lignées cellulaires [46, 50, 87, 90]. Une altération du métabolisme de ces composés pourrait ainsi être le facteur déclenchant d'un processus apoptique.

3. Relation avec les manifestations cliniques :

Des relations entre cytotoxicité et toxicité nerveuse, pulmonaire, hépatique et rénale des fumonisines peuvent être dégagées. La toxicité nerveuse se rencontre chez les équidés,

elle se caractérise par des lésions de liquéfaction de la substance blanche dans le système nerveux central. *In vitro*, les fumonisines entraînent une baisse de la concentration cellulaire en sphingomyéline dans les neurones de souris. Les sphingomyélines étant des constituants présents en grande quantité dans le système nerveux, en particulier dans les membranes, leur disparition pourrait expliquer la raréfaction du tissu nerveux [81]. Une atteinte vasculaire pourrait également être à l'origine des lésions observées. En effet, la FB1 altère le fonctionnement de la barrière endothéliale [103], et un oedème périvasculaire marqué est décrit dans le cerveau de chevaux intoxiqués par les fumonisines [72]. Ces lésions constituent peut-être le stade initial de la LEM, une atteinte primitive du système vasculaire pouvant induire des lésions secondaires de dégénérescence de la substance blanche [157].

La toxicité pulmonaire des fumonisines se manifeste chez le porc sous forme d'un oedème pulmonaire associé ou non à un hydrothorax. Cet oedème peut avoir trois origines : hémodynamique, cytolytique ou inflammatoire. Une altération hémodynamique pourrait faire suite à une congestion cardiaque, une cardiotoxicité étant rapportée chez le rat et chez le babouin [64]. Toutefois, l'auscultation cardiaque et la réalisation d'électrocardiogrammes sur des porcs intoxiqués ne révèlent aucune anomalie [28]. L'oedème pulmonaire pourrait aussi être consécutif à une altération de la perméabilité vasculaire. En effet, *in vitro*, la FB1 entraîne une accumulation de sphinganine libre et une augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales pulmonaires du porc [153]. Enfin, une origine inflammatoire de l'oedème pulmonaire ne peut être exclue, des agrégats de membrane étant décrits dans le cytoplasme des macrophages intravasculaires pulmonaires des porcs intoxiqués [28]. Ces altérations pourraient conduire à leur activation et provoquer le relargage de substances vasoactives à l'origine de l'oedème pulmonaire porcin [28].

L'hépatotoxicité des fumonisines est décrite dans toutes les espèces animales (chapitre 2). *In vitro*, c'est sur des cultures primaires d'hépatocytes de rat que l'inhibition de la biosynthèse des sphingolipides par la FB1 a été mise en évidence pour la première fois [145]. Cependant, GELDERBLUM et coll. [44] n'ont trouvé aucune relation entre la cytotoxicité hépatique et ces altérations biochimiques. Le mécanisme d'action hépatotoxique des fumonisines reste donc inconnu.

Une dégénérescence de l'épithélium tubulaire rénal est décrite chez le cheval, le porc, le rat et les ovins. *In vitro*, la prolifération des cellules LLC-PK1 est inhibée lorsqu'elles sont exposées à des quantités de FB1 comprises entre 10 et 35 μM . Au delà de 35 μM , on observe une mortalité cellulaire accrue. De même, la mycotoxine inhibe la prolifération des cellules rénales de chien (MDCK) : 50% d'inhibition entre 36 et 54 μM de FB1 [1]. Ces effets se manifestent 24 heures après le début de l'exposition et semblent corrélés à une inhibition de la biosynthèse des sphingolipides [159].

Ainsi, l'inhibition de la biosynthèse des sphingolipides entraîne des modifications cellulaires qui peuvent expliquer certaines des manifestations cliniques et lésionnelles observées. Cependant, de nombreuses inconnues persistent. Elles

concernent principalement les mécanismes des actions hépatotoxiques et l'origine des différences de sensibilité d'espèce à la toxicité des fumonisines.

Conclusion générale

Les fumonisines sont des mycotoxines produites essentiellement par le genre *Fusarium* et plus particulièrement par *Fusarium moniliforme*, parasite fréquent du maïs. Cette céréale constituant une base importante de l'alimentation, les fumonisines sont impliquées dans des pathologies affectant de nombreuses espèces animales, y compris l'homme, et ce sur tous les continents. Pour le vétérinaire, les pathologies qu'elles déterminent sont identifiées depuis longtemps aux États-Unis chez les équidés et le porc. En France, ces intoxications, longtemps méconnues, ont été récemment mises en évidence dans le sud-ouest, où plusieurs cas de leucoencéphalomalacie équine ont été détectés [9]. Il est probable que l'incidence de cette maladie, ainsi que celle des autres affections auxquelles les fumonisines sont associées, demeurent encore sous estimée. Une collaboration accrue entre vétérinaires, mycologues et chercheurs est essentielle pour diagnostiquer et prévenir ces affections chez l'animal, et mieux comprendre le risque posé en santé publique par une exposition permanente à ces composés.

Bibliographie

1. — ABBAS (H.K.), GELDERBLOM (W.C.A.), CAWOOD (M.E.) et SHIER (W.T.) : Biological activities of fumonisins, mycotoxins from *Fusarium moniliforme*, in Jimsonweed (*Datura stramonium L*) and mammalian cells cultures. *Toxicon*, 1993, **31**, 345-353.
2. — ABBAS (H.K.) : First report of production of FB1 by *Fusarium polyphialidicum* collected from seeds of *Pinus strobus*. *Plant disease*, 1995, **79**, 642.
3. — ABBAS (H.K.) : First report of FB1, B2 and B3 production by *Fusarium oxysporum var. redolens*. *Plant disease*, 1995, **79**, 968.
4. — ABBAS (H.K.), TANAKA (T.), DUKE (S.O.) et BOYETTE (C.D.) : Susceptibility of various crop and weed species to AAL-toxin, a natural herbicide. *Weed technology*, 1995, **9**, 125-130.
5. — ABBAS (H.K.) et RILEY (R.T.) : The presence and phytotoxicity of fumonisins and AAL-toxin in *Alternaria alternata*. *Toxicon*, 1996, **34**, 133-136.
6. — AKIYAMA (H.), MIYAHARA (M.), TOYODA (M.) et SAITO (Y.) : Liquid chromatographic determination of fumonisins B1 and B2 in corn by precolumn derivatization with 4-(N,N-dimethylamino-sulfonyl)-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole (DBD-F). *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 1995, **36**, 77-81.
7. — AZCONA-OLIVEIRA (J.I.), ABOUZIED (M.M.), PLATTNER (R.D.) et PESTKA (J.J.) : Production of monoclonal antibodies to the mycotoxins fumonisins B1, B2 and B3. *J. Agric. Food Chem.*, 1992, **40**, 531-534.
8. — AZCONA-OLIVEIRA (J.I.), ABOUZIED (M.M.), PLATTNER (R.D.), NORRED (W.P.) et PESTKA (J.J.) : Generation of antibodies reactive with fumonisins B1, B2 and B3 by using cholera toxin as the carrier adjuvant. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1992, **58**, 169-173.
9. — BAILY (J-D.), RAYMOND (I.), LE BARS (P.), GUYOMARD (Y.), ABADIE (J.), LE BARS (J.), GUERRE (P.), DELVERDIER (M.) et BURGAT (V.) : Leucoencéphalomalacie des Equidés. Cas rapportés au CNITV. *Revue Méd. Vét.*, 1996, **147**, 787-796.
10. — BECKER (B.A.), PACE (L.), ROTTINGHAUS (G.E.), SHELBY (R.), MISFELDT (M.) et ROSS (P.F.) : Effects of feeding fumonisin B1 in lactating sows and their suckling pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56**, 1253-1258.
11. — BELL (R.M.), HANNUN (Y.A.) et LOOMIS (C.R.) : Mechanism of regulation of protein kinase C by lipid second messengers. *Symp. Fundam. Cancer Res.*, 1986, **39**, 145-156.
12. — BEZUIDENHOUT (S.), GELDERBLOM (W.C.A.), GORST-ALLMAN (C.), MARASAS (W.F.O.), SPITELLER (G.) et VLEGGAAR (R.) : Structure elucidation of the fumonisins, mycotoxins from *Fusarium moniliforme*. *J. Chem. Soc. Commun.*, 1988, 743-745.
13. — BONDY (G.), SUZUKI (C.), BARKER (M.), ARMSTRONG (C.), FERNIE (S.), HIERLIHY (L.), ROWSELL (P.) et MUELLER (R.) : Toxicity of fumonisin B1 administered intraperitoneally to male Sprague-Dawley rats. *Fd. Chem. Toxic.*, 1995, **33**, 653-665.
14. — BOTHAST (R.J.), BENNETT (G.A.), VANCAUWENBERGE (J.E.) et RICHARD (J.L.) : Fate of fumonisin B1 in naturally contaminated corn during ethanol fermentation. *Appl. Environ. Microbiology*, 1992, **58**, 233-236.
15. — BOTTALICO (A.), LOGRIECO (A.), RITIENI (A.), MORETTI (A.), RANDAZZO (G.) et CORDA (P.) : Beauvericin and fumonisin B1 in preharvest *Fusarium moniliforme* maize ear rot in Sardinia. *Food Add. Conta.*, 1995, **12**, 599-607.
16. — BOYLE (C.D.) et KISHI (Y.) : Absolute configuration at the tricarballic acid moieties of fumonisin B2. *Tetrahedron letters*, 1995, **36**, 4579-4582.
17. — BROWNE (C.F.) et CULLEN (J.) : Characterization of experimental induced equine leukoencephalomalacia (ELEM) in Ponies (*Equus caballus*) : preliminary report. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1987, **29**, 34-38.
18. — CAHAGNIER (B.), MELCION (D.) et RICHARD-MOLARD (D.) : Growth of *Fusarium moniliforme* and its biosynthesis of fumonisin B1 on maize grain as a function of different water activities. *Lett. Appl. Microbiol.*, 1995, **20**, 247-251.
19. — CANDELLA (M.), BARKER (S.C.) et BALLOU (L.R.) : Sphingosine synergistically stimulates tumor necrosis factor alpha-induced prostaglandin E2 production in human fibroblasts. *J. Exp. Med.*, 1991, **174**, 1363-1369.
20. — CASTEEL (S.W.), TURK (J.R.), COWART (R.P.) et ROTTINGHAUS (G.E.) : Chronic toxicity of fumonisin in weanling pigs. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1993, **5**, 413-417.
21. — CAWOOD (M.E.), GELDERBLOM (W.C.A.), VLEGGAAR (R.), BERHEND (Y.), THIEL (P.G.) et MARASAS (W.F.O.) : Isolation of the fumonisin mycotoxins: a quantitative approach. *J. Agric. Food Chem.*, 1991, **39**, 1958-1962.
22. — CAWOOD (M.E.), GELDERBLOM (W.C.A.), ALBERTS (J.F.) et SNYMAN (S.D.) : Interaction of 14C-labelled fumonisin B mycotoxins with primary rat hepatocyte cultures. *Fd. Chem. Toxic.*, 1994, **32**, 627-632.
23. — CHAMBERLAIN (W.J.), BACON (C.W.), NORRED (W.P.) et VOSS (K.A.) : Levels of fumonisin B1 in corn naturally contaminated with aflatoxins. *Fd. Chem. Toxic.*, 1993, **31**, 995-998.
24. — CHATTERJEE (D.) et MUKHERJEE (S.K.) : Contamination of indian maize with fumonisin B1 and its effects on chicken macrophage. *Lett. Appl. Microbiol.*, 1994, **18**, 251-253.
25. — CHEN (J.), MIROCHA (C.), XIE (W.), HOGGE (L.) et OLSON (D.) : Production of the mycotoxin fumonisin B1 by *Alternaria alternata f. sp. lycopersici*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1992, **58**, 3928-3931.
26. — CHEN (C.S.), ROSENWALD (A.G.) et PAGANO (R.E.) : Ceramide as a modulator of endocytosis. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 13291-13297.
27. — CHEN (J.), NIKOLOVA-KARAKASHIAN (M.), MERRILL (A.H.) et MORGAN (E.T.) : Regulation of cytochrome P-450 2C11 (CYP2C11) gene expression by interleukine-1, sphingomyelin hydrolysis, and ceramides in rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 25233-25238.
28. — COLVIN (B.M.), COOLEY (A.J.) et BEAVER (R.W.) : Fumonisin toxicosis in swine: clinical and pathologic findings. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1993, **5**, 232-241.
29. — COSTELLO (R.), LECINE (P.), KAHN-PERLES (B.), ALGARTE (M.), LIPCEY (C.), OLIVE (D.) et IMBERT (J.) : Activation du système de facteurs de transcription Rel:NF-KB. *Médecine / Sciences*, 1995, **11**, 957-965.
30. — DBAIBO (G.S.), PUSHKAREVA (M.Y.), JAYADEV (S.), SCHWARZ (J.K.), HOROWITZ (J.M.), OBEID (L.M.) et HANNUN (Y.A.) : Retinoblastoma gene product as a downstream target for a ceramide-dependant pathway of growth arrest. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1995, **92**, 1347-1351.
31. — DOKO (M.B.) et VISCONTI (A.) : Occurrence of fumonisins B1 and B2 in corn and corn-based human foodstuffs in Italy. *Food add. Conta.*, 1994, **11**, 433-439.
32. — DOMBRINK-KURTZMAN (M.A.), JAVED (T.), BENNETT (G.A.), RICHARD (J.L.), COTE (M.M.) et BUCK (W.B.) : Lymphocyte cytotoxicity and erythrocytic abnormalities induced in broiler chicks by fumonisin B1 and B2 and moniliformin from *Fusarium proliferatum*. *Mycopathologia*, 1993, **124**, 47-54.
33. — DOMBRINK-KURTZMAN (M.A.), BENNETT (G.A.) et RICHARD (J.L.) : An optimized MTT bioassay for determination of cytotoxicity of fumonisins in turkey lymphocytes. *J. AOAC Intern.*, 1994, **77**, 512-516.
34. — DUPUY (J.), LE BARS (P.), BOUDRA (H.) et LE BARS (J.) : Thermostability of fumonisin B1, a mycotoxin from *Fusarium moniliforme*, in corn. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1993, **59**, 2864-2867.

35. — DUPUY (J.), LE BARS (P.), LE BARS (J.) et BOUDRA (H.) : Determination of FBI in corn by instrumental thin layer chromatography. *J. Planar Chromatogr.*, 1993, **6**, 476-480.
36. — DUPUY (J.) : Principales mycotoxines produites par des souches de *Fusarium* isolées de céréales. 229 p. Thèse Doct. : production animale et qualité des denrées, Toulouse, I.N.P., 1994.
37. — EDRINGTON (T.S.), KAMPS-HOLTZAPPEL (C.A.), HARVEY (R.B.), KUBENA (L.F.), ELISSALDE (M.H.) et ROTTINGHAUS (G.E.) : Acute hepatic and renal toxicity in Lambs dosed with Fumonisin-containing culture material. *J. Anim. Sci.*, 1995, **73**, 508-515.
38. — FAZEKAS (B.) et TOHNE HADJU (E.) : Incidence of fumonisin B1 mycotoxin in maize cultivated in Hungary. *Magyar allatorvosok lapja*, 1995, **8**, 515-518.
39. — FINCHAM (J.E.), MARASAS (W.F.O.), TALJAARD (J.J.F.), KRIEK (N.P.J.), BADENHORST (C.J.), GELDERBLOM (W.C.A.), SEJER (J.V.), SMUTS (C.M.), FABER (M.), WEIGHT (M.J.), SLAZUS (W.), WOODROOF (C.W.), VAN WYK (M.J.), KTUGER (M.) et THIEL (P.G.) : Atherogenic effects in a non-human primate of *Fusarium moniliforme* cultures added to a carbohydrate diet. *Atherosclerosis*, 1992, **94**, 13-25.
40. — FLOSS (J.L.), CASTEEL (S.W.), JOHNSON (G.C.), ROTTINGHAUS (G.E.) et KRAUSE (G.F.) : Developmental toxicity in hamsters of an aqueous extract of *Fusarium moniliforme* culture material containing known quantities of fumonisin B1. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1994, **36**, 5-10.
41. — GELDERBLOM (W.C.A.), JASKIEWICZ (K.), MARASAS (W.F.O.), THIEL (P.G.), HORAK (R.M.), VLEGGAR (R.) et KRIEK (N.P.J.) : Fumonisin-novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1988, **54**, 1806-1811.
42. — GELDERBLOM (W.C.A.), KRIEK (N.P.J.), MARASAS (W.F.O.) et THIEL (P.G.) : Toxicity and carcinogenicity of the *Fusarium moniliforme* metabolite, fumonisin B1, in rats. *Carcinogenesis*, 1991, **12**, 1247-1251.
43. — GELDERBLOM (W.C.A.) et SNYMAN (S.D.) : Mutagenicity of potentially carcinogenic mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *Mycotoxin Res.*, 1991, **7**, 46-52.
44. — GELDERBLOM (W.C.A.), SNYMAN (S.D.), VAN DER WESTHUIZEN (L.) et MARASAS (W.F.O.) : Mitoinhibitory effect of FBI on rat hepatocytes in primary culture. *Carcinogenesis*, 1995, **16**, 625-631.
45. — GROSS (S.M.), REDDY (R.V.), ROTTINGHAUS (G.E.), JOHNSON (G.) et REDDY (C.S.) : Developmental effects of fumonisin B1-containing *Fusarium moniliforme* culture extract in CD1 mice. *Mycopathologia*, 1994, **128**, 111-118.
46. — GULBINS (E.), BISSONNETTE (R.), MAHBOUDI (A.), MARTIN (S.), NISHIOKA (W.), BRUNNER (T.), BAIER (G.), BITTERLICH-BAIER (G.), BYRD (C.), LANG (F.), KOLESNICK (R.), ALTMAN (A.) et GREEN (D.) : FAS-induced apoptosis is mediated via a ceramide-initiated RAS signaling pathway. *Immunity*, 1995, **2**, 1-20.
47. — HAMEURT-FORTINEAU (J.-M.) : La leucoencéphalomalacie équine: toxicité de *Fusarium moniliforme*. 151 p. Thèse : Méd. Vét. : Nantes, 1988.
48. — HANNUN (Y.A.), LOOMIS (C.R.), MERRILL (A.H.) et BELL (R.M.) : Sphingosine inhibition of protein kinase C activity and a phorbol dibutyrate binding *in vitro* and in human platelets. *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**, 12604-12609.
49. — HANNUN (Y.A.) et BELL (R.M.) : Regulation of protein kinase C by sphingosine and lysosphingolipids. *Clin. Chim. Acta.*, 1989, **185**, 333-354.
50. — HANNUN (Y.A.) : The sphingomyelin cycle and the second messenger function of ceramide. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269**, 3125-3128.
51. — HARRISON (L.R.), COLVIN (B.M.), GREENE (J.T.), NEWMAN (L.E.) et COLE (J.R.) : Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by FBI, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1990, **2**, 217-221.
52. — HENDRICH (S.), MILLER (K.A.), WILSON (T.M.) et MURPHY (P.A.) : Toxicity of *Fusarium proliferatum*-fermented nixtamalized corn-based diets fed to rats: effect of nutritional status. *J. Agric. Food Chem.*, 1993, **41**, 1649-1654.
53. — HOLCOMB (M.), SUTHERLAND (J.B.), CHIARELLI (M.P.), KORFMACHER (W.A.), THOMPSON (H.C.), LAY (J.O.), HANKINS (L.J.) et CERNIGLIA (C.E.) : HPLC and FAB Mass Spectrometry analysis of fumonisins B1 and B2 produced by *Fusarium moniliforme* on food substrates. *J. Agric. Food Chem.*, 1993, **41**, 357-360.
54. — HOLCOMB (M.), THOMPSON (H.C.) et HANKINS (L.J.) : Analysis of fumonisin B1 in rodent feed by gradient elution HPLC using precolumn derivatization with FMOF and fluorescence detection. *J. Agric. Food Chem.*, 1993, **41**, 764-767.
55. — HOPMANS (E.C.) et MURPHY (P.A.) : detection of fumonisin B1, B2 and B3 and hydrolyzed fumonisin B1 in corn-containing foods. *J. Agric. Food Chem.*, 1993, **41**, 1655-1658.
56. — HUANG (C.), DICKMAN (M.), HENDERSON (G.) et JONES (C.) : Repression of protein kinase C and stimulation of cyclic AMP response elements by fumonisin, a fungal encoded toxin which is a carcinogen. *Cancer Res.*, 1995, **55**, 1655-1659.
57. — INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER : Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 1993, **56**, 445-466.
58. — JACKSON (M.A.) et BENNETT (G.A.) : Production of fumonisin B1 by *Fusarium moniliforme* NRRL 13616 in submerged culture. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1990, **56**, 2296-2298.
59. — JASKIEWICZ (K.), MARASAS (W.F.O.) et TALJAARD (J.J.) : Hepatitis in vervet monkeys caused by *Fusarium moniliforme*. *J. Comp. Pathol.*, 1987, **97**, 281-291.
60. — JASKIEWICZ (K.), VAN-RENSBURG (S.J.), MARASAS (W.F.O.) et GELDERBLOM (W.C.A.) : Carcinogenicity of *Fusarium moniliforme* culture material in rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1987, **78**, 321-325.
61. — JAVED (T.), BENNETT (G.A.), RICHARD (J.L.), DOMBRINK-KURTZMAN (M.A.), COTE (L.M.) et BUCK (W.B.) : Mortality in broiler chicks on feed amended with *Fusarium proliferatum* culture material or with purified fumonisin B1 and moniliformin. *Mycopathologia*, 1993, **123**, 171-184.
62. — JAVED (T.), RICHARD (J.L.), BENNETT (G.A.), DOMBRINK-KURTZMAN (M.A.), BUNTE (R.), KOELKEBECK (K.W.), COTE (L.M.), LEEPER (R.W.) et BUCK (W.B.) : Embryopathic and embryocidal effects of purified fumonisin B1 or *Fusarium proliferatum* culture material extract on chicken embryos. *Mycopathologia*, 1993, **123**, 185-193.
63. — KIM (M.-Y.), LINARDIC (C.), OBEID (L.) et HANNUN (Y.A.) : Identification of sphingomyelin turnover as an effector mechanism for the action of tumor necrosis factor α and gamma interferon. *J. Biol. Chem.*, 1991, **266**, 484-489.
64. — KRIEK (N.P.J.), KELLERMAN (T.S.) et MARASAS (W.F.O.) : A comparative study of the toxicity of *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) to horses, primates, pigs, sheep and rats. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1981, **48**, 129-131.
65. — LAURENT (D.), PLATZER (N.), KOHLER (F.), SAUVIAT (M.) et PELLEGRIN (F.) : Macrofusine et microniline: deux nouvelles mycotoxines isolées de maïs infesté par *Fusarium moniliforme* Sheldon. *Microbiol. Alim. Nutr.*, 1989, **7**, 9-16.
66. — LAURENT (D.) : Mycotoxines de *Fusarium moniliforme* impliquées dans la leucoencéphalomalacie équine. 204 p. Thèse Doct. : Spectrochimie, Toulouse, Université Pierre et Marie Curie, 1991.
67. — LE BARS (J.), LE BARS (P.), DUPUY (J.) et BOUDRA (H.) : Biotic and abiotic factors in fumonisin B1 production and stability. *J. AOAC Intern.*, 1994, **77**, 517-521.
68. — LEBEPE-MAZUR (S.), BAL (H.), HOPMANS (E.), MURPHY (P.A.) et HENDRICH (S.) : Fumonisin B1 is fetotoxic in rats. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1995, **37**, 126-130.
69. — LEDOUX (D.R.), BROWN (T.P.), WEIBKING (T.S.) et ROTTINGHAUS (G.E.) : Fumonisin toxicity in broiler chicks. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1992, **4**, 330-333.
70. — LEDOUX (D.R.), WEIBKING (T.S.), BERMUDEZ (A.J.), TURK (J.R.) et ROTTINGHAUS (G.E.) : Effects of fumonisin B1 produced by *Fusarium moniliforme* cultures on the young turkey poults. In : Proceedings 19th World's poultry congress, Amsterdam, 20-24 september 1992, **1**, 366-370.
71. — MAGNOL (J.P.), LE BARS (J.) et QUERE (J.P.) : Leucoencéphalomalacie toxique chez le cheval; un cas très probable en territoire métropolitain. *Revue Med. Vet.*, 1983, **134**, 297-299.
72. — MARASAS (W.F.O.), KELLERMAN (T.S.), PIENAAR (J.G.) et NAUDE (T.W.) : Leukoencephalomalacia: a mycotoxicosis of Equidae caused by *Fusarium moniliforme* Sheldon. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1976, **3**, 113-122.
73. — MARASAS (W.F.O.), KRIEK (N.P.J.), FINCHAM (J.E.) et VAN-RENSBURG (S.J.) : Primary liver cancer and oesophageal basal cell hyperplasia in rats caused by *Fusarium moniliforme*. *Int. J. Cancer*, 1984, **34**, 383-387.
74. — MARASAS (W.F.O.), JASKIEWICZ (K.), VENTER (F.S.) et VANSCHALKWYK (D.J.) : *Fusarium moniliforme* contamination of maize in oesophageal cancer areas in Transkei. *S. Afr. Med. J.*, 1988, **74**, 110-114.
75. — MARASAS (W.F.O.), KELLERMAN (T.S.), GELDERBLOM (W.C.A.), COETZER (J.A.W.), THIEL (P.G.) et VAN DER LUGT (J.J.) : Leucoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B1 isolated from *Fusarium moniliforme*. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1988, **55**, 197-203.

76. — MARIN (S.), SANCHIS (V.) et MAGAN (N.) : Water activity, temperature, and pH effects on growth of *Fusarium moniliforme* and *Fusarium proliferatum* isolates from maize. *Can. J. Microbiol.*, 1995, **41**, 1063-1070.
77. — MASRI (M.D.), OLCOTT (B.M.), NICHOLSON (S.S.), McCLURE (J.J.), SCHMIDT (S.P.), FREESTONE (J.F.) et KORNAGAY (W.R.) : Clinical epidemiologic and pathologic evaluation of an outbreak of mycotoxic encephalomalacia in south Louisiana horses. In : 30th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, New Orleans (USA), 29 nov.-2 dec. 1987. — MILNE F., M.R.C.V.S., 1988. 367-374.
78. — MATHIAS (S.), DRESSLER (K.A.) et KOLESNICK (R.N.) : Characterization of a ceramide-activated protein kinase: stimulation by tumor necrosis factor alpha. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, **88**, 10009-10013.
79. — McDONOUGH (P.M.), YASUI (K.), BETTO (R.), SALVIATI (G.), GLEMBOTSKI (C.C.), PALADE (P.T.) et SABBADINI (R.A.) : Control of cardiac Ca²⁺ levels. Inhibitory actions of sphingosine on Ca²⁺ transients and L-type Ca²⁺ channel conductance. *Circ. Res.*, 1994, **75**, 981-989.
80. — MERRILL (A.H.) et STEVENS (V.L.) : Modulation of protein kinase C and diverse cell functions by sphingosine- a pharmacologically interesting compound linking sphingolipids and signal transduction. *Biochim. Biophys. Acta*, 1989, **1010**, 131-139.
81. — MERRILL (A.H.), VAN-ECHTEN (G.), WANG (E.) et SANDHOFF (K.) : Fumonisin B1 inhibits sphingosine (sphinganine) N-acyltransferase de novo sphingolipid biosynthesis in cultured neurons *in situ*. *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 27299-27306.
82. — MOTELIN (G.K.), HASCHEK (W.M.), NESS (D.K.), HALL (W.F.), HARLIN (K.S.), SCHAEFFER (D.J.) et BEASLEY (V.R.) : Temporal and dose-response features in swine fed corn screenings contaminated with fumonisin mycotoxins. *Mycopathologia*, 1994, **126**, 27-40.
83. — MULLER (G.), AYUB (M.), STORZ (P.), RENNECKE (J.), FABBRO (D.) et PFIZENMAIER (K.) : PKC zeta is a molecular switch in signal transduction of TNF alpha, bifunctionally regulated by ceramide and arachidonic acid. *EMBO J.*, 1995, **14**, 1961-1969.
84. — MURPHY (P.A.), RICE (L.G.) et ROSS (P.F.) : Fumonisin B1, B2 and B3 content of Iowa, Wisconsin, and Illinois corn and corn screenings. *J. Agric. Food Chem.*, 1993, **41**, 263-266.
85. — NELSON (P.E.), PLATTNER (R.D.), SHACKELFORD (D.) et DESJARDINS (A.) : Fumonisin B1 production by *Fusarium* species other than *F. moniliforme* in section *Liseola* and some related species. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1992, **58**, 984-989.
86. — NORRED (W.P.), VOSS (K.A.), BACON (C.W.) et RILEY (R.T.) : Effectiveness of ammonia treatment in detoxification of fumonisin-contaminated corn. *Food Chem. Toxicol.*, 1991, **29**, 815-819.
87. — NORRED (W.P.), PLATTNER (R.D.), VESONDER (R.F.), BACON (C.W.) et VOSS (K.A.) : Effects of selected secondary metabolites of *Fusarium moniliforme* on unscheduled synthesis of DNA by rat primary hepatocytes. *Food Chem. Toxicol.*, 1992, **30**, 233-237.
88. — NORRED (W.P.) : Fumonins: mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1993, **38**, 309-328.
89. — NORRED (W.P.), PLATTNER (R.D.) et CHAMBERLAIN (W.J.) : Distribution and excretion of ¹⁴C-fumonisin B1 in male Sprague-Dawley rats. *Natural toxins*, 1993, **1**, 341-346.
90. — OHTA (H.), YATOMI (Y.), SWEENEY (E.A.), HAKOMORI (S-I.) et IGARASHI (Y.) : A possible role of sphingosine in induction of apoptosis by tumor necrosis factor-alpha in human neutrophils. *FEBS-Lett.*, 1994, **355**, 267-270.
91. — OHTA (H.), SWEENEY (E.A.), MASAMUNE (A.), YATOMI (Y.), HAKOMORI (S-I.) et IGARASHI (Y.) : Induction of apoptosis by sphingosine in Human leucemik HL-60 cells: a possible endogenous modulator of apoptotic DNA fragmentation occurring during phorbol ester-induced differentiation. *Cancer Res.*, 1995, **55**, 691-697.
92. — OISHI (K.), ZHENG (B.) et KUO (J.F.) : Inhibition of Na, K-ATPase and sodium pump by protein kinase C regulators sphingosine, lysophosphatidylcholine, and oleic acid. *J. Biol. Chem.*, 1990, **265**, 70-75.
93. — OKASAKI (T.), BELL (R.M.) et HANNUN (Y.A.) : Sphingomyelin turnover induced by vitamin D3 in HL-60 cells. *J. Biol. Chem.*, 1989, **264**, 19076-19080.
94. — OSWEILER (G.D.), ROSS (P.F.), WILSON (T.M.), NELSON (P.E.), WITTE (S.T.), CARSON (T.L.), RICE (L.G.) et NELSON (H.A.) : Characterisation of an epizootic of a pulmonary edema in swine associated with fumonisin in corn screenings. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **4**, 53-59.
95. — OSWEILER (G.D.), KEHRLI (M.), STABEL (J.), THURSTON (J.), ROSS (P.F.) et WILSON (T.M.) : Effects of fumonisin-contaminated corn on growth and health of feeder calves. *J. Anim. Sci.*, 1993, **71**, 459-466.
96. — PIENAAR (J.G.), KELLERMAN (T.S.) et MARASAS (W.F.O.) : Field outbreaks of leucoencephalomalacia in horses consuming maize infected by *Fusarium moniliforme* in South Africa. *J. South Afr. Vet. Assoc.*, 1981, **52**, 21-24.
97. — PITTET (A.), PARISOD (V.) et SCHELLENBERG (M.) : Occurrence of fumonins B1 and B2 in corn-based products from the Swiss market. *J. Agric. Food Chem.*, 1992, **40**, 1352-1354.
98. — PLATTNER (R.D.), WEISLEDER (D.), SHACKELFORD (D.D.), PETERSON (R.P.) et POWELL (R.G.) : A new fumininis from solid cultures of *Fusarium moniliforme*. *Mycopathologia*, 1992, **117**, 23-28.
99. — PRELUSKY (D.B.), TRENHOLM (H.L.) et SAVARD (M.E.) : Pharmacokinetic fate of ¹⁴C-labelled fumonisin B1 in swine. *Natural Toxins*, 1994, **2**, 73-80.
100. — PRELUSKY (D.B.), MILLER (J.D.) et TRENHOLM (H.L.) : Disposition of ¹⁴C-derived residues in tissues of pigs fed radiolabelled fumonisin B1. *Food Add. Contam.*, 1996, **13**, 155-162.
101. — QURESHI (M.A.) et HAGLER (W.M.) : Effect of fumonisin B1 exposure on chicken macrophage functions *in vitro*. *Poultry Sci.*, 1992, **71**, 104-112.
102. — QURESHI (M.A.), GARLICH (J.D.), HAGLER (W.M.) et WEINSTOCK (D.) : *Fusarium proliferatum* culture material alters several production and immune performance parameters in white leghorn chickens. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 1995, **17**, 791-804.
103. — RAMASAMY (S.), WANG (E.), HENNIG (B.) et MERRILL (A.H.) : Fumonisin B1 alters sphingolipid metabolism and disrupts the barrier function of endothelial cells in culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1995, **133**, 343-348.
104. — RHEEDER (J.P.), MARASAS (W.F.O.), THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.), SHEPARD (G.S.), SCHALKWYK (G.S.) et VAN-SCHALKWYK (D.J.) : *Fusarium moniliforme* and fumonins in corn in relation to human oesophageal cancer in Transkei. *Phytopathology*, 1992, **82**, 353-357.
105. — RILEY (R.T.), AN (N-H.), SHOWKER (J.L.), YOO (H-S.), NORRED (W.P.), CHAMBERLAIN (W.J.), WANG (E.), MERRILL (A.H.), MOTELIN (G.), BEASLEY (V.R.) et HASCHEK (W.M.) : Alteration of tissue and serum sphinganine to sphingosine ratio: an early biomarker of exposure to fumonisin-containing feeds in pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1993, **118**, 105-112.
106. — RILEY (R.T.), HINTON (D.M.), CHAMBERLAIN (W.J.), BACON (C.W.), WANG (E.), MERRILL (A.H.) et VOSS (K.A.) : Dietary fumonisin B1 induces disruption of sphingolipid metabolism in Sprague-Dawley rats: a new mechanism of nephrotoxicity. *J. Nutr.*, 1994, **124**, 594-603.
107. — ROMANENKO (E.B.), ALESSENKO (A.V.) et VANYUSHIN (B.F.) : Effect of sphingomyelin and antioxidants on the *in vitro* and *in vivo* DNA methylation. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 1995, **35**, 87-94.
108. — ROSS (P.F.), RICE (L.G.), PLATTNER (R.D.), OSWEILER (G.D.), WILSON (T.M.), OWENS (D.L.), NELSON (H.A.) et RICHARD (J.L.) : Concentrations of fumonisin B1 in feeds associated with animal health problems. *Mycopathologia*, 1991, **114**, 129-135.
109. — ROSS (P.F.), RICE (L.G.), OSWEILER (G.D.), NELSON (P.E.), RICHARD (J.L.) et WILSON (T.M.) : A review and update of animal toxicoses associated with fumonisin contaminated feeds and production of fumonins by *Fusarium* isolates. *Mycopathologia*, 1992, **117**, 109-114.
110. — ROSS (P.F.), NELSON (P.E.), OWENS (D.L.), RICE (L.G.), NELSON (H.A.) et WILSON (T.M.) : Fumonisin B2 in cultured *Fusarium proliferatum*, M-6104, causes equine leucoencephalomalacia. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1994, **6**, 263-265.
111. — ROTTINGHAUS (G.E.), COATNEY (C.E.) et MINOR (H.C.) : A rapid, sensitive thin-layer chromatography procedure for the detection of fumonisin B1 and B2. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1992, **4**, 326-329.
112. — SAUVIAT (M-P.), LAURENT (D.), KOHLER (F.) et PELLEGRIN (F.) : Fumonisin, a toxin from the fungus *Fusarium moniliforme* Sheldon, blocks both the calcium current and the mechanical activity in frog atrial muscle. *Toxicol.*, 1991, **29**, 1025-1031.
113. — SCHUMACHER (J.), MULLEN (J.), LENZ (S.), RUFFIN (D.C.) et KEMPAINEN (B.W.) : An investigation of the role of *Fusarium moniliforme* in duodenitis / proximal jejunitis of horses. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1995, **37**, 39-44.
114. — SCHUTZE (S.), POTTHOFF (K.), MACHLEID (T.), BERKOVIC (D.), WIEGMANN (K.) et KRONKE (M.) : TNF activates NF-kB by phosphatidylcholine-specific phospholipase C- induced «acidic» sphingomyelin breakdown. *Cell*, 1995, **71**, 765-776.
115. — SCHWARZ (A.), RAPAPORT (E.), HIRSCHBERG (K.) et FUTERMAN (A.H.) : A regulatory role for sphingolipids in neuronal growth. Inhibition of sphingolipids synthesis and degradation have opposite effects on axonal branching. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 10990-10998.

116. — SCOTT (P.M.) et LAWRENCE (G.A.) : Liquid chromatographic determination of fumonisins with 4-fluoro-7-nitrobenzo-furazan. *J. AOAC Intern.*, 1992, **75**, 829.
117. — SCOTT (P.M.) : Fumonisins. *Intern. J. Food Microbiol.*, 1993, **18**, 257-270.
118. — SCOTT (P.M.), DELGADO (T.), PRELUSKY (D.B.), TRENHOLM (H.L.) et MILLER (J.D.) : Determination of fumonisins in milk. *J. Environ. Sci. Health B.*, 1994, **29**, 989-998.
119. — SCOTT (P.M.), KANHERE (S.R.), LAWRENCE (G.A.), DALEY (E.F.) et FARBER (J.M.) : Fermentation of wort containing added ochratoxin A and fumonisins B1 and B2. *Food Add. Contam.*, 1995, **12**, 31-40.
120. — SCOTT (P.M.) et LAWRENCE (G.A.) : Analysis of beer for fumonisins. *J. Food Prot.*, 1995, **58**, 1379-1382.
121. — SHEPARD (G.S.), SYDENHAM (E.W.), THIEL (P.G.) et GELDERBLOM (W.C.A.) : Quantitative determination of fumonisins B1 and B2 by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Liquid Chromatogr.*, 1990, **13**, 2077-2087.
122. — SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.) et SYDENHAM (E.W.) : Initial studies on the toxicokinetics of fumonisin B1 in rats. *Fd. Chem. Toxicol.*, 1992, **30**, 277-279.
123. — SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.), ALBERTS J. et GELDERBLOM (W.C.A.) : Fate of a single dose of the 14C-labelled mycotoxin, fumonisin B1, in rats. *Toxicol.*, 1992, **30**, 768-770.
124. — SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.), VLEGGGAAR (R.) et ALBERTS (J.F.) : Determination of the mycotoxin FB1 and identification of its partially hydrolysed metabolites in the faeces of non-human primates. *Fd Chem. Toxicol.*, 1994, **32**, 23-29.
125. — SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.), ALBERTS (J.F.) et CAWOOD (M.E.) : Distribution and excretion of a single dose of the mycotoxin fumonisin B1 in a non-human primate. *Toxicol.*, 1994, **32**, 735-741.
126. — SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.) et ALBERTS (J.F.) : Biliary excretion of the mycotoxin fumonisin B1 in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 1994, **32**, 489-491.
127. — SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.) et SNIJMAN (P.W.) : Toxicokinetics of the mycotoxin fumonisin B2 in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 1995, **33**, 591-595.
128. — SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.) et SAVARD (M.E.) : Fate of a single dose of 14C-labelled fumonisin B1 in vervets monkeys. *Nat. Toxins.*, 1995, **3**, 145-150.
129. — SHIER (W.T.), ABBAS (H.K.) et BADRIA (F.A.) : Complete structures of the sphingosine analog mycotoxins fumonisin B1 and AAL toxin TA : absolute configuration of the side chains. *Tetrahedron letters*, 1995, **36**, 1571-1574.
130. — STRUM (J.C.), SWENSON (K.I.), TURNER (J.E.) et BELL (R.M.) : Ceramide triggers meiotic cellcycle progression in *Xenopus* oocytes. A potential mediator of progesterone-induced maturation. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 13541-13547.
131. — SUZUKI (C.A.), HIERLIHY (L.), BARKER (M.), CURRAN (I.), MUELLER (R.) et BONDY (G.S.) : The effects of fumonisin B1 on several markers of nephrotoxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1995, **133**, 207-214.
132. — SYDENHAM (E.W.), GELDERBLOM (W.C.A.), THIEL (P.G.) et MARASAS (W.F.O.) : Evidence for the natural occurrence of fumonisin B1, a mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*, in corn. *J. Agric. Food Chem.*, 1990, **38**, 285-290.
133. — SYDENHAM (E.W.), SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.), MARASAS (W.F.O.) et STOCKENSTROM (S.) : Fumonisins contamination of commercial corn-based human foodstuffs. *J. Agric. Food Chem.*, 1991, **39**, 2014-2018.
134. — SYDENHAM (E.W.), SHEPARD (G.S.) et THIEL (P.G.) : Liquid chromatographic determination of fumonisins B1, B2, and B3 in foods and feeds. *J. AOAC Int.*, 1992, **75**, 313.
135. — SYDENHAM (E.W.), MARASAS (W.F.O.), SHEPARD (G.S.), THIEL (P.G.) et HIROOKA (E.Y.) : Fumonisins concentrations in brazilian feeds associates with field outbreaks of confirmed and suspected animal mycotoxicoses. *J. Agric. Food Chem.*, 1992, **40**, 994-997.
136. — SYDENHAM (E.W.), VAN-DER-WESTHUIZEN (L.), STOCKENSTROM (S.) et THIEL (P.G.) : Fumonisins-contaminated maize: physical treatment for the partial decontamination of bulk shipments. *Food Add. Contam.*, 1994, **11**, 25-32.
137. — SYDENHAM (E.W.), STOCKENSTROM (S.), THIEL (P.G.), SHEPARD (G.S.), KOCH (K.R.) et MARASAS (W.F.O.) : Potential of alkaline hydrolysis for the removal of fumonisins from contaminated corn. *J. Agric. Food Chem.*, 1995, **43**, 1198-1201.
138. — THIEL (P.G.), SHEPARD (G.S.), SYDENHAM (E.W.), MARASAS (W.F.O.), NELSON (P.E.) et WILSON (T.M.) : Levels of fumonisins B1 and B2 in feeds associated with confirmed cases of equine leukoencephalomalacia. *J. Agric. Food Chem.*, 1991, **39**, 109-111.
139. — THIEL (P.G.), SYDENHAM (E.W.), SHEPARD (G.S.) et VANSCHALKWYK (D.J.) : Study of the reproducibility characteristics of a liquid chromatographic method for the determination of fumonisins B1 and B2 in corn: IUPAC collaborative study. *J. AOAC Intern.*, 1993, **76**, 361-366.
140. — TRUCKSESS (M.W.), STACK (M.E.), ALLEN (S.) et BARRION (N.) : Immunoaffinity column coupled with liquid chromatography for determination of FB1 in canned and frozen sweet corn. *J. AOAC Intern.*, 1995, **78**, 705-710.
141. — TSENG (T.C.), TU (J.C.) et SOO (L.C.) : Natural occurrence of mycotoxins in *Fusarium* infected beans. *Microbios*, 1995, **84**, 21-28.
142. — VOSS (K.A.), NORRED (W.P.), PLATTNER (R.D.) et BACON (C.W.) : Hepatotoxicity and renal toxicity in rats of corn samples associated with field cases of equine leukoencephalomalacia. *Food Chem. Toxicol.*, 1989, **27**, 89-96.
143. — VOSS (K.A.), PLATTNER (R.D.), BACON (C.W.) et NORRED (W.P.) : Comparative study of hepatotoxicity and fumonisin B1 and B2 content of water and chloroform / methanol extracts of *Fusarium moniliforme* strain MRC 826 culture material. *Mycopathologia*, 1990, **112**, 81-92.
144. — VOSS (K.A.), NORRED (W.P.) et BACON (C.W.) : Subchronic toxicological investigations of *Fusarium moniliforme* - contaminated corn, culture material, and ammoniated culture material. *Mycopathologia*, 1992, **117**, 97-104.
145. — VOSS (K.A.), CHAMBERLAIN (W.J.), BACON (C.W.), RILEY (R.T.) et NORRED (W.P.) : Subchronic toxicity of fumonisin B1 to male and female rats. *Food Add. Contam.*, 1995, **12**, 473-478.
146. — VOSS (K.A.), CHAMBERLAIN (W.J.), BACON (C.W.), HERBERT (R.A.), WALTERS (D.B.) et NORRED (W.P.) : Subchronic feeding study of the mycotoxin fumonisin B1 in B6C3F1 mice and Fischer 344 rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 1995, **24**, 102-110.
147. — VUDATHALA (D.K.), PRELUSKY (D.B.), AYROUD (M.), TRENHOLM (H.L.) et MILLER (J.D.) : Pharmacokinetic fate and pathological effects of 14C-fumonisin B1 in laying hens. *Natural toxins*, 1994, **2**, 81-88.
148. — WAKITA (H.), TOKURA (Y.), YAGI (H.), NISHIMURA (K.), FURUKAWA (F.) et TAKIGAWA (M.) : Keratinocyte differentiation is induced by cell-permeant ceramides and its proliferation is promoted by sphingosine. *Arch. Dermatol. Res.*, 1994, **286**, 350-354.
149. — WANG (E.), NORRED (W.P.), BACON (C.W.), RILEY (R.T.) et MERRILL (A.H.) : Inhibition of sphingolipids biosynthesis by fumonisins; implications for disease associated with *Fusarium moniliforme*. *J. Biol. Chem.*, 1991, **266**, 14486-14490.
150. — WANG (E.), ROSS (P.F.), WILSON (T.M.), RILEY (R.T.) et MERRILL (A.H.) : Increases in serum sphinganine and sphingosine and decreases in complex sphingolipids in ponies given feed containing fumonisins, mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *J. Nutr.*, 1992, **122**, 1706-1716.
151. — WANG (H.), JONES (C.), CIACCI-ZANELLA (J.), HOLT (T.), GILCHRIST (D.G.) et DICKMAN (M.B.) : Fumonisins and *Alternaria alternata lycopersici* toxins: sphinganine analog mycotoxins induce apoptosis in monkey kidney cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, **93**, 3461-3465.
152. — WEBSTER (R.J.), SABBADINI (R.A.), DETTBARN (C.A.) et PAOLINI (P.J.) : Sphingosine effects on the contractile behavior of skinned cardiac myocytes. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1994, **26**, 1273-1290.
153. — WEIBKING (T.S.), LEDOUX (D.R.), BROWN (T.P.) et ROTTINGHAUS (G.E.) : Fumonisins toxicity in turkey poults. - *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1993, **5**, 75-83.
154. — WEISS (R.), HUANG (C.) et IVES (H.) : Sphingosine reverses growth inhibition caused by activation of protein kinase C in vascular smooth muscle cells. - *J. Cell Physiol.*, 1991, **149**, 307-312.
155. — WILKES (J.G.), SUTHERLAND (J.B.), CHURCHWELL (M.I.) et WILLIAMS (A.J.) : Determination of fumonisins B1, B2, and B3 by high-performance liquid chromatography with evaporative light-scattering detection. *J. Chromatogr. A*, 1995, **695**, 319-323.
156. — WILSON (B.J.) et MARONPOT (R.R.) : Causative fungus agent of leukoencephalomalacia in Equine animals. *Vet. Rec.*, 1971, **88**, 484-486.
157. — WILSON (B.J.), MARONPOT (R.R.) et HILDEBRANT (P.K.) : Equine leukoencephalomalacia. *J.A.V.M.A.*, 1973, **163**, 1293-1294.
158. — WILSON (T.M.), NELSON (P.E.) et KNEPP (C.R.) : Hepatic neoplastic nodules, adenofibrosis, and cholangiocarcinomas in male Fischer 344 rats fed corn naturally contaminated with *Fusarium moniliforme*. *Carcinogenesis*, 1985, **6**, 1155-1160.
159. — WILSON (T.M.), ROSS (P.F.), RICE (L.G.), OSWEILER (G.D.), NELSON (H.A.), OWENS (D.L.), PLATTNER (R.D.), REGGIARDO (C.), NOON (T.H.) et PICKRELL (J.W.) : Fumonisins B1 levels associated with an epizootic of equine leukoencephalomalacia. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1990, **2**, 213-216.

160. — WILSON (T.M.), ROSS (P.F.), OWENS (D.L.), RICE (L.G.), GREEN (S.A.), JENKINS (S.J.) et NELSON (H.A.) : Experimental reproduction of ELEM: a study to determine the minimum toxic dose in Ponies. *Mycopathologia*, 1992, **117**, 115-120.
161. — YAMASHITA (A.), YOSHIZAWA (T.), AIURA (Y.), SANCHEZ (P.C.), DIZON (E.I.), ARIM (R.H.) et SARDJONO : Fusarium mycotoxins (fumonisins, nivalenol, and zearalenone) and aflatoxins in corn from Southeast Asia. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1995, **59**, 1804-1809.
162. — YOO (H-S.), NORRED (W.P.), WANG (E.), MERRILL (A.H.) et RILEY (R.T.) : Fumonisin inhibition of de novo sphingolipid biosynthesis and cytotoxicity are correlated in LLC-PK1 cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1992, **114**, 9-15.
163. — YOSHIZAWA (T.), YAMASHITA (A.) et LUO (Y.) : Fumonisin occurrence in corn from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1994, **60**, 1626-1629.
164. — ZHANG (H.), BUCKLEY (N.E.), GIBSON (K.) et SPIEGEL (S.) : Sphingosine stimulates cellular proliferation via a protein kinase C-independent pathway. *J. Biol. Chem.*, 1990, **265**, 76-81.
165. — ZHANG (H.), DESAI (N.N.), OLIVERA (A.), BROOKER (G.) et SPIEGEL (S.) : Sphingosine-1-phosphate, a novel lipid, involved in cellular proliferation. *J. Cell Biol.*, 1991, **114**, 155-167.