

## LE PROBLÈME DES TOXICOSES FUNGIQUES

Cl. RICHIR \* - J. CROS \*\* - H. DUPIN \*\*\*

**D**EPUIS plus de deux ans un certain nombre de publications britanniques ont attiré l'attention sur des accidents hépatiques souvent mortels observés chez des animaux dont l'alimentation contenait une forte proportion de farine de tourteaux d'arachide.

Ces constatations venaient appuyer celles qui avaient déjà été faites par Ninard en 1945 chez des porcs qui consommaient des tourteaux de coton, d'arachide et de karité, et qui présentaient soit des lésions d'atrophie jaune du foie avec ictère, soit des hépatomes malins. Ninard constatait également que les animaux vivant à proximité d'abattoirs et consommant des déchets de viande étaient protégés.

Cette publication, en dépit de sa rigueur et de sa précision ne semble pas avoir eu d'échos immédiats, et il faudra attendre le Congrès de Washington en 1960 pour que le problème rebondisse. Le Breton montre en effet que chez le rat Whistar soumis à un régime alimentaire commercial comportant 16 % de farine d'arachide dégraissée, il apparaît un certain nombre de cancers hépatiques.

Parallèlement, les nécroses hépatiques causées par des substances introduites dans l'alimentation avaient également retenu l'attention de certains auteurs, et des publications comme celles de Campbell en 1956 et de Bull avaient montré que des alcaloïdes du *Senecio* pouvaient produire des hépatites nécrosantes. Celles-ci étaient causées par la pyrrolizidine que l'on retrouve également dans les graines du genre *Crotalaria* et *Heliotropium*. Fait intéressant, Schoental montre que ces lésions peuvent être observées chez le rat nouveau-né dont la mère consommant le toxique est apparemment restée indemne. Enfin on peut voir apparaître de rares carcinomes hépatiques.

Ces publications restèrent très éparses jusqu'à l'apparition en 1961 en Angleterre d'une épizootie touchant au début de l'été les élevages de dindons. Plus de 100.000 de ces animaux qui consommaient des aliments préparés avec de la farine de tourteaux d'arachide d'origine brésilienne meurent d'hépatite nécrosante en quelques semaines. Les recherches de virus et surtout d'alcaloïdes du genre pyrrolizidine resteront négatives. Cette maladie s'observe, non seulement chez les dindons mais également chez le poulet et le faisan ainsi que chez le veau dont la ration comporte 10 à 15 % d'arachides brésiliennes. Le porc, comme le montrent Loosmore et Harding est également très sensible et peut mourir d'hépatite nécrosante même avec des rations comportant moins de 20 % de tourteaux.

Les mêmes faits sont constatés chez les moutons, chez le cobaye, chez les poissons dont certains peuvent même présenter des tumeurs hépatiques malignes.

Les études biologiques vont être menées par une série d'auteurs britanniques : Sargeant, Carnaghan, Allcroft, O'Kelly, qui dans une série de travaux et de publications, et après avoir choisi comme animal-test le caneton, arrivent à extraire une toxine de tourteaux brésiliens récoltés en 1959. Ils montrent que cette toxine est produite par un champignon « *Aspergillus Flavus* Link ex Fries », germe tellurique assez banal qui peut contaminer de nombreuses céréales. Cette toxine tue en 24 heures le caneton d'un jour à la dose de 20  $\gamma$  (DL 50). Enfin du point de vue expérimental et carcinologique, c'est Lancaster qui démontre l'effet cancérigène des tourteaux brésiliens associés à un régime carencé en protéines.

En France, Le Breton et ses collaborateurs montrent que l'on peut obtenir de 16 à 30 % de tumeurs hépatiques chez le rat lorsque le régime comporte 16 % de farine d'arachide contaminée.

Ces lésions ne sont dues, ni à un virus, ni à des N-oxydations ; elles paraissent bien liées à des contaminations soit des tourteaux, soit des graines, par l'*Aspergillus Flavus*.

\* Faculté de Médecine, Dakar.

\*\* Chargé de Recherches, Orstom.

\*\*\* Orana, Dakar.



O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire 3 7 1

N° : 28549. ex 1

Cote : B

L'*Aspergillus Flavus* souche Link Ex-Fries est un Ascomycète, groupe des Plectomycètes, ordre des Plectascales, famille des Aspergillacées genre *Aspergillus*.

Il est caractérisé par un mycélium incolore pourvu de conidiophores mamelonnés, incolores, renflés à leur partie terminale ; les fructifications conidiennes sont jaune d'or, les conidies de 5 à 7  $\mu$  de diamètre, jaune-brun (pigment alcool-soluble) globuleuses finement mamelonnées. Les sclérotés sont noirs, tuberculiformes de 700  $\mu$  de diamètre (Brumpt).

Cette moisissure est connue depuis longtemps, elle est très répandue dans les sols, les poussières. Elle possède d'ailleurs un pouvoir pathogène pour certains insectes (abeille, ver à soie, sauterelles) ainsi que pour l'homme chez lequel elle peut provoquer des abcès et des suppurations du conduit auditif externe ainsi que des ulcérations cornéennes. On lui connaît une activité antigénique et une sécrétion d'exotoxines complexes.

Cette moisissure se développe particulièrement bien lorsque la température atteint 30° C pour une humidité relative de 80 %. Ces conditions sont assez proches de celles que l'on peut rencontrer dans certaines régions tropicales, mais il n'est pas exclu que l'on puisse également les observer dans certains silos où, du fait du stockage, la température s'élève parfois assez notablement. Ce champignon paraît très largement répandu et il peut contaminer également de nombreuses céréales comme le riz et le mil, à la double condition d'une humidité et d'une température élevées.

De ces caractéristiques mycologiques découleront les méthodes de prévention basées sur l'abaissement de l'humidité et de la température ; en silos, le but sera atteint par une ventilation efficace. Sur le terrain, il y aura lieu de protéger les récoltes des pluies et de les disposer en meules, favorisant ainsi la circulation d'air. Lorsque l'humidité est inférieure à 7 % le champignon ne peut plus se développer.

**La sécrétion toxique** de ce champignon a reçu le nom de « Aflatoxine ». Celle-ci peut être repérée par chromatographie et fluorescence aux ultra-violet. Sa structure chimique est encore inconnue, mais on sait qu'elle possède une composition ternaire.

Actuellement les auteurs britanniques ont isolé deux variétés : B et G. En fait, il semble que l'*Aspergillus Flavus* sécrète plusieurs toxines de fluorescence et d'activité variées. Ces toxines sont actuellement obtenues sous forme cristallisée ou en pellets à très haute concentration. Il s'agit d'un produit particulièrement stable qui résiste, non seulement à l'oxydation mais à des températures de 250° C — son poids moléculaire est de 312 à 328. Chez la femelle allaitante il passe dans le lait.

Enfin, cette toxine qui n'a jamais été retrouvée dans

les huiles alimentaires est adsorbée en totalité au cours du raffinage sur les charbons ou les terres à foulon.

**Les effets tissulaires** de l'*Aspergillus Flavus* et de ses toxines se manifestent essentiellement au niveau du foie. Les accidents aigus sont des hépatites nécrosantes qui s'observent chez les oiseaux et les jeunes animaux. Les lésions sont assez comparables à celles de l'atrophie jaune ou rouge aiguë du foie de l'homme, qui sont désignées anatomiquement sous le nom de maladie de Rokitanski-Ferichs.

Chez le caneton, le foie est ratatiné, de consistance caoutchouteuse et sa surface est marbrée de plaques rouges ou plus rarement verdâtres. Chez le porc, Ninard a décrit des lésions qu'il a, d'emblée, superposées à celles de l'atrophie jaune aiguë.

Du point de vue microscopique, il s'agit d'une hépatite nécrosante diffuse avec destruction de la totalité des hépatocytes transformant le lobule en un magma hémorragique. Seules subsistent les cellules de Küpffer et assez partiellement le réseau réticulinique. Lorsque l'animal ne succombe pas, on voit se développer une prolifération peri-portale différenciée pseudo-biliaire qui va tendre à recoloniser progressivement le lobule. Chez le caneton cette reconstitution est observée en 5 à 7 jours.

Certains auteurs qui ont poursuivi leurs expérimentations assez longtemps auraient abouti à des aspects de cirrhose avec des lésions d'endophlébite au niveau des veines centro-lobulaires. Les rares carcinomes observés l'ont été chez le porc, la truite et le rat ; ils se présentent sous l'aspect d'hépatomes bien différenciés et souvent bilisécétrants.

**L'étude des contaminations** par *Aspergillus Flavus* est actuellement au centre des préoccupations de plusieurs laboratoires : en France, en Angleterre et en Afrique. Sur le plan théorique on peut soulever le problème du rôle de ces toxines dans l'apparition des cancers primitifs du foie dont Bermann et Gilman en Afrique du Sud, Payet à Dakar, ont montré l'extrême fréquence.

A l'heure actuelle, aucun fait démonstratif n'a été apporté à l'appui d'une filiation directe entre cette contamination et la cancérogénèse hépatique. De toute façon il semble nécessaire que viennent s'y adjoindre une malnutrition et spécialement un déficit en protéines. Il n'est pas exclu que les cancers primitifs du foie observés en Europe chez les cirrhotiques alcooliques ne puissent, en raison des troubles nutritionnels associés, à partir de contaminations de céréales alimentaires, participer à un mécanisme identique à celui mis en jeu en pays tropical.

Quoi qu'il en soit, l'intérêt des recherches entreprises paraît déjà très grand, car il assure un nouveau champ d'exploration dans le cadre de la pathologie nutritionnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- Allcroft R., Carnaghan R. B. A., Sargeant K., O'Kelly P. — A toxic factor in Brazilian Groundnut meal. *Vet. Rec.*, 1961, 73, p. 428.
- Asplin F. D., Carnaghan R. B. A. — The toxicity of certain groundnut meals for poultry with special reference to their effect on duckling and chickens. *Vet. Rec.*, 1961, 73, p. 1215.
- Carnaghan R. B. A., Sargeant K. — The toxicity of certain groundnut meals to poultry. *Vet. Rec.*, 1961, 73 (29), p. 726.
- Lancaster M. C., Jenkins F. P., Philip Mcl. J. — Toxicity associated with certain samples of groundnuts. *Nature*, 1961, 192, p. 1095.
- Le Breton E., Frayssinet C., Boy J. — Sur l'apparition d'hépatomes « spontanés » chez le rat Whistar. Rôle de la toxine de l'*Aspergillus Flavus*. Intérêt en pathologie humaine et en cancérologie expérimentale. *C. R. Acad. Sci.*, 1962, 255, 784.
- Le Breton E. — Cancers du foie chez le rat. Report of the International Congress of Nutrition. Washington, September 1960 (352), p. 78.
- Loosmore R. M., Harding J. D. J. — A toxic factor in Brazilian groundnut causing liver damage in pigs. *Vet. Rec.*, 1961, 73 (49), p. 1362.
- Ninard B., Hintermann J. — Les tumeurs de la travée hépatique chez le porc au Maroc, de 1944 à 1946. *Bull. Inst. Hyg. Maroc, Nouvelle Série*, 1945, 5, 49.
- Sargeant K., Allcroft R., Carnaghan R. B. A. — Groundnut toxicity. *Vet. Rec.*, 1961, 73, p. 865.
- Sargeant K., O'Kelly J., Carnaghan R. B. A., Allcroft R. — The assay of a toxic principle in certain groundnut meals. *Vet. Rec.*, 1961, 73, p. 1219.
- Sargeant K., Sheridan A., O'Kelly J., Carnaghan R. B. A. — Toxicity associated with certain samples of groundnuts. *Nature*, 1961, 192, p. 1096.
- Schoental R. — Liver lesions in young Rats suckled by mothers treated with pyrrolizidine (Senecio) Alkaloids, lasiocarpine and retrorsine. *J. Path. and Vact.*, 1959, 77, p. 627.
- Toury J. — Note concernant la toxicité de certains lots d'arachides 1962, texte ronéotypé, Orana, Dakar.
- Toury J., Dupin H., Cros J., Richir Cl. — Contaminations alimentaires par *Aspergillus Flavus*. *Path. Biol.*, 1963, 11, 5-6, pp. 346-351.

