

## LA FUSARIOSE DU MAÏS ASSOCIÉE A LA LEUCOENCEPHALOMALACIE ÉQUINE

F. PELLEGRIN <sup>(\*)</sup>, D. LAURENT <sup>(\*)</sup>, F. KOHLER <sup>(\*)</sup>,  
M.P. SAUVIAT <sup>(\*\*)</sup>, Nicole PLATZER <sup>(\*\*\*)</sup>

CORN FUSARIOSIS ASSOCIATED WITH EQUINE LEUCOENCEPHALOMALACIA

### Summary

*Fusarium moniliforme* is one of the most detrimental pathogenes to corn cultivation because, besides the damages it causes to the field, it is involved in a lot of animal toxicoses especially in the equine leucoencephalomalacia. The studies carried out in New Caledonia have enabled to determine which tracks the parasite makes use of to settle in the crop. Toxicological researches have shown that only some physiological forms of *Fusarium moniliforme* are dangerous. The toxine responsible for leucoencephalomalacia has been isolated and characterized.

KEY-WORDS: *Fusarium moniliforme* - Corn - Epidemiology - Toxicology - Fumonisins - Equine leucoencephalomalacia.

### INTRODUCTION

En Nouvelle Calédonie, la première relation de la fusariose du maïs date de 1958. Dès cette époque, la présence de *Fusarium graminearum* et de *F. moniliforme* avait été identifiée dans plusieurs secteurs du territoire où elle occasionnait régulièrement des dommages sensibles en s'attaquant aux épis.

En 1981, notre attention se porta sur ce problème après qu'une épizootie se fut déclarée à Nouméa chez une quarantaine de chevaux entraînant la mort de cinq d'entre eux. Les premières investigations montrèrent alors que ces animaux avaient été intoxiqués par du maïs récolté en Nouvelle-Calédonie après une forte attaque de *Fusarium*. Deux ans plus tard, un nouveau cas d'empoisonnement permit d'exposer un diagnostic vétérinaire plus précis montrant qu'un cheval était mort de leucoencéphalomalacie après avoir ingéré du maïs fortement contaminé par *F. moniliforme* (2).

Les premières observations de cette maladie, la diversité des substances toxiques produites par les *Fusarium*, la variété et la gravité des symptômes induits chez de nombreuses espèces animales et probablement chez l'homme, ont brutalement révélé la

(\*) Laboratoire de Phytopathologie, ORSTOM, BP A5, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

(\*\*) Laboratoire de Physiologie Comparée associé au CNRS (URA 22), Université de Paris XI, Centre d'Orsay, 91405 Orsay Cedex.

(\*\*\*) Laboratoire de Chimie Organique Structurale UA 455, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), 4, Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05.



250 réalité du danger que représentent les mycotoxines dans l'alimentation des animaux, et peut-être dans celle des hommes. Cette constatation a conduit les responsables de l'agriculture du territoire à souhaiter que des recherches soient entreprises sur les *Fusarium* toxico-gènes parasitant le maïs, sujet de recherche d'intérêt général qui se développe aussi activement au plan international.

En Nouvelle-Calédonie, ces recherches ont été conduites par l'ORSTOM en association avec l'IEMVT dans un premier temps, puis avec la collaboration du Laboratoire Vétérinaire Territorial et de l'Institut Pasteur de Nouméa; enfin, en ce qui concerne les études des mycotoxines, en association avec le laboratoire de Chimie Organique Structurale de l'Université P. et M. Curie (Paris VI) et le laboratoire de Physiologie Comparée de l'Université Paris XI.

#### RELATIONS HOTE-PARASITE

Dans la mycoflore associée au maïs (*Zea mais*), les micromycètes du genre *Fusarium* sont représentés par de nombreuses espèces (14), en majorité faiblement pathogènes ou saprophytes. Mais trois d'entre elles, dotées d'un pouvoir pathogène plus élevé, sont des parasites majeurs du maïs. Il s'agit de *Fusarium graminearum*, *F. moniliforme* et *F. subglutinans*. Ces espèces ont été identifiées sur tous les continents, dans toutes les grandes zones de culture du maïs, avec des fréquences relatives qui varient en fonction des conditions géographiques ou climatiques. Par exemple, en Afrique, et plus généralement dans les régions tropicales, *F. moniliforme* et, dans une moindre mesure, *F. subglutinans* sont les espèces les plus fréquemment présentes sur le maïs, *F. graminearum* apparaissant surtout dans les zones au climat plus frais.

Deux espèces de *Fusarium* ont été identifiées en Nouvelle-Calédonie: *F. moniliforme* et *F. graminearum*, la première étant largement dominante. Une enquête sur le terrain a mis en évidence que *F. moniliforme* se comporte en parasite faible ne provoquant que quelques rares lésions superficielles. Les analyses des récoltes montrent cependant que près de 100% des grains produits sont contaminés.

L'ensemble des résultats de cette étude dynamique sur les variétés de maïs étudiées, en conditions naturelles ou en serre après inoculation, avec plusieurs souches de *Fusarium* provenant de différentes zones céréalières, permet de proposer une représentation schématique du développement de la fusariose pendant le cycle cultural de la plante (15). Au cours des sept ou huit premières semaines, période pendant laquelle s'effectue l'essentiel du développement végétatif, le parasite n'est isolé qu'au niveau des racines et de la couronne. A partir de la septième ou de la huitième semaine, qui correspond en général à la floraison mâle, le parasite est isolé de plus en plus haut dans la tige. Cette progression s'accomplit en quelques semaines et, semble-t-il, en deux phases: - Une première phase rapide, de la huitième à la douzième semaine environ, au cours de laquelle le champignon atteint en moyenne le huitième noeud. - Une seconde phase plus lente, de la douzième semaine à la fin du cycle, pendant laquelle le *Fusarium* est progressivement isolé dans les tissus nodaux de plus en plus proches de l'apex.

Ces travaux tendent à montrer que la voie systémique joue un rôle prédominant comme mode d'infection. Afin de confirmer ces observations, nous avons caractérisé la présence de *F. moniliforme* dans les tissus du maïs et, pour cela, nous avons utilisé une technique de marquage du parasite destinée à permettre de détecter sa présence dans l'hôte et suivre sa progression (15). Un précurseur spécifique marqué au  $^{14}\text{C}$ , la thymine, a été utilisé. Cette base pyrimidique ne se trouve que dans l'ADN nucléaire, ce qui évite les diffusions intempestives par l'intermédiaire des ARN ribosomiques, de transfert ou messagers. Deux méthodes analytiques ont été utilisées, l'isolement sur milieu sélectif et l'historadio-

graphie. Une bonne correspondance a été observée entre ces différentes techniques de mise en évidence. Les "traces" de *Fusarium* en historadiographie montrent que celui-ci reste cantonné tout au long du cycle cultural dans certains tissus de soutien (sclérenchyme) ou dans les vaisseaux du xylème.

Cette présence, quasi-saprophytique, de *F. moniliforme* explique l'absence de symptômes chez la plante mais suffit à justifier la colonisation des grains puisque, à maturité, des traces de radioactivité se retrouvent dans les épis.

## TOXICOLOGIE

### 1 - Toxicogénèse

Le genre *Fusarium* est un des principaux producteurs de mycotoxines. Vingt quatre de ses espèces sont toxicogènes. Elles le sont à des degrés divers, chacune d'entre elles se caractérisant par sa propre gamme de toxines.

Toutes les espèces associées au maïs sont capables de produire des toxines. A cet égard, *F. sporotrichioides*, *F. poae*, *F. equiseti*, *F. tricinctum*, *F. graminearum* et *F. moniliforme* sont considérés comme les plus redoutables. Ces espèces ont été impliquées dans plusieurs maladies humaines, comme l'aleucie toxique alimentaire ou le cancer de l'oesophage. Leur responsabilité est également reconnue dans une longue liste de maladies animales dont la leucoencéphalomalacie équine (11, 12).

Dans le cadre de notre enquête épidémiologique concernant la fusariose du maïs, nous avons procédé durant les années 1983-1985 à l'isolement systématique des souches de *F. moniliforme* récoltées sur épis, feuilles, tiges ou grains en silos. De nombreux isolats ont été ainsi réunis et conservés en tubes, sur milieu PDA (Potato, Dextrose, Agar) ou sur vermiculite additionnée de milieu nutritif liquide. La toxicité des souches a été testée sur des rats albinos de 20 jours par administration *per os* de cultures totales ou après administration par sondages oesophagiens d'extraits de ces mêmes cultures (6). Il devint évident en 1986 et 1987 que plusieurs souches avaient perdu leur pouvoir toxicogène (souches "anatoxiques") et principalement l'une d'entre elles, nommée "68", qui servit de référence et dont les extraits constituèrent la base des études chimiques entreprises en vue d'identifier la (ou les) toxine(s) responsable(s) de la leucoencéphalomalacie équine. Cette perte de toxicité, après un certain temps de conservation des souches toxicogènes, est un phénomène bien connu et souvent constaté dans les mycothèques des laboratoires travaillant sur les mycotoxines.

L'isolat de référence [68], déjà cité, avait été cloné en 1984 et ainsi séparé en deux souches, l'une blanche à revers crème [68B], atoxique, l'autre blanche à revers rosé [68R], qui seule se révéla toxicogène. C'est en étudiant cette différence qu'il apparut qu'il ne s'agissait ni d'une coloration du mycélium, ni d'un pigment diffusant dans le milieu de culture, mais que la couleur rose-saumon de la 68R était due à la présence, sous le mycélium aérien, de sporodochies productrices de macroconidies. La souche blanche, elle, ne produit pas ces éléments sporifères, mais uniquement des microconidies en chaînettes (4). Les deux types de spores (micro- et macroconidies) de la souche de référence de *F. moniliforme* ont été repiqués séparément sur P.D.A. et il fut alors possible d'obtenir d'une façon régulière deux types morphologiques de thalles nettement différenciés:

- Un thalle de type "1", aérien, floconneux, blanc à revers crème, produisant exclusivement des microconidies en chaînettes,
- Un thalle de type "2", ras, humide, en plage grumeleuse de couleur rose-saumon et produisant un très fort pourcentage de macroconidies (thalle pionnotal).

252 Les tests de toxicité ont fait apparaître que les cultures privilégiant la formation de microconidies ne sont pas toxicogènes. En revanche, l'extrait de cultures sur maïs d'un thalle à macroconidies est fortement toxicogène.

Au vu de ces observations, quelques hypothèses peuvent être émises:

- L'atotoxicité (ou l'anatotoxicité) pourrait avoir comme origine l'absence ou la perte de capacité d'une souche à induire la formation des organes de production des macroconidies. Le morphotype à macroconidies serait toxicogène grâce à un métabolisme différent de celui du type à microconidies.

- La perte de la toxicité s'expliquerait par le fait que, sur un milieu artificiel et au cours du temps, le mycélium à microconidies majoritaires prédomine; elle semble être l'évolution naturelle d'une souche subissant des repiquages successifs.

- Lors de la conservation en silos de grains contaminés, le thalle, selon les conditions de sa croissance, évoluerait vers l'un ou l'autre type, ce qui expliquerait l'apparition de cas fortuits de toxicité induisant la leucoencéphalomalacie équine. On constate en effet que, contrairement au thalle de type 1 qui se développe dans une ambiance de forte humidité, le morphotype 2 demande une atmosphère plus sèche, assez proche de celle de la conservation des grains chez certains éleveurs producteurs de leur provende.

- Ayant réussi à induire de la toxicité chez une souche atoxique, on peut raisonnablement émettre l'hypothèse que pratiquement tous les isolats de *F. moniliforme*, qui produisent en conditions favorables des sporodochies en nombre suffisant, ont un potentiel toxicogène.

## 2 - La leucoencéphalomalacie équine

*a - Description* - La leucoencéphalomalacie (LEM) est une maladie des équidés caractérisée cliniquement par des signes neurologiques d'origine centrale (incoordination, marche sans but, cécité ...), mis en relation à l'autopsie avec des lésions nécrotiques liquéfactives de la substance blanche des centres nerveux et notamment des hémisphères cérébraux.

Le rôle de *F. moniliforme* a été formellement établi dans cette mycotoxicose animale (10).

*b - Localisation* - Décrite sous des appellations variées (méningite, leucoencéphalite, encéphalomyélite, vertige, malaise, étouffement, encéphalite hémorragique, empoisonnement par le maïs moisi), cette toxicose chez les chevaux est connue depuis 1850 dans les régions céréalières des Etats Unis. Des milliers de chevaux sont morts dans le Maryland au début du siècle et dans les états du Middlewest durant les années 1930. En 1974, deux cas de LEM ont été signalés chez des Quarter Horses en Illinois. Plus récemment, en 1978-1979, la maladie a été responsable de la mort de centaines de chevaux. Un épisode de LEM eut lieu en 1983-1984 dans le sud est de la Pennsylvanie et l'année suivante, de nombreux autres états (Virginie, Caroline du Nord, Georgie, Floride, Alabama, Mississippi, Tennessee, Louisiane, Indiana et Iowa) furent touchés. Durant cette épidémie, la présence de la LEM était associée, pour la première fois, à la consommation d'aliments commerciaux. En 1987, 14 cas ont été vérifiés par autopsie dans le Maryland.

Mais cette maladie n'est pas spécifique aux Etats Unis. Elle a été mentionnée en Amérique du Sud, plus particulièrement en Argentine et au Brésil; en Chine, où plus d'une centaine de chevaux en furent victimes en 1955; plus récemment, en Egypte sur les ânes, la maladie étant liée aux crues annuelles du Nil; en Afrique du Sud où, entre 1970 et 1981, quatre accidents de LEM ont été établis touchant une quinzaine de chevaux; en Europe, et plus précisément en Grèce, en Allemagne et en France où un cas a été suspecté en 1983.

*c - Lésions cliniques, biochimiques et pathologiques* - Précédés parfois par de l'anorexie intermittente et de la somnolence, les signes cliniques apparaissent habituellement abruptement et la durée de la maladie est courte. Les signes d'une atteinte nerveuse centrale dominent le tableau clinique: périodes d'excitation et de torpeur successives, hyperesthésie cutanée, incoordination motrice, démarche en cercle, tremblements musculaires, paralysie des lèvres, signe de "pousser au mur", cécité apparente amenant l'animal à buter contre les obstacles situés devant lui. Certains chevaux présentent des signes d'atteintes hépatiques (ictère ou subictère) et cardiaques (tachycardie et arythmie sévères, congestion des vaisseaux superficiels) (10).

Les cinétiques plus ou moins ascendantes des paramètres sériques ALAT (SGPT), ASAT (SGOT) et bilirubine totale sont le reflet d'affections hépatiques d'intensités variables. La forte augmentation des phosphatases alcalines (ALP) et des gamma GT semble mettre en évidence une cytolysse des fibres musculaires telle que nous l'avons rencontrée au cours de nos expérimentations chez le rat et parfois chez le cheval (8, 13).

La section coronale du cerveau montre de larges cavités où la matière blanche subcorticale est atteinte de nécrose liquéfactive. L'examen microscopique de la zone péricavitaire révèle des raréfactions de la matière blanche, des hémorragies périvasculaires, des oedèmes et des infiltrats cellulaires composés principalement de cellules sanguines, en particulier d'éosinophiles. Le foyer de coloration verte, grossièrement visible dans la matière blanche subcorticale de quelques chevaux, consiste en oedèmes périvasculaires et en accumulations extra- et intracellulaires de pigments de type lipofuscine (10).

Les lésions induites chez les non équidés, par les souches provoquant la LEM, sont situées sur des organes différents selon les espèces. Les organes cibles principaux sont: le cerveau et le foie pour le cheval et l'âne, le foie et le coeur pour les rats et les babouins, les poumons pour les porcs, le foie et les reins pour les ovins, l'oesophage pour les humains (5, 11).

*d - Fusariotoxicoses expérimentales* - La LEM, reproduite expérimentalement par ingestion de cultures pures de *F. moniliforme* chez des ânes ou des chevaux, est souvent associée à des lésions du foie. Quelques chevaux traités par de fortes rations sur des périodes relativement courtes montrèrent seulement les lésions hépatiques (5). L'administration naso-oesophagienne d'un extrait aqueux d'une culture de maïs artificiellement ensemencée avec *F. moniliforme* a induit chez un cheval une LEM, associée à des symptômes hépatiques (6). Jusqu'à présent, les métabolites isolés de *F. moniliforme*, la moniliformine et l'acide fusarique, ont été testés sur le cheval sans induire la maladie. Les autres mycotoxines, fusarine C et fusariocine C, ne semblent pas non plus être responsables de cette toxicité.

### 3 - Isolement et identification des toxines

Dans le but de mettre en évidence la (ou les) toxine(s) responsable(s) du déclenchement de la LEM et des symptômes qui lui sont souvent associés, nous avons étudié les principes toxiques contenus dans l'extrait aqueux d'une culture sur maïs de *F. moniliforme* qui a induit la LEM chez un cheval après administration naso-oesophagienne. Ces études ont permis d'isoler et d'identifier une nouvelle mycotoxine, la macrofusine (7, 9).

La nouvelle mycotoxine, isolée d'une culture de maïs artificiellement contaminée par un inoculum de macroconidies, répond à la formule brute  $C_{34}H_{59}NO_{15}$  et possède une masse de 721. Sa structure permet la formation de multiples liaisons hydrogène intra- et/ou intermoléculaires et confère à la molécule une remarquable aptitude à complexer les

254 cations métalliques. La structure de cette molécule ne présente aucune analogie avec celle des toxines ou métabolites précédemment isolés de champignons du genre *Fusarium*.

La substance toxique est isolée avec un rendement de 0,4 à 0,8% par rapport à l'extrait aqueux, soit 0,025 à 0,05% par rapport au poids de maïs frais mis en culture.

Après administration par sondage oesophagien à des rats, des doses de toxine de 0,5 et 1 mg ne modifient pas notablement la cinétique de la courbe de croissance qui demeure parallèle à celle des animaux témoins. Les animaux traités accusent cependant une diminution de poids par rapport aux témoins respectivement de l'ordre de 12 et 20% au bout de 8 jours suivant la dose appliquée. A la dose journalière de 5 mg, le poids des rats reste stationnaire durant 4 jours pour croître ensuite selon un rythme proche de celui des témoins. Le poids des rats traités ne représente cependant que 57% du poids des animaux témoins après 8 jours de traitement. L'administration de 100 mg (soit environ 3 g / kg) sur 2 jours ou 40 à 50 mg (soit environ 1,2 à 1,5 g / kg) sur 4 à 5 jours est nécessaire pour provoquer la mort, ce qui indique que la macrofusine possède un potentiel de toxicité aiguë faible. L'autopsie des rats traités par les fortes doses montre la présence d'un ictere très marqué.

Par ailleurs, des études en électrophysiologie montrent que la macrofusine bloque sélectivement le courant calcium dans le coeur de grenouille (3).

Chez le cheval, l'administration de macrofusine par voie orale n'induit pas de symptômes notables mais dernièrement, en Afrique du Sud, Marasas et coll. ont reproduit artificiellement la LEM chez un cheval en administrant, par voie intraveineuse, une nouvelle mycotoxine, la fumonisine B<sub>1</sub>, isolée de *F. moniliforme* (13) dont la structure moléculaire est identique à celle de la macrofusine (1, 9).

Utilisant un protocole semblable, nous avons effectivement reproduit expérimentalement une LEM chez un cheval qui n'avait présenté auparavant aucun symptôme après administration par voie orale de la toxine (8). Cet essai, tout en confirmant que la macrofusine (ou fumonisine B<sub>1</sub>) est bien l'agent responsable de la leucoencéphalomalacie équine, montre que la molécule ne traverse pas librement les barrières digestives.

Deux hypothèses pouvaient être avancées: cette toxine doit être nécessairement associée à un (ou plusieurs) autre(s) facteur(s) pour être absorbée par voie digestive, ou bien sa structure doit être légèrement différente pour permettre son transfert dans le sang. Cette deuxième hypothèse semblait la plus séduisante car la fumonisine B<sub>1</sub>, en milieu aqueux, se présente sous forme zwitterion (ion dipolaire portant des charges positives et négatives séparées dans l'espace) qui, au pH acide du contenu stomacal du cheval, se trouve sous forme ionisée NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (9). Cette forme hydrosoluble ne lui permet pas de diffuser passivement à travers les membranes cellulaires du tube digestif. Par contre, la fumonisine A<sub>1</sub>, dérivé N acétylé de la fumonisine B<sub>1</sub>, également isolée d'une culture de *F. moniliforme* (1), se trouve sous forme neutre dans l'estomac du cheval. Le caractère liposoluble, qui en résulte, devrait lui permettre de traverser les membranes par diffusion passive. Cette substance, qui a la possibilité d'être transformée en fumonisine B<sub>1</sub> sous l'action des amidases du plasma sanguin, pourrait être la véritable toxine responsable de la LEM.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons administré à un cheval, par voie orale, de la fumonisine A<sub>1</sub>; aucun symptôme clinique ou biochimique n'a été observé. Il faut noter que, pour des raisons matérielles et d'éthique, cette expérience a été menée sur un seul individu dont la sensibilité à la LEM n'a pas été vérifiée, comme cela fut le cas pour l'administration par voie orale puis par voie intraveineuse de la fumonisine B<sub>1</sub> à la jument précédente (8). Sous réserve donc d'une résistance individuelle ayant masqué l'effet de la toxine, il apparaît que la fumonisine A<sub>1</sub>, comme la fumonisine B<sub>1</sub>, n'exprime pas de toxicité après administration *per os*.

La dynamique d'invasion des plants de maïs par *F. moniliforme*, confirmée par l'étude de l'histologie de l'infection, semble prouver que la fusariose du maïs relève d'une contamination tellurique des plantules et d'une infection systémique classique caractérisée par une invasion progressive et ascendante des tissus de la tige jusqu'à contamination finale des épis.

En zone subtropicale, le taux d'humidité des grains à la récolte est rarement inférieur à 18 - 20%, ces conditions sont favorables au développement des formes physiologiques toxiques du parasite. Différentes méthodes de prévention sont envisageables comme le séchage des récoltes à des taux d'humidité inférieurs à 14% ou le stockage en silo sous atmosphère inerte ou contrôlée; mais ces méthodes sont onéreuses et les recherches doivent s'orienter vers la sélection de variétés de maïs résistantes ou tolérantes empêchant la contamination des grains avant la récolte.

Au plan toxicologique, il est maintenant démontré que la fumonisine B<sub>1</sub> est bien la mycotoxine responsable de la leucoencéphalomalacie équine. Un seul point reste à éclaircir, celui de son transfert des voies digestives vers le sang puisqu'elle ne semble pas diffuser naturellement à travers les membranes cellulaires.

Les recherches développées sur ce sujet en Nouvelle-Calédonie ont reçu, pour partie, le soutien financier de la CORDET, de la CEE et du Territoire de Nouvelle-Calédonie.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) BEZUIDENHOUT S.C., GELDERBLOM W.C.A., GORST-ALLMAN G.P., HORAK R.M., MARASAS W.F.O., SPITELLER G., VLEGGAR R. - Structure elucidation of the fumonisins, mycotoxins from *Fusarium moniliforme*. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 743-745.
- (2) DOMENECH J., BOCCAS B., PELLEGRIN F., LAURENT D., KOHLER F., MAGNOL J., LAMBERT C. - Etude de la fusariose du maïs à *Fusarium moniliforme* en Nouvelle-Calédonie et de la pathologie équine associée à la leucoencéphalomalacie toxique. Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop., 1984, 37 (3), 253-259.
- (3) ECAULT E., KOHLER F., LAURENT D., PLATZER N., PELLEGRIN F., SAUVIAT M.P. - Inhibition by macrofusin of the calcium current and the mechanical activity in frog hearth. Présenté au Groupe de Réflexion sur la Recherche en Cardiologie, Dijon, 1990.
- (4) KOHLER F., PELLEGRIN F., LAURENT D. - La toxicogénèse chez *Fusarium moniliforme*: Influence de l'inoculum et de la méthode de culture sur le potentiel toxicogène. Microbiol. - Alim. - Nutr., 1988, 6, 165-169.
- (5) KRIEK N.P.J., KELLERMAN T.S., 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.
- (6) LAURENT D., PELLEGRIN F., KOHLER F., FOUQUET L., LAMBERT C., BOCCAS B. - *Fusarium moniliforme* du maïs en Nouvelle-Calédonie: toxicologie animale. Microbiol. - Aliment. - Nutr., 1988, 6, 159-164.
- (7) LAURENT D., PLATZER N., KOHLER F., SAUVIAT M.P., PELLEGRIN F. - Macrofusine et micro-moniline: deux nouvelles mycotoxines isolées de maïs infesté par *Fusarium moniliforme* Sheld. Microbiol. - Alim. - Nutr., 1989, 7, 9-16.
- (8) LAURENT D., PELLEGRIN F., KOHLER F., COSTA R., THEVENON J., LAMBERT C., HUERRE M. - Fumonisine B<sub>1</sub> dans la pathogénie de la leucoencéphalomalacie équine. Microbiol. - Alim. - Nutr., 1989, 7, 285-291.

(9) LAURENT D., LANSON M., GOASDOUE N., KOHLER F., PELLEGRIN F., PLATZER N. - Etude en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de la macrofusine, toxine isolée de maïs infesté par *Fusarium moniliforme* Sheld. Analusis, 1990, 18 (1), 172-179.

(10) MARASAS W.F.O., KELLERMAN T.S., PIENAAR J.C., NAUDE T.W. - Leukoencephalomalacia: a mycotoxicosis of equidae caused by *Fusarium moniliforme* Sheldon. Onderstepoort J. Vet. Res., 1976, 43 (3), 113-122.

(11) MARASAS W.F.O., NELSON P.E., TOUSSOUN T.A. - Toxicogenic *Fusarium* species. Identity and mycotoxicology. The Pennsylvania State University Press (University Park and London), 1984.

(12) MARASAS W.F.O. - *Fusarium moniliforme*: a mycotoxicological miasma, in P.S. STEYN and R. VLEGGAR (eds.), *Mycotoxins and Phycotoxins*, Elsevier Sci. Publ. (Amsterdam), 1986, 19-28.

(13) MARASAS W.F.O., KELLERMAN T.S., GELDERBLOM W.C.A., COETZER W.C.A., THIEL P.G., Van Der LUGT J.J. - Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B<sub>1</sub> isolated from *Fusarium moniliforme*. Onderstepoort J. Vet. Res., 1988, 55, 197-203.

(14) NELSON P.E., TOUSSOUN T.A., MARASAS W.F.O. - *Fusarium* species. An illustrated manual for identification. The Pennsylvania State University Press (University Park and London), 1983.

(15) PELLEGRIN F., KOHLER F., LAURENT D., BOCCAS B. - *Fusarium moniliforme* du maïs en Nouvelle-Calédonie: relations hôte-parasite. Microbiol. - Alim. - Nutr., 1988, 6, 153-158.