

LES MYCOTOXINES NEUROTROPES DE *L'ASPERGILLUS FUMIGATUS*,

Une hypothèse sur le « pain maudit » de Pont-Saint-Esprit.

par Claude MOREAU (*).

Résumé.

Aspergillus fumigatus élabore diverses mycotoxines ; certaines agissent sur le système nerveux et ont des répercussions sur les fibres musculaires :

— dérivés de l'ergoline : agroclavine, élymoclavine, chanoclavine I, festuclavine, fumigaclavines A, B et C ;

— fumitremorgines A, B, C, époxyfumitremorgine C, verruculogène, tryptoquivaline, tryptoquivalone.

Une quinzaine de cas d'effets tremorgéniques ont été observés en France dans des élevages divers en relation avec des contaminations abondantes d'aliments par l'*A. fumigatus*.

Les possibilités d'infection de grains et farines sont envisagées.

L'hypothèse est émise que l'intoxication collective provoquée en août 1951 par la consommation de pain à Pont Saint-Esprit est peut-être liée au développement fortuit de l'*A. fumigatus* dans quelques sacs de farine ayant servi à la préparation du « pain maudit ».

Summary.

Aspergillus fumigatus elaborates several mycotoxins ; some of them act on the nervous system and have repercussions on the activity of the muscular system :

— ergoline derivatives : agroclavine, elymoclavine, chanoclavine I, festuclavine, fumigaclavines A, B and C ;

— fumitremorgins A, B, C, epoxyfumitremorgin C, verruculogen, tryptoquivaline, tryptoquivalone.

About 15 cases with tremorgenic effects, correlated with high contamination of food by *A. fumigatus* have been observed in different French farms.

The occurrence of infection in grains and meals is discussed. One hypothesis is that the collective poisoning of people caused in august 1951 by the consumption of bread in Pont-Saint-Esprit is perhaps in relation with an accidental spread of *A. fumigatus* in some sacks of flour which were used for the making of the « cursed bread ».

*
**

(*) Laboratoire de Microbiologie appliquée à l'Agriculture et aux Industries Alimentaires, Faculté des Sciences, 29283 Brest Cedex.

Bref historique.

L'*Aspergillus fumigatus* Fres. est une moisissure réputée depuis fort longtemps en raison des mycoses, surtout des aspergilloses pulmonaires, qu'il provoque (MARSH et al., 1979). Certes, les oiseaux y sont particulièrement sensibles, mais les mammifères et l'homme n'en sont cependant pas exempts.

Moins connus sont sans doute les divers méfaits qu'il peut causer au niveau du système nerveux et ses répercussions sur les fibres musculaires.

Pourtant, dès 1902, CENI et BESTA avaient établi un parallélisme entre l'absorption d'aliments moisissés par l'*Aspergillus fumigatus* et l'injection d'extraits de spores et mycélium à des animaux, par voie intrapéritonéale, sous-cutanée ou intraveineuse : dans tous les cas, on aboutissait souvent à la mort « après des spasmes, des convulsions tétaniques et épileptiques ».

Dans un article paru en 1906 aux *Annales de l'Institut Pasteur*, intitulé : Note sur une toxine produite par l'*Aspergillus fumigatus*, BODIN et GAUTHIER rapportent, chez les animaux « l'apparition de symptômes convulsifs, tétaniques et paralytiques entraînant la mort en quelques heures ». La même année, en Allemagne, OTTO souligne que ce champignon, selon la saison et selon les souches, présente de grandes différences dans la production de substances toxiques.

Chez l'homme, il faut attendre les travaux de TURESSON (1916) ; cet auteur reconnaît que l'accumulation fortuite de spores de cette moisissure dans le tube digestif est particulièrement dangereuse : elle provoque des « convulsions musculaires ressemblant au tétanos, un affaiblissement et une paralysie souvent suivie de mort ».

Mycotoxines diverses.

En 1939, HENRICI, ayant injecté à des animaux de laboratoire des extraits mycéliens d'*Aspergillus fumigatus*, avait obtenu des effets « neurotropes, hémotoxiques et histotoxiques », mais les toxines responsables de ces effets n'avaient pu être isolées.

Depuis les graves accidents survenus en élevages industriels vers 1960, les progrès de la toxicologie alimentaire ont été considérables. Il est maintenant possible de détecter, purifier, identifier plusieurs mycotoxines produites par l'*Aspergillus fumigatus*.

Les premières mises en évidence sont des dérivés quinoniques :

- une benzoquinone : la *fumigatine* ;
- des toluquinones : la *spinulosine* et la *phyllostine* ;
- des anthraquinones : l'*émodyne*, la *2-chloroémodyne* et la *2-chloro-citréoroséine*.

(ANSLOW et RAISTRICK, 1938 ; PETTERSSON, 1963 ; YAMAMOTO et al., 1970 ; LASKIN et LECHEVALIER, 1973 ; LAFOND-GRELLETY et al., 1978).

Ils agissent comme destructeurs de leucocytes et sont surtout responsables d'hémorragies (ESPINASSE et al., 1973).

La *fumagilline*, un sesquiterpène, fortement cytotoxique, inhibe la synthèse d'ADN (BECKER *et al.*, 1964) et peut provoquer des réactions inflammatoires de la peau (UENO et UENO, 1978).

Sous le nom de *fumigacine* fut décrit un antibiotique légèrement toxique, au spectre d'action proche de celui de la pénicilline ; c'est en réalité un mélange de *gliotoxine* (= aspergilline) et d'un triterpénoïde : l'*acide helvolique* (MENZEL *et al.*, 1944).

Divers métabolites produits par plusieurs souches d'*Aspergillus fumigatus*, désignés *fumitoxines* A, B, C, D, se sont révélés toxiques en essais de laboratoire (DEBEAUPUIS et LAFONT, 1978).

Les érythrocytes de poulets sont particulièrement sensibles à une substance hémolytique, l'*Asp-hémolysine*, extraite des filtrats de culture (SAKAGUCHI *et al.*, 1977 ; YOKOTA *et al.*, 1978).

Mais de toutes les mycotoxines élaborées par l'*Aspergillus fumigatus*, celles qui provoquent des symptômes nerveux sont les plus redoutables (CIEGLER *et al.*, 1976). Elles appartiennent à deux groupes : les dérivés de l'ergoline et les fumitrémorgines ; elles font toutes intervenir le tryptophane comme précurseur de leur biosynthèse (BU'LOCK, 1980) (Fig. 1).

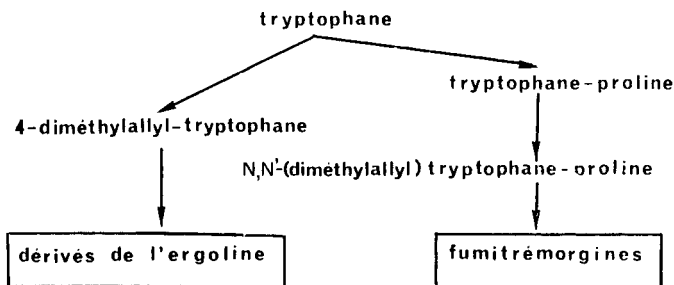


FIG. 1. — Biosynthèse des diverses mycotoxines neurotropes de l'*Aspergillus fumigatus* à partir du tryptophane (schéma simplifié d'après BU'LOCK, 1980).

Dérivés de l'ergoline.

En 1961, SPILSBURY et WILKINSON, puis, en 1962, YAMANO et ses collaborateurs ont constaté que certaines souches d'*Aspergillus fumigatus* produisaient des alcaloïdes très voisins de ceux de l'ergot du seigle : *agroclavine*, *étymoclavine*, *chanoclavine I* (= sécaclavine), *festuclavine*, *fumigaclavines* A, B et C (Fig. 2).

Ils ont été étudiés par COLE *et al.* (1977) et dériveraient probablement les uns des autres. Proches de l'acide lysergique, leur ingestion provoque des vertiges, des hallucinations, des états hystériques semblables à ceux que cause le célèbre LSD.

Fumitrémorgines.

Plus récemment, à la suite d'accidents survenus chez des animaux ayant consommé des aliments moisissés par l'*Aspergillus fumigatus*,

furent découvertes une série de substances tripeptidiques dites trémorgéniques (WILSON et WILSON, 1964) :

- les *fumitrémorgines* A, B (EICKMANN *et al.*, 1975 ; YAMAZAKI *et al.*, 1975) ;
- la *fumitrémorgine* C et l'*époxyfumitrémorgine* C (COLE, 1976) ;
- la *verruculogène* (COLE *et al.*, 1972),

et d'autres substances provisoirement désignées sous les vocables TR-2, SM-S, SM-R et SM-Q.

Ces divers composés ont une même origine biosynthétique (GALLAGHER et LATCH, 1977) : ce sont des dérivés complexes de l'indole ; le tryptophane et la proline interviennent dans la synthèse de leur noyau dioxipipérazine, principal éliciteur de la réaction trémorgénique et convulsive (Fig. 3).

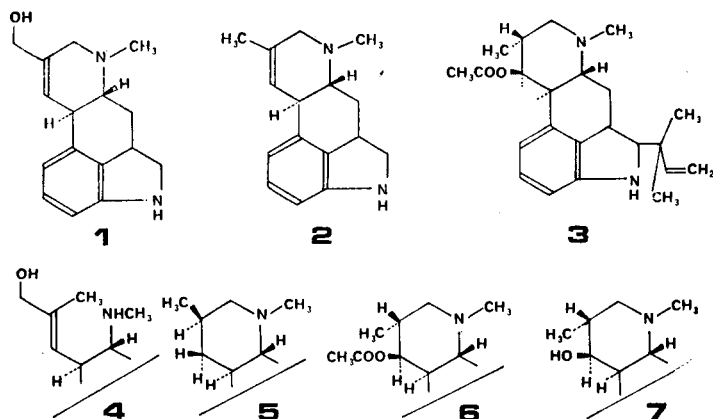


Fig. 2. — Dérivés de l'ergoline élaborés par l'*Aspergillus fumigatus*.

- 1, élymoclavine ; 2, agroclavine ; 3, fumigaclavine C ; 4, chanoclavine I ; 5, festuclavine ; 6, fumigaclavine A ; 7, fumigaclavine B (en 4, 5, 6, 7 seule a été figurée la partie supérieure de la formule, le reste correspondant à ce qui est figuré en 1). (1, d'après ABE *et al.*, 1952 ; 2, d'après ABE, 1951 ; 3, d'après SPILSBURY et WILKINSON, 1961 ; 4, d'après ABE *et al.*, 1956 ; 5, d'après ABE et YAMATODANI, 1954 ; 6, 7, d'après SPILSBURY et WILKINSON, 1961).

La *tryptoquivaline*, la *tryptoquivalone* et des substances qui en sont proches (*tryptoquivalines* E-M), d'abord isolées de riz moisi par l'*Aspergillus clavatus* (CLARDY *et al.*, 1975 ; BÜCHI *et al.*, 1977) ont été signalées comme métabolites de l'*Aspergillus fumigatus* (YAMAZAKI *et al.*, 1975). Ce sont des térapeptides dérivés du tryptophane, de l'acide anthranilique, de la valine et de l'alanine (ou méthylalanine). Ces composés trémorgéniques semblent un peu moins toxiques que les précédents.

Ces mycotoxines, affectant l'activité des neurones moteurs du système nerveux central, provoquent des tremblements vigoureux, des troubles tétaniques, des agitations, une hyperirritabilité, des spasmes, des convulsions d'aspect épileptique.

De telles actions trémorgéniques sont connues depuis une vingtaine d'années sous l'effet de diverses substances telles que les alcaloïdes (JEGER et PRELOG, 1960). Faisant ingérer à des souris 5 mg d'extrait brut de culture d'*Aspergillus*, WILSON (1971) décrit ainsi les symptômes qu'il observe : les premiers signes sont visibles

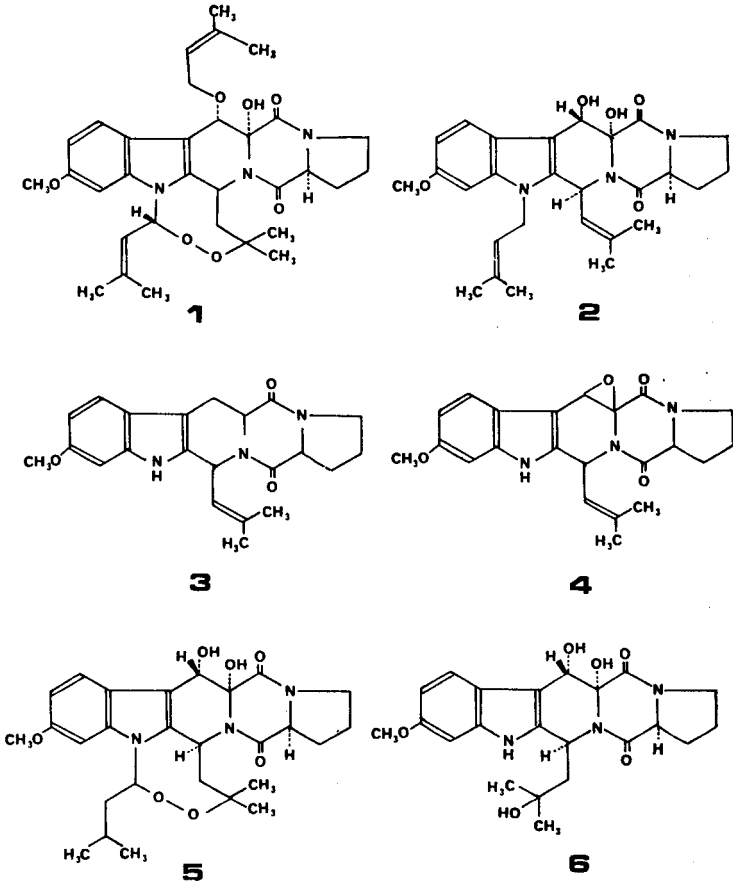


FIG. 3. — Fumitremorgines de l'*Aspergillus fumigatus*.

1 : fumitremorgine A ; 2 : fumitremorgine B ; 3 : fumitremorgine C ; 4 : époxyfumitremorgine C ; 5 : verruculogène ; 6 : composé TR-2 ; (1, 2 d'après YAMAZAKI *et al.*, 1971 ; 3, 4, d'après COLE, 1976 ; 5, 6, d'après COLE *et al.*, 1977).

30 minutes après l'absorption et consistent en une diminution d'activité suivie de l'immobilité ; peu après l'animal présente de légers tremblements de la tête et du corps ; la locomotion est difficile ; puis apparaissent des tremblements plus intenses, violents et des convul-

sions tétaniques ; les oreilles se rétractent, les yeux se ferment ; l'animal roule sur lui-même ; fréquemment il meurt au cours d'une convulsion et présente immédiatement une *rigor mortis*.

De très faibles quantités de toxines suffisent à provoquer des symptômes : 0,177 mg/kg de fumitrémorgine A peuvent causer des tremblements chez la souris. Or, en présence de tryptophane dans le milieu de culture, l'*Aspergillus fumigatus* élabore ce métabolite en abondance (49,3 mg de fumitrémorgine pour 8,6 g de mycélium !) (YAMAZAKI *et al.*, 1971).

Effets trémorgéniques chez les animaux d'élevage.

Au cours des récentes années, de nombreuses intoxications avec effets trémorgéniques liés à l'*Aspergillus fumigatus* ont été signalées en élevage chez des porcs en Mayenne (LAFON, 1963), chez diverses espèces animales au Japon (YAMAZAKI *et al.*, 1971), chez des bovins aux Etats Unis (COLE *et al.*, 1977), des moutons et des bovins en Angleterre (MANTLE *et al.*, 1978), etc.

Nous en avons personnellement maintes fois constatées depuis dix ans dans des élevages de diverses régions de France (MOREAU, 1973, 1974, 1979) :

- chez des taurillons ayant consommé un ensilage de déchets d'artichauts, accident qui s'est renouvelé plusieurs fois en Bretagne ;
- chez des vaches laitières, après absorption d'un tourteau d'arachide, de farine moisie ou, tout récemment, consommation de foin altéré ;
- chez des veaux (farine de luzerne déshydratée) ;
- chez des porcs charcutiers (tourteau de manioc ou aliments composés) (nombreux cas observés) ;
- chez des porcelets (tourteau de soja) ;
- chez des dindes (aliment composé) ;
- chez des canards de Barbarie dont la litière était particulièrement contaminée par l'*Aspergillus fumigatus* ;
- chez des lapins (aliment composé) ;
- chez des chiens ayant consommé le contenu stomacal et les viscères de porcs morts (2 cas).

Les principaux symptômes observés par les vétérinaires qui nous ont adressé des échantillons d'aliments suspects sont les suivants :

- abattement, refus de nourriture ;
- troubles respiratoires (respiration haletante) ;
- désordres nerveux, instabilité, démarche chancelante, boiterie, raideur des membres, tremblements musculaires alternant avec un état dépressif, paralysie progressive commençant par les extrémités et le train arrière et se terminant par la tête ;
- forte congestion des muqueuses intestinales avec hémorragies ;
- congestion des muqueuses oculaires et vaginales ;
- endocardite ;
- altérations fréquentes du cortex rénal ; parfois hépatite avec lésions colorées ;

- sang coagulant difficilement et d'apparence très claire ;
- hyperthermie.

Dans tous les cas, l'évolution des symptômes est toujours très rapide et la mort survient souvent en quelques heures.

Ces divers troubles sont vraisemblablement liés à l'interférence des différentes toxines de l'*Aspergillus* et, selon les cas, l'un ou l'autre prédomine.

A ces symptômes s'ajoutent parfois des affections pulmonaires ou des avortements dans lesquels l'*Aspergillus fumigatus* se comporte comme agent de mycoses.

De plus, il n'est pas impossible que les toxines trémorgéniques de l'*Aspergillus fumigatus* ainsi que celles d'autres champignons du sol puissent jouer un rôle dans une maladie grave à étiologie encore mal connue mais dont le nom même évoque bien la symptomatologie : la tétanie d'herbage. En effet, les progrès récents faits en microbiologie des sols ont déjà permis de décrire plusieurs exemples où des métabolites élaborés par des champignons de la rhizosphère, sans contact direct avec les plantes, étaient absorbés par les racines et ensuite véhiculés dans la plante où ils produisaient des altérations. Il s'agissait, dans les quelques cas étudiés, de plantes présentant des phénomènes pathologiques sans qu'il soit possible de les justifier par la présence dans leurs tissus d'un agent pathogène. Le pouvoir d'absorption peu sélectif des racines est bien connu. On ne peut pas exclure l'hypothèse selon laquelle des molécules non phytotoxiques mais zootoxiques, elles-mêmes élaborées par des éléments de la rhizosphère (les *Aspergillus* n'y sont pas rares) puissent envahir la partie aérienne des végétaux ensuite broutés. Nous rappellerons d'ailleurs que nous-même (MOREAU C. et MOREAU M., 1960) avons observé la belle vigueur des plantules d'orge responsables des intoxications des vaches par la patuline, la tryptoquivaline et la tryptoquivalone de l'*Aspergillus clavatus*.

Ces mycotoxines trémorgéniques sont surtout importantes en intoxications aiguës. Comme le remarque YAMAZAKI (1980), tandis que les mycotoxines carcinogènes agissent par effet chronique, les toxines neurotropes ont au contraire un effet violent ; « les animaux et l'homme lui-même ne sont pas à l'abri de leurs méfaits » ajoute-t-il.

Contamination des grains et des farines.

L'*Aspergillus fumigatus* est une moisissure cosmopolite, largement rencontrée dans le sol, sur des fragments végétaux humides, sur les matières organiques en décomposition (litières, fumiers, composts), sur les foin et les fourrages (notamment la luzerne déshydratée). Il est bien connu sur les grains des céréales pendant le stockage, le blé (JAMES et LE JEUNE, 1952 ; PELHATE, 1968 ; MEHROTRA et DWIVEDI, 1980), l'orge, l'avoine, et le maïs. Les aliments composés pour l'alimentation animale et les ensilages en recèlent parfois de grandes quantités (MOREAU, 1978). Il semble d'ailleurs être en recrudescence depuis quelques années (LAFOND-GRELETTY, 1976 ; LE BARS, 1978).

Si les grains sont pollués, la farine qui en découle le sera, le broyage assurant une dissémination de la moisissure. En outre, la texture poudreuse semble favorable à la prolifération de certaines moisissures (MOREAU, 1970). Un apport fortuit d'eau joue un rôle important dans l'accroissement global de la microflore contaminatrice tant dans des stocks de grains que dans des sacs de farine.

Si une température de l'ordre de 20-25°C est favorable au développement des moisissures les plus communes, une température plus élevée se montrera très sélective puisque beaucoup d'espèces seront freinées d'autres favorisées. C'est ainsi que l'*Aspergillus fumigatus*, espèce thermotolérante, se développe entre 12 et 55°C mais présente une croissance optimale à 37°C. Au laboratoire, en culture sur malt gélosé, nous avons établi que si son mycélium s'accroissait de près de 5 mm par jour à 22°C, cette croissance est trois fois plus rapide à la température optimale (MOREAU M. et PELHATE, 1966). L'obtention maximale de toxines a lieu après 5 jours de culture à 30°C (KURBACKAJA, 1976). Cette moisissure affectionne des milieux ayant subi un « échauffement » ; elle est elle-même agent d'échauffement et peut, en quelques heures, élever la température de 25 à 55°C si le substrat est humide, surtout en récipient clos !

Peu exigeant vis-à-vis de l'oxygène, l'*Aspergillus fumigatus* se plaît dans les atmosphères confinées (son abondance dans les silos en est la preuve) : il est donc apte à se développer dans des sacs de grains ou de farine même bien tassés.

Si la cuisson du pain entraîne la destruction des moisissures, il n'en va pas de même de leurs métabolites qui ont pu diffuser dans la farine. La plupart des mycotoxines sont stables jusqu'à des températures élevées (la fumitremorgine A n'est détruite qu'à 203°C, la fumitremorgine B à 211,5°C) (CIEGLER *et al.*, 1976). En cas de farines contaminées, elles peuvent donc subsister dans le produit fini (BULLERMAN et HARTUNG, 1973 ; GEDEK, 1977 ; SPICHER, 1977).

De plus, dans certains pains de longue conservation, on peut avoir des contaminations par des moisissures toxigènes postérieurement à la cuisson ; l'*Aspergillus fumigatus* figure parmi les espèces rencontrées dans ces conditions (REISS, 1972, 1973, 1977 ; SPICHER, 1977).

Une hypothèse.

A la lumière des récents travaux concernant les mycotoxines de l'*Aspergillus fumigatus*, on est en droit de se demander si cette moisissure n'aurait pas joué un rôle dans l'intoxication collective provoquée en 1951 par la consommation de pain à Pont-Saint-Esprit (Gard).

Un récent article fort bien documenté de R. L. BOUCHET (1980) rapporte l'essentiel des hypothèses émises au sujet de cette grave intoxication alimentaire.

L'hypothèse de l'ergot du seigle ne peut pas être retenue : si, au Moyen-Age, aux XVII^e et XVIII^e siècle, le *Claviceps* a laissé des souvenirs terrifiants, c'est que les populations consumaient fréquemment du pain de seigle ergoté. De nos jours, on ne trouve plus guère d'ergot dans nos champs et surtout sur du blé, malgré une légère recrudescence au cours des récentes années.

Une préparation organo-mercurielle a été mise en cause : la symptomatologie des intoxications par le méthyl-mercure est maintenant mieux connue et ne correspond pas aux symptômes d'empoisonnement observés à Pont-Saint-Esprit.

Par contre, nos grains et farines recèlent trop souvent un cortège varié de moisissures. Parmi ces dernières, la réalisation fortuite de conditions particulières de l'environnement peut favoriser l'expansion de celles qui, habituellement, restent à l'état de traces et ne présentent pas de danger.

L'intoxication a eu lieu en été (mi-août 1951) alors que les températures peuvent assurer la prédominance d'une moisissure thermotolérante sur ses concurrentes communes.

Le moulin de la farine incriminée, avait été inondé (renseignement communiqué par M. BURÉ, ancien directeur de l'École de Meunerie, à M. Bouchet). Or, le rôle particulièrement important joué par l'humidité dans le développement rapide des moisissures est connu.

Les symptômes d'hallucination constatés pourraient fort bien être en relation avec les clavines de l'*Aspergillus fumigatus*, substances qui auraient été identifiées par un des experts dans les viscères et dans le pain dès le début de l'enquête.

Quant aux tremblements, convulsions, etc. observés chez les intoxiqués, ils pourraient être dus aux mycotoxines trémorgéniques de cette même moisissure.

Certains experts ont décelé l'existence d'un « principe fongicide » dans les échantillons de pains prélevés à Pont-Saint-Esprit ; mais la gliotoxine et l'acide helvolique élaborés par l'*Aspergillus* ont une action antibiotique connue.

Sommes-nous à l'abri de nouveaux accidents ?

Bien entendu, dans l'affaire du pain maudit de Pont-Saint-Esprit, dire que l'*Aspergillus fumigatus* est le responsable n'est qu'une simple hypothèse à la lumière des plus récentes découvertes sur les mycotoxines. Aucune vérification ne peut en être faite actuellement.

Peut-on craindre que pareils accidents se reproduisent ? Ce n'est théoriquement pas impossible. Mais soulignons cependant qu'il s'agit en l'occurrence d'un cas isolé, d'une conjonction aléatoire d'événements. Il pourrait concerner quelques sacs de grains ou de farine particulièrement humidifiés dans cette période chaude où une souche hautement toxigène de l'*Aspergillus* aurait acquis un développement exubérant.

Dès 1959, diverses analyses mycologiques de blés provenant de silos de différentes régions nous avaient permis d'attirer l'attention des Pouvoirs publics sur la pollution fongique particulièrement importante de ces grains (MOREAU C. et M., 1961) : l'*Aspergillus fumigatus* figurait parmi les espèces détectées. Nous avons alors chargé un de nos collaborateurs d'étudier ce problème ; ses recherches ont abouti à diverses publications (PELHATE, 1968) ; parallèlement, nous nous sommes intéressés à l'aspect toxicologique de la question (MOREAU, 1968) ; de nombreux travaux similaires ont été menés à l'étranger (cf. notamment CHRISTENSEN, 1965 ; BULLERMAN et HARTUNG, 1973 ; REISS, 1977).

Les risques d'intoxication aiguë par le pain apparaissent dérisoires et pas plus importants que pour tout autre aliment. Bien que dramatique, l'empoisonnement de Pont-Saint-Esprit garde un caractère tout à fait exceptionnel. L'effet des mycotoxines était pratiquement insoupçonné à l'époque. On ne peut donc reprocher aux experts de n'avoir pas tenté de faire des ensemencements de la farine incriminée pour rechercher les moisissures qu'elle contenait. Actuellement, beaucoup de responsables, étant avertis de ces faits, font preuve de vigilance et il n'y a nullement lieu d'alarmer abusivement les consommateurs à ce sujet.

Tout au plus ferons-nous remarquer, lorsque certains tentent de créer des psychoses « anti-traitements chimiques » que les moisissures font partie de notre environnement ; un blé moisi est potentiellement toxique et c'est pourtant un produit « naturel » !

BIBLIOGRAPHIE.

- ABE (M.). — Ergot fungus. *Ann. Rept. Takeda Res. Lab.*, t. X, p. 73, 1951.
- ABE (M.), YAMANO (T.), KOZU (K.) et KUSUMOTO (M.). — A preliminary report on a new water-soluble ergot alkaloid « Elymoclavine ». *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, t. XXV, p. 458, 1952.
- ABE (M.) et YAMATODANI (S.). — Isolation of further two water soluble ergot alkaloids. *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, t. XXVIII, p. 501, 1954.
- ANSLOW (W. K.) et RAISTRICK (H.). — Fumigatin and spinulosin, metabolic products respectively of *Aspergillus fumigatus* Fres. and *Penicillium spinulosum* Thom. *Biochem. J.*, t. XXXII, p. 687-696, 1938.
- BECKER (Z. E.), SUPRUN (T. P.), DMITRIEVA (S. W.) et NESTERENKO (E. J.). — Morphogenesis and metabolism of fungi with special attention to the nucleic acids and their antimetabolites. *Abstr. 10th Int. Bot. Congr.*, p. 38-39, 1964.
- BODIN (E.) et GAUTIER (L.). — Note sur une toxine produite par l'*Aspergillus fumigatus*. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XX, p. 209, 1906.
- BOUCHET (R. L.). — L'affaire du « pain maudit » de Pont-Saint-Esprit. Des hypothèses jamais vérifiées. *Phytoma-Défense des cultures*, p. 33-36, 1980.
- BÜCHI (G.), LUK (K. C.), KOBBE (B.) et TOWNSEND (J. M.). — Four new mycotoxins from *Aspergillus clavatus* related to tryptoquivaline. *J. Org. Chem.*, t. XLII, p. 244-246, 1977.
- BULLERMAN (L. B.) et HARTUNG (T. E.). — Mycotoxin-producing potential of molds isolated from flour and bread. *Cereal Sci. Today*, t. XVIII, n° 10, p. 346-347, 1973.
- BU'LOCK (J. D.). — Mycotoxins as secondary metabolites. in STEYN P. S., *The biosynthesis of mycotoxins*, p. 1-16, Academic Press, 1980.
- CARLL (W. T.), FORGACS (J.), HERRING (A. S.) et MAHLANDT (B. G.). — Toxicity of *Aspergillus fumigatus* substances to animals. *Vet. Med.*, t. L, p. 210, 1955.
- CENI (C.) et BESTA (C.). — Ueber die Toxine von *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus flavescens* und deren Beziehungen zur Pellagra. *Centralbl. f. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie*, p. 930, 1902.
- CHRISTENSEN (C. M.). — Influence of moisture content, temperature and time of storage upon invasion of rough rice by storage fungi. *Phytopathology*, t. LIX, p. 145-148, 1969.
- CIEGLER (A.), VESONDER (R. F.) et COLE (R. J.). — Tremorgenic mycotoxins. in RODRICKS J. V., *Mycotoxins and other fungal related food problems*, p. 163-167, 1976.

- CLARDY (J.), SPRINGER (J. P.), BÜCHI (G.), MASAO (K.) et WIGHTMAN (R.). — Tryptoquivaline and tryptoquivalone, two tremorgenic metabolites of *Aspergillus clavatus*. *J. Amer. Chem. Soc.*, t. XCVII, p. 663-665, 1975.
- COLE (R. J.). — Proc. US-Jap. Conf. on mycotoxins in human and animal health. Univ. Maryland, College Park, 1976.
- COLE (R. J.), KIRKSEY (J. W.), DORNER (J. W.), WILSON (D. M.), JOHNSON (J. C.), BEDELL (D. M.), SPRINGER (J. P.), CHEXAL (K. K.), CLARDY (J. C.) et COX (R. M.). — Mycotoxins produced by *Aspergillus fumigatus* species isolated from mouldy silage. *J. Agric. Fd. Chem.*, t. XXV, p. 826-830, 1977 et *Ann. Nutr. Alim.*, t. XXXI, p. 685-692, 1977.
- COLE (R. J.), KIRKSEY (J. W.), MOORE (J. H.), BLANCKENSHIP (B. R.), DIENER (V. L.) et DAVIS (N. D.). — Tremorgenic toxin from *Penicillium verrucosum*. *Appl. Microbiol.*, t. XXIV, p. 248-256, 1972.
- DEBEAUPUIS (J. P.) et LAFONT (P.). — Nouvelles toxines d'*Aspergillus fumigatus* Fresenius. *C. R. Acad. Sci. Paris*, t. CCLXXXVI, p. 431-434, 1978.
- DEBEAUPUIS (J. P.) et LAFONT (P.). — Toxinogénèse *in vitro* d'*Aspergillus* du groupe *fumigatus*. Production de fumitoxines. *Mycopathologia*, t. LXVI, n° 1-2, p. 11-16, 1978.
- EICKMANN (N.), CLARDY (J.), COLE (R. J.) et KIRKSEY (J. W.). — The structure of fumitremorgin A. *Tetrahedron Letters*, p. 1051-1054, 1975.
- ESPINASSE (J.), BONEU (B.) et CABANIE (P.). — Observations et commentaires sur un syndrome hémorragique du veau de boucherie en allaitement artificiel. *Rev. Méd. Vét.*, t. CXXIV, p. 1503-1514, 1973.
- GALLAGHER (R. T.) et LATCH (G. C. M.). — Production of the tremorgenic mycotoxins verruculogen and fumitremorgin B by *Penicillium piscarium* Westling. *Appl. Environ. Microbiol.*, t. XXXIII, p. 730-731, 1977.
- GEDEK (B.). — Schimmelpilze und Hefen in Cerealien und Futtermitteln. *Schweiz. Gemellsch. f. Lebensmittelhygiene*, fasc. 6, p. 60-68, 1977.
- HENRICI (A. T.). — An endotoxin from *Aspergillus fumigatus*. *J. Immunol.*, t. XXXVI, p. 319-338, 1939.
- JAMES (N.) et LEJEUNE (A. R.). — Microflora and the heating of damp stored wheat. *Can. J. Bot.*, t. XXX, p. 1-8, 1952.
- JEGER (O.) et PRELOG (V.). — *in* MANSKE R. H. F. et HOLMES H. L., *The alkaloids*, t. VII, p. 363, Academic Press, 1960.
- KURBACKAJA (Z. A.). — Dependence of the growth of and toxin formation by *Aspergillus fumigatus* on cultivation temperature. *Mikrobiol. Zh.* (Kiev), t. XXXVIII, n° 4, p. 476-479, 1976.
- LAFON. — Les intoxications fongiques chez le porc. *Bull. Mayenne-Sciences*, p. 20-23, 1963.
- LAFOND-GRELETTY (J.). — L'*Aspergillus fumigatus* dans l'alimentation animale. Origine, comportement, toxicité. *Journées int. Microscopie et Microbiologie Aliments du Bétail*, p. 73-78, Paris-Alfort, 9-11 juin 1976.
- LAFOND-GRELETTY (J.), HOCQUELET (P.) et SERCEAU (R.). — Modalités de formation de la fumigatine et de la spinulosine par *Aspergillus fumigatus* Fres. et dosage polarographique de ces toxines. *Ann. Microbiol.*, t. CXXIX B, n° 1, p. 3-18, 1978.
- LASKIN (A. I.) et LECHEVALIER (H. A.). — *Handbook of Microbiology*, t. III, *Microbial products*. CRC Press, Cleveland, Ohio, 1973.
- LE BARS (J.). — L'*Aspergillus fumigatus* Fresenius et les agents de la maladie du poumon de fermier dans les aliments du bétail. Risques de pénétration dans l'appareil respiratoire. *Bull. Soc. Mycol. Médic.*, t. VII, n° 2, p. 271-274, 1978.
- MANTLE (P. G.), DAY (J. B.), HAIGH (C. R.) et PENNY (R. H. C.). — Tremorgenic mycotoxins and incoordination syndromes. *Vet. Rec.*, t. CIII, p. 403, 1978.

- MARSH (P. B.), MILLNER (P. D.) et KLA (J. M.). — A guide to the recent literature on aspergillosis as caused by *Aspergillus fumigatus*, a fungus frequently found in self-heating organic matter. *Mycopathologia*, t. LXIX, n° 1-2, p. 67-81, 1979.
- MEHROTRA (B. S.) et DWIVEDI (P. K.). — Fungi associated with wheat in the field. *Int. Biodeter. Bull.*, t. XVI, n° 2, p. 37-42, 1980.
- MENZEL (A. E. O.), WINTERSTEINER (O.) et HOOGERHEIDE (J. C.). — The isolation of gliotoxin and fumigacin from culture filtrates of *Aspergillus fumigatus*. *J. Biol. Chem.*, t. CLII, p. 419-429, 1944.
- MOREAU (C.). — *Moisissures toxiques dans l'alimentation*. Lechevalier édit., 372 p., 1968.
- MOREAU (C.). — Les moisissures des farines panifiables. *Ann. Nutr. Alim.*, t. XXIV, p. 117-127, 1970.
- MOREAU (C.). — Danger de l'ensilage d'artichauts pour l'alimentation animale. *Bull. Soc. Mycol. Fr.*, t. LXXXIX, n° 3-4, p. 277-282, 1973.
- MOREAU (C.). — Quelques manifestations de mycotoxicooses nouvelles ou peu connues en France. *Rec. Méd. Vét.*, t. CL, n° 1, p. 17-26, 1974.
- MOREAU (C.). — Moisissures des aliments dans une ferme d'élevage porcin. *Bull. Soc. Mycol. Fr.*, t. XCIV, p. 359-369, 1978.
- MOREAU (C.). — Troubles nerveux et digestifs liés à la consommation, par les animaux, d'aliments contaminés par des *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. *Rev. de Mycol.*, t. XLIII, p. 227-238, 1979.
- MOREAU (C.) et MOREAU (J.). — L'*Aspergillus fumigatus* dans un couvoir et un élevage de canes de Barbarie. *Bull. Inform. Stn. Exper. Aviculture Ploufragan*, t. XX, n° 2, p. 91-95, 1980.
- MOREAU (C.) et MOREAU (M.). — Un danger pour le bétail nourri de plantules fourragères cultivées en germe : la pullulation d'une moisissure toxique : l'*Aspergillus clavatus*, cause des accidents mortels. *C. R. Acad. Agric. Fr.*, t. XLVI, fasc. 7, p. 441-445, 1960.
- MOREAU (C.) et MOREAU (M.). — Quelques moisissures toxiques des grains en stockage. *C. R. Acad. Agric. Fr.*, t. XLVII, n° 15, p. 873-874, 1961.
- MOREAU (M.) et PELHATE (J.). — Influence de la température sur la croissance linéaire de quelques moisissures des grains. *Bull. Soc. Mycol. Fr.*, t. LXXXII, p. 467-472, 1966.
- OTTO (M.). — Ueber die Giftwirkung einiger Stämme von *Aspergillus fumigatus* und *Penicillium glaucum* nebst einigen Bemerkungen über Pellagra. *Zeitschr. f. Med.*, t. LIX, p. 322-339, 1906.
- PELHATE (J.). — Inventaire de la mycoflore des blés de conservation. *Bull. Soc. Mycol. Fr.*, t. LXXXIV, p. 127-143, 1968.
- PELHATE (J.). — Contribution à l'étude écologique des moisissures des blés de conservation. *Thèse Doctorat ès-Sciences*, Rennes, 19 juin 1968.
- PETTERSON (G.). — Toluquinones from *Aspergillus fumigatus*. *Acta chem. scand.*, t. LVII, p. 1771-1776, 1963.
- REISS (J.). — Toxinogene Schimmelpilze. *Zbl. Bakt.*, I, t. CCXXXIX, p. 15-31, 1972.
- REISS (J.). — Die Schimmelpilze des Brotes. *Zbl. Bakt.*, II, t. CXXVIII, p. 685-728, 1973.
- REISS (J.). — Schimmelpilze und Mycotoxinbildung auf Brot und Backwaren. *Getreide, Mehl und Brot*, t. XXXI, p. 265-270, 1977.
- SAKAGUCHI (O.), YOKOTA (K.) et KAMAGUCHI (A.). — Studies on the toxin of *Aspergillus fumigatus*. VIII. Biological properties of Asp-hemolysin. *Jap. J. Bacteriol.*, t. XXXII, n° 6, p. 821-828, 1977.
- SPICHER (G.). — Schimmelpilze und Hefen als Ursache des Verderbs von Backwaren. *Schweiz. Gesellsch. f. Lebensmittelhygiene*, fasc. 6, p. 69-79, 1977.
- SPILSBURY (J. F.) et WILKINSON (S.). — The isolation of festuclavine and two new clavine alkaloids from *Aspergillus fumigatus* Fres., *J. Chem. Soc.*, p. 2085-2091, 1961.

- TURESSON (G.). — The presence and significance of moulds in the alimentary canal of man and higher animals. *Svensk Botanisk Tidskrift*, t. X, fasc. 1, p. 1-27, 1916.
- UENO (Y.) et UENO (I.). — Toxicology and biochemistry of mycotoxins. in URAGUCHI K. et YAMAZAKI M., *Toxicology, biochemistry and pathology of mycotoxins*, Kodansha, John Wiley and Sons, p. 107-108, 1978.
- WILSON (B. J.). — Miscellaneous *Aspergillus* toxins. in CIEGLER A. et al., *Microbial toxins*, t. VI, p. 208-295, 1971.
- WILSON (B. J.) et WILSON (C. H.). — Toxin from *Aspergillus flavus*. Production on food materials of a substance causing tremors in mice. *Science*, t. CCXX, p. 77-78, 1964.
- YAMAMOTO (T.), SHINYA (M.) et OOHATA (Y.). — Studies on the metabolite products of a strain of *Aspergillus fumigatus* (DH 143). 4. Biosynthesis of toluquinones and chemical structures of new metabolites. *Chem. Pharm. Bull., Tokyo*, t. XVIII, p. 561-569, 1970.
- YAMANO (T.), KISHINO (K.), YAMATODANI (S.) et ABE (M.). — Investigation of ergot alkaloids found in cultures of *Aspergillus fumigatus*. *Takeda Kenkyusho Nempo*, t. XXI, p. 95-101, 1962.
- YAMAZAKI (M.). — The biosynthesis of neurotropic mycotoxins. in STEYN P. S., *The biosynthesis of mycotoxins*, p. 193-222, Academic Press, 1980.
- YAMAZAKI (M.), FUJIMOTO (H.) et KAWASAKI (T.). — The structure of a tremorgenic metabolite from *Aspergillus fumigatus* Fres.: fumitremorgin A. *Tetrahedron Letters*, p. 241-244, 1975.
- YAMAZAKI (M.), FUJIMOTO (H.) et OKUYAMA (E.). — Structure determination of 6-tryptoquivaline related metabolites from *Aspergillus fumigatus*. *Tetrahedron Letters*, p. 2861-2864, 1976.
- YAMAZAKI (M.), SUZUKI (S.) et MIYAKI (K.). — Tremorgenic toxins from *Aspergillus fumigatus* Fres. *Chem. Pharm. Bull.*, t. XIX, p. 1739-1740, 1971.
- YOKOTA (K.), SHIMADA (H.), KAMAGUCHI (A.) et SAKAGUCHI (O.). — Studies on the toxin of *Aspergillus fumigatus*. VII. Purification and some properties of hemolytic toxin (Asp-hemolysin) from culture filtrates and mycelia. *Microbiol. Immunol.*, t. XXI, p. 11-12, 1977.
-