

Les toxines de micro-algues marines

Parmi les quelque 5 000 espèces d'algues unicellulaires qui constituent le premier maillon de la chaîne alimentaire, quelques dizaines, soit environ 6 % de la flore phytoplanctonique, sont capables de produire des toxines, libérées dans le milieu (exotoxines) ou piégées dans la cellule (endotoxines).

Claire Marcaillout-Le Baut*

* Laboratoire Phycotoxines,
Ifremer, rue de l'Île d'Yeu,
BP 21105,
44311 Nantes Cedex 03
claire.marcaillou@ifremer.fr

Les exotoxines exercent des effets délétères directs sur la flore ou la faune : certaines d'entre elles endommagent la membrane cellulaire, d'autres ont des effets inhibiteurs sur des populations phytoplanctoniques susceptibles de rentrer en compétition. En termes de nuisance, les exotoxines sont surtout une menace importante pour l'aquaculture et bien que certaines soient aussi gênantes pour l'homme, nous ne les traiterons pas ici.

Les endotoxines s'accumulent dans la chaîne alimentaire et parviennent jusqu'à l'homme *via* les produits marins consommés. Elles constituent un risque potentiel pour la santé humaine et un fléau pour l'économie conchylicole.

Les phycotoxines et le milieu

La prolifération des algues toxiques est un phénomène naturel qui a lieu sous pratiquement toutes les latitudes et qui n'a jamais pu être relié à une augmentation des apports terrigènes dans les zones littorales. Généralement, les effets néfastes des toxines algales succèdent à une augmentation du nombre des cellules des espèces incriminées. Cette augmentation peut être modeste, avec quelques milliers de cellules par litre, ou spectaculaire quand elle atteint plusieurs millions de cellules par litre ; on parle alors d'eau colorée ou de « bloom » (photos).

Dans la plupart des épisodes toxiques, ce sont les dinoflagellés qui sont impliqués. Il s'agit de la classe du phytoplancton qui compte le plus d'espèces susceptibles de faire des blooms, mais quelques espèces de

diatomées (famille des bacillariacées) sont aussi responsables d'un type d'intoxication par voie alimentaire. Les coquillages filtrants représentent la voie de transfert la plus diversifiée en termes de fréquence et de nature du risque d'intoxication. Ils ne sont pratiquement pas affectés par les différentes toxines connues qu'ils concentrent à des niveaux plus ou moins élevés suivant l'espèce de coquillage et les conditions environnementales (le site géographique, la densité de cellules toxiques, la présence simultanée d'autres espèces phytoplanctoniques non toxiques).

Peu de documents existent relatant les conséquences dramatiques des efflorescences toxiques, pourtant de nombreux témoignages rapportent que les populations littorales s'en méfiaient et par tradition ne consommaient pas de coquillages à certaines périodes de l'année.

Quelques propriétés générales

Les substances actives d'origine algale, appelées encore phycotoxines, sont considérées comme des métabolites secondaires car elles ne semblent pas nécessaires à la vie des organismes. Le rôle écologique des phycotoxines de dinoflagellés est mal compris. Leurs propriétés antibactérienne et antifongique sont supposées leur permettre d'inhiber la croissance de ces micro-organismes. Les endotoxines peuvent jouer un rôle dissuasif dans la prédation des espèces productrices mais plusieurs études ont été conduites sur le micro- et macrozooplancton et beaucoup ne sont pas concluantes. Leur propriété allélopathique, c'est-à-dire leur capacité à inhiber la croissance des espèces compétitrices, est très discutée.

Eau colorée en Bretagne



Ici, l'organisme planctonique qui en proliférant fait « rougir » l'eau (en haut) est un petit cilié : *Mesodinium rubrum* (en bas).

La toxigenèse, c'est-à-dire la production de phyco-toxines au cours du cycle cellulaire, et les variations entre différents organismes du même groupe, est assez mal connue mais les études montrent qu'elle est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. En général, à une espèce d'algue correspond une famille de molécules dont la quantité relative est assez stable. On aurait tendance à considérer cette observation comme une caractéristique de l'espèce mais on observe des exceptions aussi bien dans la quantité que dans la diversité structurale des substances produites.

En effet, à l'intérieur d'une même espèce ou d'un même genre, définis par des critères morphologiques décrits par les techniques de microscopie optique et électronique, il peut exister des populations ou des espèces toxiques et d'autres non toxiques. L'espèce *Alexandrium tamarense*, bien connue pour produire des toxines paralysantes, présente des souches non toxiques ; les genres *Dinophysis* et *Pseudo-nitzschia* spp., respectivement producteurs de toxines diarrhéiques et amnésiantes, comprennent aussi des espèces toxiques et d'autres non.

À l'inverse, une famille de toxines peut être produite par deux genres différents. Par exemple, l'acide okadaïque et ses dérivés sont synthétisés à la fois par *Dinophysis* spp., qui est un genre pélagique*1 mixotrophe, et par certains *Prorocentrum* dont *P. lima*, qui est une espèce benthique*2 autotrophe. Enfin, la même phycotoxine peut être synthétisée par des organismes appartenant à des groupes phylogéniques éloignés. Par exemple, la saxitoxine, une des plus puissantes toxines paralysantes, est produite par plusieurs espèces de dinoflagellés (*Alexandrium tamarense*, *Gymnodinium catenatum*, *Phyrodinium bahamense*) mais aussi par des cyanobactéries et peut-être des eubactéries qui sont très éloignées du point de vue évolutif. Autre exemple, l'acide okadaïque (une des toxines diarrhéiques) tient son nom de l'éponge à partir de laquelle il a été isolé : *Halichondria okadaï*.

*1 Vivant dans les parties de la mer les plus profondes.
*2 Relatif aux organismes aquatiques vivant dans les fonds marins.

Les familles de toxines recensées actuellement montrent des formes moléculaires et des modes d'actions très différents. Le squelette structural commun à chaque famille lui confère un caractère plutôt hydrophile (toxines paralysantes et amnésiantes) ou lipophile (toxines diarrhéiques) avec des exceptions au sein d'un groupe pour certaines molécules substituées. Dans quelques familles, certaines structures ne sont retrouvées que dans les coquillages, suggérant que ceux-ci transforment les molécules d'origine phytoplanktonique. En général, la substitution de la molécule de base s'accompagne d'une modification du pouvoir actif mais les données toxicologiques sont absentes pour beaucoup de toxines identifiées chimiquement.

Suivant leur cible moléculaire, quand elle est connue, on peut distinguer deux classes de phycotoxines :

- celles qui agissent sur des récepteurs spécifiques et induisent des symptômes caractéristiques. Elles englobent les toxines neurologiques hydrosolubles ;
- celles qui ont une activité plus large provoquant des syndromes polymorphes, surtout de type gastro-intestinal, mais parfois aussi des effets neurologiques. Leur structure chimique se définit comme des poly-éthers, pour la plupart lipophiles.

Toxines neurologiques

Toxines paralysantes

Elles comprennent les saxitoxines et les gonyautoxines (encadré 1) dont on dénombre aujourd'hui un peu plus d'une vingtaine de molécules dont le squelette moléculaire commun est la saxitoxine (STX). Ce sont des bases tétrahydropuriques dont les groupements guanidiniques sont les sites actifs de la molécule. Leur classification est fondée sur la substitution de certains groupements. Toutes ces toxines sont solubles dans l'eau et stables en milieu acide, mais en présence d'acide fort, les formules substituées ont tendance à dériver vers celle de la saxitoxine. Elles sont facilement dégradées en milieu alcalin avec perte de l'activité toxique.

La STX agit en « bloquant » les canaux Na⁺, empêchant la naissance d'un potentiel d'action au niveau des cellules excitables, ce qui peut entraîner la mort par paralysie des muscles respiratoires quand la dose est suffisante. Plus la molécule est substituée moins elle est toxique, par exemple la toxine C1 (N-sulfocarbamoyl STX) est environ dix fois moins active que la saxitoxine. La DL₅₀ sur souris de la STX est de 10 µg.kg⁻¹ mais cette activité est très variable selon les espèces et les individus. La dose létale de la STX chez l'homme varie entre 500 et 1 200 µg.

Acide domoïque

Cet acide (AD) et ses dérivés (encadré 2), encore appelées toxines amnésiantes, sont les premières toxines de diatomées marines, impliquées dans une intoxication transmise par les coquillages. L'AD est un acide aminé tricarboxylique structurellement proche de l'acide kainique. Le récepteur kainate est l'un des récepteurs glutamatergiques du système nerveux central. L'AD agit via l'activation de ces récepteurs d'une manière complexe qui a des conséquences délétères diverses au niveau intracellulaire et dans différentes régions du SNC.

L'AD était connu depuis des décennies au Japon comme vermifuge mais en 1987, au Canada, il a été identifié

1- Structures moléculaires des toxines paralysantes

Les encadrés de cet article présentent les trois familles de toxines rencontrées dans le phytoplancton et/ou les coquillages du littoral français et présentant donc un risque d'intoxication par les fruits de mer.

La structure moléculaire commune est la saxitoxine (STX). Les sites de substitution sont notés R. Par exemple, la néosaxitoxine (NEO-STX) diffère de la STX par un groupement OH sur R1. Les autres molécules substituées sont appelées gonyautoxines (GTX) car elles ont été isolées sur des micro-algues du genre *Gonyaulax* (synonymes d'*Alexandrium*, photo). La toxicité de chacune d'elles est exprimée par rapport à la STX qui est la plus active.

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Toxines Carbamate	Toxines N-Sulfocarbamoyle	Toxines Décarbamoyle (dc)
						
H	H	H		STX	B1	dcSTX
H	H	OSO ₃ ⁻		GTX2	C1	dcGTX2
H	OSO ₃ ⁻	H		GTX3	C2	dcGTX3
OH	H	H		NEO	B2(GTX6)	dcNEO
OH	H	OSO ₃ ⁻		GTX1	C3	dcGTX1
OH	OSO ₃ ⁻	H		GTX4	C4	dcGTX4

STX : saxitoxine NEO : néosaxitoxine GTX : gonyautoxine

Cellule d'*Alexandrium minutum* (dinophycées), petit dinoflagellé de 15 à 36 µm qui fait partie de ces espèces capables de proliférer à des concentrations de plusieurs millions de cellules par litre. Il teint l'eau en rouge, d'où le nom d'eau colorée donnée à ce phénomène. En France, on le trouve surtout dans les Abers bretons. Il produit essentiellement des gonyautoxines.



© E. NAZAN/IFREMER

comme étant le responsable de quelques dizaines d'intoxications alimentaires par des moules. À côté des malaises digestifs classiques, des symptômes tardifs se sont manifestés par une désorientation et une confusion, une perte de mémoire et des dommages cérébraux pouvant conduire au coma puis à la mort.

Dans l'écosystème marin, l'AD s'accumule dans la chaîne alimentaire et des mortalités en nombre, d'oiseaux et de mammifères, lui sont imputées. Les diatomées productrices sont très communes et cosmopolites dans les eaux littorales et ont été longtemps considérées comme inoffensives. Elles appartiennent au genre *Pseudo-nitzschia* et *Nitzschia* (*Bacillariophyceae*) qui comprennent une dizaine d'espèces toxiques.

Toxines lipophiles

Les polyéthers linéaires et macrocycliques représentent le plus grand nombre et la plus grande variété de phycotoxines et ont des analogies structurales avec celles rencontrées communément chez les bactéries (certains antibiotiques). Cette similitude suggère une production de ce type de toxine d'origine symbiotique chez certains dinoflagellés inférieurs.

Dinophysistoxines (DTXs)

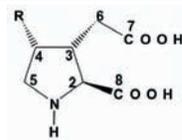
Il s'agit de polyéthers linéaires qui sont produits par les genres *Dinophysis* et *Proocentrum* (encadré 3). L'acide okadaïque (AO) est la phycotoxine la plus répandue mais, selon l'espèce algale en cause, l'AO est substitué en DTX1 ou DTX2. Ces trois toxines sont des inhibiteurs de protéines phosphatases, enzymes impliquées dans tous les processus de la multiplication cellulaire. L'inhibition de ces dernières entraîne une accumulation de protéines phosphorylées dans le cytoplasme, ce qui peut résulter d'une contracture des muscles lisses et expliquer l'activité de promotion tumorale démontrée chez la souris. Les effets sur les muscles lisses seraient à l'origine des diarrhées et donneraient le nom de toxines diarrhéiques aux DTXs.

Dans les cellules phytoplanctoniques productrices, des analogues de ces molécules ont été identifiés sous une forme plus complexe. Ainsi chez *P. lima*, on a identifié une substance où la fonction acide de l'AO est impliquée dans une liaison ester avec une chaîne sulfatée, ce qui la rend hydrosoluble et inactive sur les phosphatases. Les auteurs à l'origine de cette découverte font l'hypothèse que la cellule algale se protège de la toxicité de l'AO en synthétisant cette substance inactive qui serait rapidement hydrolysée pour redonner finalement l'AO quand la cellule est lysée.

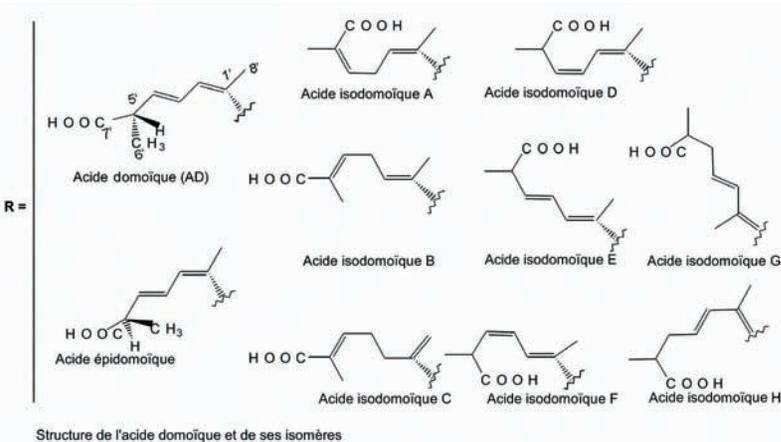
Dans les coquillages, les DTXs sont présents sous la forme d'un autre type d'ester caractérisé par l'ajout d'une chaîne d'acide gras sur le septième atome de carbone et regroupés sous le terme de DTX-3. Les formes acylées issues du métabolisme des mollusques bivalves n'ont pas d'activité inhibitrice sur les protéines phosphatases, mais sont susceptibles de libérer l'AO sous l'action des enzymes du tractus digestif, leur toxicité est donc assimilée à celle de l'AO dans l'évaluation du risque.

Les DTX présentes dans les produits alimentaires marins génèrent des intoxications de type gastro-entérites plus ou moins sévères suivant la dose ingérée mais n'ont jamais été associées à des cas mortels. En revanche, elles peuvent être confondues avec des intoxi-

2- Les toxines amnésiantes



La molécule « mère » est l'acide domoïque (AD) qui est un acide tricarboxylique semblable à l'acide kainique (neuroexcitateur). Les isomères apparaissent quand la température augmente. Seuls l'acide épidoïmoïque et les acides D, E et F ont été associés à des intoxications amnésiantes.



Structure de l'acide domoïque et de ses isomères



Cellules de *Pseudo-nitzschia australis*, espèce de diatomée capable de produire de l'acide domoïque, appartenant à un genre caractérisé par des cellules fusiformes de 70 à 140 µm formant des colonies en escalier par adhérence des parties apicales des valves. Le genre est cosmopolite.

© E. NAZANIFREMER

cations d'origine bactérienne si on ne prête pas attention à la durée d'apparition des symptômes. En effet, ceux-ci se déclarent quelques heures après l'ingestion des produits contaminés alors que les intoxications microbiennes ou virales demandent un temps d'incubation plus long.

Polyéthers macrocycliques

Ils comprennent plusieurs familles de phycotoxines dont le mode d'action est assez mal connu.

Les azaspiracides (AZAs) ont été découverts en 1995 après plusieurs cas de gastroentérites où les moules responsables des intoxications ne contenaient pas de DTX. Leur structure commune est très originale. Bien que solubles dans les solvants organiques, elles sont instables dans certains d'entre eux comme le chloroforme.

Les symptômes observés sur les patients intoxiqués sont semblables à ceux causés par les dinophysistoxines : nausées diarrhéiques, douleur abdominales. Toutefois, après injection intrapéritonéale (i.p.), les souris montrent des symptômes différents tels que des difficultés respiratoires, des spasmes et une paralysie progressive des membres. Des études conduites sur la souris ont rapporté des nécroses et/ou détériorations de divers organes : tube digestif, foie, pancréas, rate, poumons, thymus. Les cibles de l'activité toxique ne sont pas connues.

L'organisme producteur des AZAs n'est pas identifié à ce jour, bien que le dinoflagellé *Protoperdinium crassipes* leur ait été associé mais sa capacité à produire ces substances reste à démontrer.

Les pectenotoxines (PTXs) sont souvent associées aux DTXs dans les coquillages car les organismes producteurs sont les mêmes (*Dinophysis fortii* et *acuta*). La structure chimique est similaire mais la condensation conduit à un macrocycle lactone. Les effets diarrhéiques ne sont observés qu'après ingestion par voie orale mais des dommages sur l'intestin et le foie sont apparus après

injection i.p. d'extraits toxiques chez la souris. La molécule phytoplanktonique (PTX2) subit des substitutions par oxydations successives dans les coquillages, donnant des dérivés moins toxiques chez la souris. Quelques cas d'intoxications humaines ont été décrits en Australie mais les interférences éventuelles avec des esters d'AO présents simultanément n'ont pas été écartées et laissent subsister un doute quant à la cause des malaises. Les PTXs n'ont pas d'activité sur les protéines phosphatases.

Pour les imines cycliques, la gymnodimine, les spirolides et les pinnatoxines seront juste citées bien qu'elles soient produites par des microalgues marines, sauf dans le cas des pinnatoxines dont l'origine reste inconnue. Elles sont très toxiques quand on les injecte par voie i.p. dans les souris mais leur présence n'a jamais été associée à des cas d'intoxication humaine et les autorités pensent à les écarter de la réglementation.

Polyéthers à membrure en échelle

Ils sont constitués de noyaux éthers reliés en une structure en échelle rigide. Cette structure, qui est celle des yessotoxines et des ciguatoxines, n'est pas spécifique des dinoflagellés, on la trouve aussi dans d'autres classes de microalgues (raphidophytes et haptophytes).

Les yessotoxines (YTXs) se caractérisent par la présence de deux esters sulphatés qui les rendent moins lipophiles

que les toxines précédentes. Les analogues hydroxylés proviennent de l'oxydation des toxines algales dans les coquillages. Elles ne sont pratiquement pas toxiques par voie orale chez la souris, n'ont aucun effet diarrhéique et n'ont jamais été associées à des intoxications humaines. En revanche, une atteinte du tissu cardiaque a été observée après injection par voie i.p. à des souris.

Deux dinoflagellés ont été identifiés comme producteurs de ces toxines : *Protoceratium reticulatum* (YTX) et *Lingulodinium polyedrum* (homoYTX).

Les ciguatoxines (CTXs) sont responsables d'une intoxication alimentaire transmise par les poissons, la ciguatera, qui sévit essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales. Les symptômes sont très divers : troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cardiaques, dermatologiques, et débouchent sur une issue fatale dans moins de 10 % des cas.

Son origine a été difficile à mettre en évidence car le principal agent étiologique est le dinoflagellé benthique *Gambierdiscus toxicus* dont la toxine s'accumule dans la chaîne alimentaire pisciaire : le premier maillon étant les poissons qui se nourrissent du corail et les maillons suivants les prédateurs primaires ou secondaires de ces poissons. Les animaux vecteurs ne se distinguant pas des poissons sains, le contrôle sanitaire est très difficile à mettre en place. Ce qui peut expliquer qu'en termes de nombre de malades, c'est l'intoxication alimentaire d'origine marine la plus importante.

Les ciguatoxines ont pour cible les canaux sodium sensibles au potentiel de membrane ; leur fixation sur le site 5 entraîne des perturbations complexes des propriétés biophysiques de ce type de canaux : augmentation de la perméabilité et de l'excitabilité membranaires et altération de la libération de neurotransmetteurs. L'émergence de la ciguatera est associée dans le monde entier à une dégradation des récifs coralliens qu'elles soient naturelles : cyclones, raz de marée ou d'origine humaine : constructions, dragages, activités militaires...

Les brevetoxines sont surtout reliées à des cas de mortalité massive de poissons. Pourtant, elles se retrouvent aussi dans les coquillages dont la consommation induit des troubles de même type que ceux observés dans les cas de ciguatera.

L'organisme producteur est un dinoflagellé, *Gymnodinium breve*, qui sévit principalement dans le golfe du Mexique et de Floride. Son originalité d'action réside dans le fait que lors des efflorescences les cellules peuvent être transportées par les embruns et inhalées.

Les troubles respiratoires particulièrement sérieux chez les asthmatiques ont été recensés durant les efflorescences de *G. breve* chez des baigneurs en Floride.

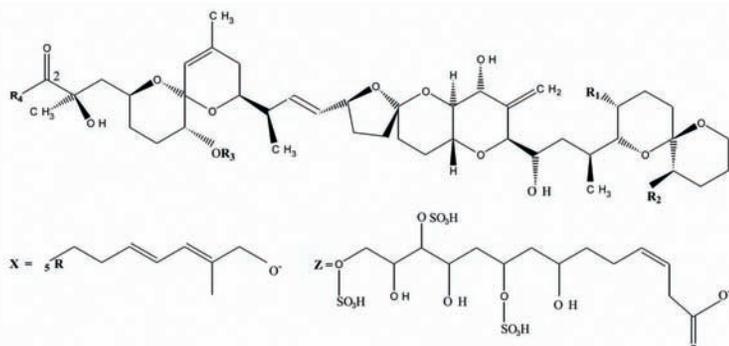
Les brevetoxines n'ont pas seulement une structure proche de la ciguatoxine mais partagent le même site de fixation sur les canaux sodium sensibles au potentiel de membrane. Le résultat se traduit par une augmentation de la perméabilité au sodium qui, par une suite de réactions en cascade, finit par perturber l'équilibre osmotique existant de part et d'autre de la membrane cellulaire.

Le rôle des activités humaines à définir

Ces dernières décennies, les épisodes toxiques ont augmenté en fréquence, intensité et extension géographique. Cette augmentation n'est peut être qu'apparente en rai-

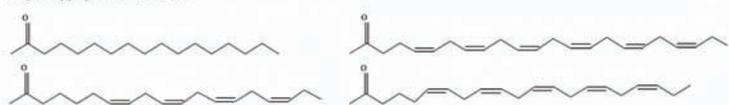
3- Structures moléculaires des toxines diarrhéiques

Leur nom est dérivé du genre d'algue avec lequel elles sont associées mais elles sont connues aussi sous le nom de toxines diarrhéiques. Leur principal représentant est l'acide okadaïque et ses dérivés simples (DTX1 et DTX2). Les formes acylées (portant une chaîne d'acide gras sur le site R3) ou DTX3 sont détectées essentiellement dans les coquillages tandis que les diol-esters et la DTX4, portant des chaînes plus complexes (X et Z sur les sites R4 et R5) n'ont été isolées, jusqu'à maintenant, que dans le phytoplancton.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Acide okadaïque (AO)	CH ₃	H	H	OH	-
Dinophysistoxine1 (DTX1)	CH ₃	CH ₃	H	OH	-
Dinophysistoxine2 (DTX2)	H	CH ₃	H	OH	-
Dinophysistoxine3 (DTX3)	(CH ₃ ou H)	(CH ₃ ou H)	Acyle	OH	-
Diol-ester d'AO	CH ₃	H	H	X	OH
Dinophysistoxine4 (DTX4)	CH ₃	H	H	X	Z

Acyles typiques de la DTX3



Cellule de *Dinophysis acuminata* (dinophycée), espèce productrice d'acide okadaïque la plus commune sur le littoral français mais qui reste discrète quand elle se développe car ses concentrations cellulaires atteignent difficilement quelques dizaines de milliers de cellules par litre. Sa taille varie entre 38 et 58 µm.



© E. NAZANI/FREMER

son d'une surveillance plus étendue et plus efficace et d'une attention particulière des scientifiques sur les algues toxiques. Toutefois, une augmentation réelle peut être soutenue par des hypothèses impliquant directement ou indirectement des activités humaines. Une stimulation des efflorescences toxiques peut résulter d'une extension de l'aquaculture ou de la croissance des apports anthropiques dans les zones littorales, du changement climatique ou de la contamination de nouvelles zones par le transfert des coquillages ou le largage d'eaux de ballast des navires marchands, deux voies possibles d'introduction de kystes ou de cellules d'espèces toxiques.

Parallèlement à l'augmentation des efflorescences toxiques, le nombre de nouvelles molécules actives d'origine phytoplanctonique n'a cessé d'augmenter grâce aux travaux des chimistes des produits naturels et des ins-

trumentalistes. À la suite de ces découvertes, il est devenu nécessaire de mettre en place les études requises pour connaître leur mode d'action et la biologie des organismes producteurs ou d'identifier l'agent en cause.

Dans ce domaine, les avancées sont plus lentes. D'une part, les études toxicologiques sont notablement gênées dans leur progression par la quantité insuffisante de substance purifiée disponible pour réaliser des essais ; d'autre part, la culture en laboratoire des organismes producteurs n'est pas toujours maîtrisée et le maintien de leur toxicité n'y est pas assuré. Pourtant, la connaissance des effets des phycotoxines et la détection des espèces productrices demeurent des éléments indispensables pour évaluer le risque pour la santé humaine et pour les écosystèmes et fournir de bons outils aux réseaux de surveillance. ●

Pour en savoir plus

► Freymy JM, Lassus P (2001) *Toxines d'algues dans l'alimentation*, IFREMER-AFSSA

► Hallegraeff GM *et al.* (2003) *Manual on Harmful Marine Microalgae*, Unesco Publishing

► Graneli E, Turner JT (ed.) (2006) *Ecology of Harmful Algae*, Springer

Les toxines de champignons

Imaginons la vie sans champignons : plus de pain ni de vin, ni de fromage parfumé ! Mais disparaîtraient aussi les moisissures, contaminants majeurs de la chaîne alimentaire. Elles s'attaquent en effet à de nombreux substrats (céréales, fruits, jus...) en y déposant des toxines de natures chimiques diverses. Le monde fongique est très inventif et aussi bien les micromycètes (champignons ne donnant que des filaments) que les macromycètes (champignons que l'on cueille en automne) inventent des modèles moléculaires qui les distinguent des organismes végétaux et animaux.

Olivier Grovel^{*,**}, Jean-Michel Kornprobst^{*,***}, Yves-François Pouchus^{*,****}

Dans les années 1930, les premières recherches de métabolites secondaires de micromycètes, initiées entre autres par la découverte de la pénicilline par Fleming, ont donné lieu depuis à un nombre considérable d'études mycochimiques.

D'abord orientées dans un objectif de découvrir des substances antibiotiques ou jouant un rôle dans le parasitisme de végétaux supérieurs (contrôle biologique), le panel d'activités biologiques recherchées s'est considérablement élargi. Des milliers de molécules ont été isolées et identifiées. Des études ont montré que leur biosynthèse était étroitement liée aux conditions environnementales impliquant un panel enzymatique très développé.

L'exemple d'*Aspergillus fumigatus* est particulièrement frappant : à partir de ses cultures sur différents milieux, plus d'une centaine de métabolites secondaires originaux ont été décrits, allant de simples quinones jusqu'à des toxines protéiques en passant par des stéroïdes, des alcaloïdes et des polypeptides cycliques.

Toutefois, du fait soit de leur faible toxicité systémique, soit de l'absence d'investigations quant à leur toxicité aiguë chez l'homme ou l'animal, toutes ces molécules n'ont pas été considérées comme étant des toxines.

Moisissures et mycotoxines

Actuellement, le terme de mycotoxines décrit des métabolites secondaires de faible poids moléculaire, toxiques pour les vertébrés et produits par des micromycètes filamenteux, excluant donc les toxines des macromycètes. Selon cette définition, on recense aujourd'hui entre 300 et 400 mycotoxines dont seule une douzaine de groupes pose régulièrement des problèmes dans des intoxications humaines ou animales. Elles sont produites par des moisissures appartenant principalement à trois genres : *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. Les principales mycotoxines sont des molécules très oxygénées et peu azotées, possédant souvent une fonction ester ou lactone.

* SMAB – EA 2160, université de Nantes, faculté de Pharmacie, BP 53508, 44035 Nantes Cedex 1
** olivier.grovel@univ-nantes.fr
*** jean-michel.kornprobst@univ-nantes.fr
**** yves-francois.pouchus@univ-nantes.fr