

# Toxicocinétique, dans le lait et le plasma de chèvre, de l'ergovaline, une mycotoxine de champignons endophytes du genre *Neotyphodium*

## Goat's milk and plasma toxicokinetics of ergovaline, a mycotoxin produced by the endophytic fungi *Neotyphodium*

A. DURIX (1), Ph. JAUSSAUD (1), A. VIGIE (2), F. GUIGUEN (3), S. BONY (1)

(1) Unité INRA/DGER Métabolisme et Toxicologie Comparés des Xénobiotiques, E.N.V.L., B.P. 83, 69280 Marcy l'Etoile

(2) MERCK-LIPHA, Département de Pharmacocinétique, 115 Av Lacassagne, 69003 Lyon

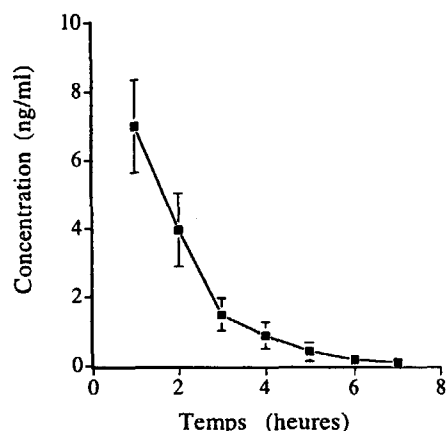
(3) Unité INRA/DGER Lentivirus des Petits Ruminants, E.N.V.L., B.P. 83, 69280 Marcy l'Etoile

### INTRODUCTION

Les champignons endophytes du genre *Neotyphodium* vivent en association symbiotique avec de nombreuses graminées, notamment la fétuque élevée (*Festuca arundinacea*) et le ray gras anglais (*Lolium perenne*). Ils confèrent à leurs hôtes une résistance accrue à divers types de stress (sécheresse, carences du sol, insectes et nématodes ravageurs, maladies...). Ainsi, les graminées endophytées possèdent souvent des qualités agronomiques accrues, exploitables par les sélectionneurs. Le champignon élabore cependant dans la plante des mycotoxines de nature alcaloïdique, qui dans certaines conditions sont responsables chez les herbivores des troubles aigus ou chroniques et de baisses sensibles du niveau de production (Thompson et Stuedemann, 1993). Outre ces aspects préoccupants de santé animale et d'économie de l'élevage, il est légitime de rechercher si les mycotoxines en cause sont susceptibles d'atteindre la qualité des produits animaux consommables par l'homme, tels le lait ou la viande. Nous présentons donc ici un travail visant à étudier les paramètres toxicocinétiques dans le plasma et le lait, d'une des mycotoxines de *Neotyphodium*, l'ergovaline (ergopeptide vasoconstricteur à action dopaminergique). En effet, toute évaluation résiduelle à visée toxicologique débute obligatoirement par une étude cinétique au sein des compartiments concernés.

minée dans le lait en huit heures représente au maximum 0,05 % de la dose injectée dans le compartiment sanguin.

Figure 1  
Evolution des concentrations d'ergovaline (ng/ml) dans le lait de chèvre après une injection I.V. de 32 µg/kg. Moyenne et écart type (n=4)



### MATERIELS ET METHODES

Quatre chèvres de race Saanen, d'un poids moyen de 55 kg, nourries avec un aliment non endophyté, ont reçu chacune une injection intraveineuse d'ergovaline à la dose de 32 µg/kg de poids vif, au cours du 5<sup>e</sup> mois d'une lactation induite. Ensuite, des prélèvements de sang et de lait (vidange complète de la mamelle à chaque traite) ont été effectués à des intervalles de temps standardisés. Les échantillons obtenus ont été traités selon Jaussaud *et al* (1998) pour le plasma et selon Durix *et al* (1999) pour le lait, en vue de mesurer leur concentration en ergovaline. Les profils cinétiques ont été modélisés avec le logiciel SIPHAR, afin de déterminer les principaux paramètres cinétiques.

### RESULTATS

La courbe de décroissance plasmatique de l'ergovaline est une bi-exponentielle caractéristique d'un modèle à deux compartiments (distribution et élimination). La demi-vie d'élimination et la clairance sont alors respectivement de 40,5 min et 0,025 l. min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup>. Les concentrations d'ergovaline dans le lait, mesurées toutes les heures pendant les huit heures suivant l'injection (Fig.1), suivent un modèle à un compartiment et permettent de déterminer une demi-vie d'élimination de 55,2 min et une clairance de 1,45 l. min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> au sein de ce liquide biologique. On ne retrouve plus la molécule étudiée dans le lait au-delà de 8 h après administration. La quantité d'ergovaline éli-

### DISCUSSION

Les paramètres calculés dans le plasma montrent une élimination très rapide de la molécule étudiée à partir du compartiment central. Par ailleurs, la demi-vie de 40,5 min est proche de celle déjà déterminée chez le mouton (23,6 min) (Jaussaud *et al* 1998).

Nos résultats montrent que l'ergovaline est susceptible de passer dans le lait, mais en quantité très faible. Compte tenu des conditions assez extrêmes que nous avons utilisées (injection intraveineuse d'une dose deux à trois fois supérieure à celle susceptible d'être consommée dans l'aliment quotidien), il est raisonnable de penser que dans la pratique, le risque pour le consommateur humain, d'ingérer la mycotoxine via le lait est extrêmement réduit. Il ne faut cependant pas exclure la possibilité d'excrétion dans le lait de produits de biotransformation de la molécule mère (amide de l'acide lysergique par exemple) non dénués de toxicité. Cet aspect est actuellement en cours d'étude dans notre laboratoire, tout comme la recherche de la mycotoxine ou de ses résidus dans le foie, le rein et la viande.

Durix A., Jaussaud Ph., Garcia P., Bonnaire Y., Bony S. 1999. J. Chrom. B, 729, 255-263

Jaussaud Ph., Durix A., Videmann B., Vigié A., Bony S. 1998. J. Chrom. A, 815, 147-153

Thompson F.N., Stuedemann J.A. 1993. Agric. Ecosyst. Environ. 44, 263-281