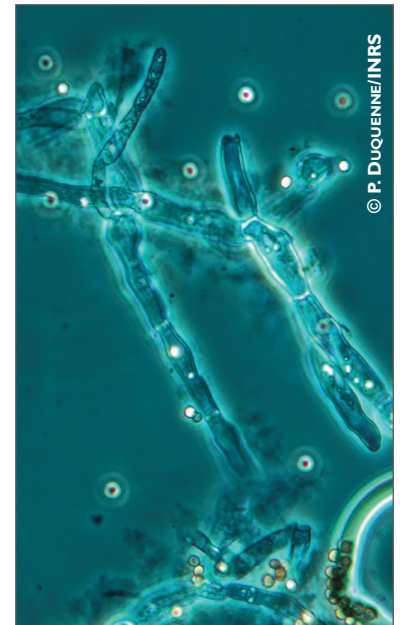


Mycotoxines en milieu de travail

I. Origine et propriétés toxiques des principales mycotoxines

Les mycotoxines sont des substances toxiques sécrétées par des champignons microscopiques ou moisissures. Elles sont connues surtout en raison des intoxications qu'elles provoquent chez les animaux et l'homme suite à la consommation d'aliments contaminés et des problèmes économiques qu'elles entraînent pour l'industrie agroalimentaire. Certaines mycotoxines sont cancérigènes ou sont suspectées de l'être. En milieu professionnel, les salariés peuvent se trouver exposés aux mycotoxines par voie respiratoire et/ou voie cutanée. L'objectif de cet article est de faire le point sur les origines, les propriétés, les substrats, la toxicité et les mécanismes d'action des principales mycotoxines.

Les risques inhérents aux mycotoxines en milieu de travail seront abordés dans un deuxième article (à paraître dans un numéro suivant de la revue Documents pour le Médecin du Travail).



Filaments et spores d'*Aspergillus niger*.

© P. DUJENNE/INRS

En résumé

Les mycotoxines sont des substances toxiques sécrétées par des champignons microscopiques ou moisissures telles qu'*Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*...

Elles peuvent contaminer de nombreuses denrées alimentaires et être responsables d'intoxications aiguës ou chroniques chez l'homme et les animaux.

La palette des effets néfastes des mycotoxines est très étendue : des effets cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, immunomodulateurs, œstrogéniques, néocrosants, neurotoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques, hématotoxiques ont été rapportés.

Ce premier article présente une synthèse des connaissances sur les principales mycotoxines, en particulier les aflatoxines, l'ochratoxine A, les fumonisines et les trichothécènes. Un second article traitera des expositions possibles aux mycotoxines en milieu de travail.

core appelé « mal des ardents » ou « feu de Saint-Antoine »), causant de véritables hécatombes au Moyen Âge en Europe. La maladie se présentait sous la forme de délires, prostrations, douleurs violentes, gangrènes des extrémités. Elle était liée à la consommation de farines contaminées par des alcaloïdes de l'ergot, mycotoxines produites par les moisissures du genre *Claviceps*. L'événement principal dans la reconnaissance des effets toxiques des mycotoxines s'est produit en 1960 en Grande-Bretagne quand plus de 100 000 dindons sont décédés suite à une maladie nommée « Turkey X disease ». La maladie, une hépatite aiguë, était provoquée par la farine d'arachides en provenance du Brésil, farine contaminée par *Aspergillus flavus* et servant de nourriture aux dindons. De cette farine, plusieurs mycotoxines, ensuite appelées aflatoxines, ont été isolées.

Les mycotoxines sont des composés de faible poids moléculaire non volatils aux températures ambiantes. Elles sont sécrétées par les moisissures pendant le processus de dégradation de la matière nutritive et sont supposées leur servir de défense contre les autres micro-organismes, y compris d'autres moisissures.

À ce jour, sont recensées entre 200 000 et 300 000 espèces de moisissures [1] et entre 300 et 400 mycotoxines [2 à 4]. Parmi ces mycotoxines, une trentaine sont assez courantes et produites à des taux suffisamment élevés pour avoir des conséquences sur la santé humaine. Les mycotoxines considérées comme les plus importantes du point de vue agro-alimentaire et sanitaire sont les aflatoxines, l'ochratoxine A, les trichothécènes, les fumonisines, la zéaralénone et la patuline.

G. BROCHARD,
C. LE BÂCLE

* Département Études
et assistance médicales,
INRS

(1) Contrairement aux acides gras, aux acides nucléiques ou aux protéines, les métabolites secondaires sont des métabolites non indispensables au développement de la moisissure.

inrs

Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 119
3^e trimestre 2009

299

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires⁽¹⁾ de diverses moisissures appartenant notamment aux genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. Parmi l'ensemble des métabolites secondaires, le terme « mycotoxines » est réservé à ceux qui présentent un risque potentiel pour la santé de l'homme et des animaux.

Les premières manifestations de mycotoxicose, décrites dès l'Antiquité, se rapportaient à l'ergotisme (en-

CONDITIONS NÉCESSAIRES À LA SÉCRÉTION DES MYCOTOXINES

La question des mycotoxines est particulièrement complexe :

- Une même espèce de moisissure peut sécréter différentes mycotoxines selon le substrat et les facteurs environnementaux locaux et, inversement, la même mycotoxine peut être sécrétée par des espèces de moisissures différentes (tableau 1).

- Toutes les moisissures ne sécrètent pas de mycotoxines et, à l'intérieur d'une même espèce, toutes les souches ne sont pas toxigènes. Par conséquent, l'identification sur un substrat de moisissures pouvant sécréter des mycotoxines ne signifie pas qu'une mycotoxine est automatiquement produite.

- La sécrétion, la quantité sécrétée et le type de mycotoxine dépendent d'une interaction complexe et pas totalement comprise de plusieurs facteurs qui incluent la température, la disponibilité en eau ⁽²⁾, la composition du substrat, l'acidité du milieu, la maturité de la colonie de moisissures, l'oxygène, le dioxyde de carbone, la compétition avec les autres micro-organismes... Même dans des conditions de croissance égales, le profil et la quantité de mycotoxines sécrétées peuvent varier sensiblement d'une souche à l'autre.

Les conditions de croissance des moisissures sont plus larges que les conditions de production des mycotoxines. La température et la disponibilité en eau les plus favorables à la croissance de la moisissure ne correspondent généralement pas à celles les plus favorables à la sécrétion de la toxine. La disponibilité en eau (a_w) nécessaire à la croissance des moisissures est généralement inférieure à l' a_w nécessaire à la sécrétion de leurs toxines. Par exemple, *Penicillium verrucosum* peut se développer à partir d'une a_w de 0,80 ; en revanche, la production d'ochratoxine n'est possible que lorsque

l' a_w est $\geq 0,85$. De même, *Fusarium graminearum* peut se développer dans des substrats dont l'activité hydrique est de l'ordre de 0,93 alors que la production de déoxynivalénol, elle ne devient importante que pour des a_w de 0,995.

SOURCES D'EXPOSITION

Des moisissures toxigènes peuvent se développer sous tous les climats, sur tous les supports solides ou liquides dès l'instant qu'il y a des éléments nutritifs, de l'humidité ($a_w > 0,6$), d'où la grande variété des substrats contaminés.

Les moisissures peuvent se développer et sécréter leurs mycotoxines sur les denrées alimentaires et notamment les céréales, les fruits à coque, les fruits séchés, les épices. Les produits transformés comme le pain, la farine, les pâtes ou le jus de fruits peuvent également contenir des mycotoxines. La surveillance des mycotoxines dans les céréales et dans les denrées alimentaires a montré que la détection de mélanges de plusieurs mycotoxines est fréquente.

Pour les matières premières d'origine végétale, deux cas de figure peuvent se présenter :

- les moisissures toxigènes envahissent un substrat et sécrètent leurs mycotoxines dans les champs, sur les plantes sénescentes, abîmées par le froid ou par les insectes (par exemple les espèces de *Fusarium* produisant les trichothécènes) ;

- les mycotoxines sont produites après la récolte, lors du stockage. Ainsi, des champignons existant dans le sol et dans les débris des plantes peuvent proliférer et sécréter leurs toxines si les conditions le permettent, en particulier une humidité importante est nécessaire (par exemple *Aspergillus ochraceus* sécrétant l'ochratoxine A).

(2) La disponibilité en eau (ou activité en eau - a_w) d'une substance est utilisée pour exprimer les besoins des moisissures au lieu du taux d'humidité. L' a_w est définie comme le rapport P/P_0 , où P est la pression partielle de vapeur d'eau de la solution et P_0 la pression partielle de l'eau pure à la même température. L' a_w est la mesure de l'eau disponible, non liée au substrat, pour la croissance des moisissures. Plus l' a_w est élevée, plus il y aura d'eau disponible pour la croissance des moisissures.

TABLEAU I

Mycotoxines et exemples de moisissures pouvant les sécréter.

Mycotoxines	Moisissures
■ Acide cyclopiazonique	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. tamarii</i> , <i>A. versicolor</i> , <i>Penicillium</i> , dont <i>P. camemberti</i>
■ Aflatoxines B1, B2, G1, G2	<i>A. flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. bombycis</i> , <i>A. ochraceoroseus</i> , <i>A. nomius</i> , <i>A. pseudotamarii</i>
■ Alcaloïdes d'ergot	<i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. paspali</i> , <i>C. africana</i> , <i>C. fusiformis</i>
■ Citrinine	<i>Penicillium citrinum</i> , <i>P. expansum</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. niveus</i> , <i>A. oryzae</i>
■ Fumonisin B1, B2, B3	<i>Fusarium verticillioides</i> (anciennement <i>F. moniliforme</i>), <i>F. proliferatum</i> , <i>F. nygamai</i> ,
■ Ochratoxine A	<i>A. ochraceus</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>A. carbonarius</i>
■ Patuline	<i>P. patulum</i> (aussi nommé <i>P. griseofulvum</i> , <i>P. urticae</i>), <i>P. expansum</i> , <i>A. clavatus</i>
■ Phomopsines	<i>Phomopsis leptostromiformis</i>
■ Sporidesmines	<i>Pithomyces chartarum</i>
■ Stéigmatocystine	<i>A. versicolor</i> , <i>A. nidulans</i>
■ Trichothécènes	<i>Fusarium</i> spp. (<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. poae</i> , <i>F. tricinctum</i> , <i>F. acuminatum</i> , <i>F. langsethiae</i> ...), <i>Myrothecium</i> spp., <i>Phomopsis</i> spp., <i>Stachybotrys</i> spp., <i>Trichoderma</i> spp., <i>Trichothecium</i> spp., <i>Memnoniella</i> spp.
■ Toxines trémorgènes	<i>P. roquefortii</i> , <i>P. crustosum</i> , <i>A. clavatus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>P. puberulum</i>
■ Zéaralénone	<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. sporotrichioides</i>

Les insectes et les acariens sont des vecteurs de spores de moisissures qu'ils introduisent à l'intérieur même du grain par les lésions qu'ils créent. Une infestation par les insectes prédispose les grains à une contamination par les moisissures et à la production de mycotoxines.

Les mycotoxines sont des contaminants naturels des céréales ; il est donc habituel d'en trouver une faible quantité dans les récoltes. L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (Food and Agriculture Organisation - FAO) a estimé, en 1985, qu'environ 25 % des récoltes de céréales dans le monde sont affectées par les mycotoxines.

Les mycotoxines présentes dans les aliments ne peuvent pas être complètement détruites par la cuisson et les technologies modernes de traitement des denrées alimentaires. Néanmoins, certains procédés technologiques modifient la teneur initiale en mycotoxines dans la matière première pour aboutir, selon la matrice et le procédé, soit à une réduction importante de la teneur en mycotoxines, soit au contraire à une concentration de la teneur en mycotoxines dans le produit fini ou l'aliment transformé. Une denrée peut contenir une mycotoxine alors que le champignon n'est plus présent.

Les produits et aliments d'origine animale tels que le lait, le sang, les abats et les produits dérivés peuvent contenir des traces de mycotoxines ou des métabolites des mycotoxines contenues dans les aliments ingérés par les animaux d'élevage.

Outre la contamination des denrées alimentaires, les moisissures toxigènes sont capables de coloniser des substrats tels que les matériaux de construction : bois, papiers peints, tissus, peintures, colles, adhésifs, plâtres. Une disponibilité en eau (a_w) très élevée, telle qu'on peut en retrouver après certains dégâts des eaux, est indispensable à la sécrétion des mycotoxines sur des matériaux de construction.

En Finlande, lors d'une étude dans des bâtiments ayant des problèmes importants d'humidité, des mycotoxines ont été retrouvées dans 43 % des échantillons (34 sur 79) de matériaux prélevés [5].

Les matériaux de construction sont aussi fréquemment contaminés par plusieurs moisissures, capables de produire chacune plusieurs mycotoxines.

VOIES D'EXPOSITION

Les mycotoxines peuvent se trouver dans les spores, dans le mycélium et/ou être excrétées dans le milieu extérieur, les denrées alimentaires ou tout autre substrat sur lequel pousse la colonie.

L'exposition de l'homme s'effectue essentiellement par voie alimentaire en consommant des aliments contaminés. Néanmoins, l'exposition par voie respiratoire et/ou cutanée est également possible, bien que beaucoup moins étudiée.

Les mycotoxines ne sont pas volatiles aux températures ambiantes. Mais une exposition par voie respiratoire peut se produire lors de l'inhalation de particules les contenant (poussières du substrat contaminé, spores, fragments microscopiques de mycélium ou d'hyphes...).

EFFETS SUR LA SANTÉ

La palette des effets néfastes des mycotoxines est très étendue : des effets cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, immunomodulateurs, œstrogéniques, nécrotoxiqes, neurotoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques, hématotoxiques ont été rapportés (*tableau II*).

En Europe, les effets chroniques suite à une exposition répétée à de faibles doses sont plus redoutés actuellement qu'une éventuelle intoxication aiguë.

Dans un groupe structural de toxines, la toxicité peut varier considérablement d'une toxine à une autre et n'est pas toujours liée à la toxine elle-même, mais peut aussi provenir de ses métabolites.

En cas de co-exposition, les interactions entre les différentes mycotoxines en termes de risque pour la

Mycotoxines et leurs principaux effets.

TABLEAU II

Mycotoxines	Effets avérés ou suspectés
■ Aflatoxines	Hépatotoxique - Mutagène - Cancérogène - Immunotoxique
■ Ochratoxine A	Néphrotoxique - Cancérogène - Mutagène
■ Fumonisine B1	Neurotoxique - Hépatotoxique - Immunotoxique - Cancérogène
■ Trichothécènes	Hématotoxique - Immunotoxique - Toxicité cutanée
■ Zéaralénone	Œstrogénique - Effets sur la fertilité et la reproduction
■ Patuline	Neurotoxique - Mutagène (<i>in vitro</i>)
■ Citrinine	Néphrotoxique
■ Pénitrème A	Neurotoxique
■ Stéigmatocystine	Hépatotoxique - Cancérogène

santé humaine ou animale ne sont pas suffisamment bien explorées. Selon les mycotoxines, elles sont supposées être synergiques, antagonistes ou additives. Toutefois, cet aspect toxicologique est peu documenté.

Plusieurs mycotoxines figurent dans la classification du Centre international de la recherche contre le cancer (CIRC) (tableau III).

Des doses journalières tolérables (DJT) ⁽³⁾ par voie orale (tableau IV) ont été déterminées pour les princi-

pales mycotoxines par le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ⁽⁴⁾) et par les instances européennes pour la sécurité alimentaire (EFSA ou SCF ⁽⁵⁾).

De nombreux pays ont une réglementation encadrant les teneurs maximales de certaines mycotoxines pouvant être présentes dans les denrées destinées à l'alimentation humaine et animale (encadré 1).

TABLEAU III

Classement des mycotoxines selon le CIRC*.

Mycotoxines	groupe 1*	groupe 2B*	groupe 3*	Monographie du CIRC
■ Acide pénicillique			+	vol. 10, 1976 ; suppl. 7, 1987
■ Aflatoxines (mélanges naturels)	+			vol. 56, 1993 ; vol. 82, 2002
■ Aflatoxine M1		+		vol. 56, 1993
■ Citrinine			+	vol. 40, 1986 ; suppl. 7, 1987
■ Cyclochlorotine			+	vol. 10, 1976 ; suppl. 7, 1987
■ Griséofulvine		+		vol. 79, 2001
■ Ochratoxine A		+		vol. 56, 1993
■ Lutéoskryrine			+	vol. 10, 1976 ; suppl. 7, 1987
■ Patuline			+	vol. 40, 1986 ; suppl. 7, 1987
■ Rugulosine			+	vol. 40, 1986 ; suppl. 7, 1987
■ Stérigmatocystine		+		vol. 10, 1976 ; suppl. 7, 1987
■ Toxines de <i>Fusarium graminearum</i> , <i>culmorum</i> et <i>crookwellense</i> : zéaralénone, déoxynivalénol, nivalénol et fusarénone X			+	vol. 56, 1993
■ Toxines de <i>Fusarium sporotrichioides</i> : toxine T-2			+	vol. 56, 1993
■ Toxines de <i>Fusarium verticillioides</i> (<i>moniliforme</i>) : fumonisines B1 et B2, fusarine C		+		vol. 56, 1993
■ Fumonisine B1		+		vol. 82, 2002

* Groupe 1 : L'agent (le mélange) est cancérigène pour l'homme - Groupe 2A : L'agent (le mélange) est probablement cancérigène pour l'homme - Groupe 2B : L'agent (le mélange) est cancérigène possible pour l'homme - Groupe 3 : L'agent (le mélange) ne peut être classé du point de vue de sa cancérigénicité pour l'homme - Groupe 4 : L'agent (le mélange) est probablement non cancérigène pour l'homme.

(3) Les DJT sont extrapolées à partir des études sur les animaux. Elles sont calculées de façon que l'observation d'effets nuisibles devienne improbable chez des personnes exposées à de telles doses tout au long d'une vie.

(4) Le comité conjoint d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (WHO) et de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) sur les additifs alimentaires.

(5) L'Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority - EFSA) a succédé au Comité scientifique de l'alimentation humaine (Scientific Committee on Food - SCF).

TABLEAU IV

Recommandations du JECFA, du SCF ou de l'EFSA concernant la dose journalière tolérable de certaines mycotoxines.

Mycotoxines	Dose journalière tolérable par kg de poids corporel (kg ⁻¹ p.c.)
■ Aflatoxines (B1, B2, G1, G2) et aflatoxine M1	la consommation doit être aussi faible que raisonnablement possible* [6, 7]
■ Ochratoxine A	120 ng/kg/semaine [8] 100 ng/kg/semaine [9]
■ Fumonisine B1, B2, B3 séparément ou en combinaison	2 µg/kg/jour [9, 10]
■ Patuline	0,4 µg/kg/jour [11, 12]
■ Zéaralénone	0,5 µg/kg/jour [13]
	0,2 µg/kg/jour [14]
■ Déoxynivalénol	1 µg/kg/jour [9, 15]
■ Nivalénol	0,7 µg/kg /jour [15]
■ Toxine T-2 et HT-2 séparément ou en combinaison	60 ng/kg/jour [9, 15]

*Commentaires : Les aflatoxines présentant des effets cancérigènes génotoxiques sans seuil, la seule approche réaliste est de réduire l'exposition à un niveau aussi faible que possible sans détruire la matrice alimentaire, suivant le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable). Une quantité d'aflatoxines de 1 ng.kg⁻¹ p.c. par jour présente peu de risque d'augmenter l'incidence des tumeurs du foie dans une population non atteinte par le virus de l'hépatite B. Le potentiel de cancérigénicité de l'aflatoxine B1 a été chiffré à 0,01/100 000 cas par an par ng/kg.pc/jour pour une population AgHBs- contre 0,3/100 000 cas pour une population AgHBs+ (chiffres à diviser par 10 pour l'AFM1).

Concentrations maximales autorisées des mycotoxines dans les denrées alimentaires

Dans les pays de l'Union Européenne, une réglementation détermine les concentrations maximales autorisées pour les principales mycotoxines dans les denrées destinées à l'alimentation humaine (cf. tableau ci-dessous). La mise en place de la réglementation est déjà intervenue à propos des aflatoxines B1, B2, G1, G2, M1 (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2, AFM1) et de l'ergot en alimentation humaine et animale, de l'ochratoxine A (OTA), de la patuline, du déoxynivalénol (DON), de la zéaralénone (ZEA) et des fumonisines B1 et B2 (FB1, FB2) en alimentation humaine, elle est en préparation pour l'OTA, le DON, la zéaralénone et les fumonisines en alimentation animale.

Exemples des concentrations maximales autorisées des mycotoxines dans les produits alimentaires dans l'Union Européenne (selon le règlement de la Commission européenne n° 1881/2006 du 19 décembre 2006 portant fixation des teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires modifié par le règlement (CE) N° 1126/2007 du 28 septembre 2007) [16, 17].

Produits	Mycotoxines	Valeur µg/kg
■ Arachides, fruits à coque, fruits séchés et produits dérivés de leur transformation destinés à la consommation humaine directe ou à une utilisation comme ingrédients de denrées alimentaires	AFB1 AFB1+AFB2+AFG1+AFG2	2 4
■ Toutes les céréales et produits dérivés des céréales destinés à la consommation humaine directe (adultes)	AFB1 AFB1+AFB2+AFG1+AFG2	2 4
■ Lait cru, lait traité thermiquement et lait destiné à la fabrication de produits laitiers	AFM1	0,05
■ Céréales brutes	OTA	5
■ Grains de café torréfié et café torréfié moulu	OTA	5
■ Café soluble	OTA	10
■ Tous les produits dérivés des céréales destinés à la consommation humaine directe	OTA	3
■ Vins, boissons aromatisées à base de vin, jus de raisin	OTA	2
■ Jus de fruits, jus de fruits concentrés reconstitués et nectars de fruits	Patuline	50
■ Céréales brutes autres que le blé dur, l'avoine et le maïs	DON	1 250
■ Blé dur et avoine bruts	DON	1 750
■ Maïs brut	DON	1 750
■ Pain	DON	500
■ Pâtes (sèches)	DON	750
■ Céréales brutes autres que le maïs	ZEA	100
■ Maïs brut	ZEA	350
■ Maïs destiné à la consommation humaine directe	FB1+FB2	4000
■ Céréales petit-déjeuner à base de maïs	FB1+FB2	1 000
■ Aliments à base de maïs pour nourrissons	FB1+FB2	800
		200

Principales mycotoxines

Les données mentionnées dans cette section sont pour la plupart largement tirées des évaluations JECFA [18 à 21], de la publication du Conseil supérieur d'hygiène publique de France [1] et des rapports de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) [4, 22].

AFLATOXINES [1, 4, 19, 21, 22]

Substances

Parmi les mycotoxines, le groupe des aflatoxines (AF) est le plus connu, le mieux étudié et le plus réglementé. Les aflatoxines les plus importantes sont AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 et AFM1 (métabolite de l'aflatoxine B1). L'aflatoxine B1 (AFB1) est l'aflatoxine la plus toxique et la mycotoxine la plus explorée. En l'absence de l'AFB1 dans les denrées alimentaires, les aflatoxines B2, G1 et G2 ne sont généralement pas rapportées.

Moisissures productrices

Trois principales souches d'*Aspergillus* (*A. flavus*, *A. parasiticus* et *A. nomius*) sont connues pour leur capacité à synthétiser naturellement les aflatoxines dans des conditions chaudes et humides. La production d'aflatoxines par d'autres souches d'*Aspergillus* a également été décrite (*A. bombycis*, *A. ochraceoroseus*, *A. pseudotamarii*, *A. australis*).

Propriétés physico-chimiques

Les aflatoxines sont des dérivés de la difuranocoumarine (figure 1). Ce sont des molécules de faible poids moléculaire, très peu solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants non polaires et très solubles dans les solvants moyennement polaires comme le chloroforme et le méthanol. Sous lumière ultraviolette (UV longs), elles sont fluorescentes : bleue pour les AFB « blue » et verte pour les AFG « green ». L'AFM1 a une fluorescence bleu-mauve.

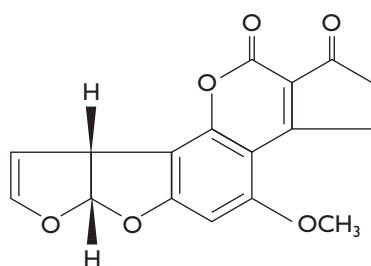
Sources d'exposition

Les aflatoxines sont associées principalement à des denrées alimentaires provenant des pays aux conditions climatiques chaudes et humides favorisant leur production, notamment les pays d'Afrique, d'Asie du Sud et d'Amérique du Sud. Toutefois, les zones tempérées, y compris en Europe, peuvent également être concernées. Ainsi, la présence d'aflatoxines en faible quantité a été mise en évidence en France dans l'ensilage du maïs en Normandie [23] et en Suisse dans du maïs indigène stocké dans des conditions humides [24]. En Europe méridionale, la contamination de certaines cultures comme le maïs, lors de saisons particulièrement chaudes et sèches a pu être observée.

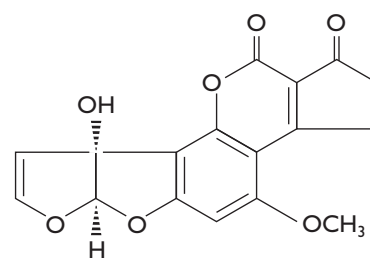
Les aflatoxines contaminent les arachides, pistaches, amandes mais aussi les graines de coton, de tournesol, ainsi que certaines céréales (maïs, blé, sorgho) et leurs produits dérivés. Les aflatoxines peuvent être retrouvées dans les épices (paprika, chili, poivre), les fruits secs, les graines oléagineuses et le tabac.

Les aflatoxines sont rencontrées sur les cultures dans les champs avant la récolte. La contamination après la récolte et/ou pendant le stockage est également possible, si le séchage des cultures est retardé et/ou si une

Fig. 1 : Structure des aflatoxines B1 et M1.



AFB1 → formule brute : $C_{17}H_{12}O_6$
Masse molaire → 312,3 g/mol



AFM1 → formule brute : $C_{17}H_{12}O_7$
Masse molaire → 328,3 g/mol

humidité élevée et un échauffement en stockage permet la croissance de moisissures productrices.

L'aflatoxine M1, métabolite de l'AFB1, ne peut pas être présente sur les céréales, mais elle peut être retrouvée dans les produits laitiers issus d'animaux consommant des aliments contaminés par l'AFB1.

Toxicocinétique

Lors de l'exposition orale chez les mammifères, les aflatoxines sont absorbées au niveau du duodénum. Les aflatoxines sont véhiculées dans l'organisme à partir d'une fixation sur les protéines plasmiques. Elles subissent un métabolisme hépatique intense principalement réalisé par l'intervention des cytochromes P450 hépatiques. Les autres voies de métabolisme de l'AFB1 comprennent la voie de la prostaglandine-H-synthétase et la voie de la lipooxygénase, deux enzymes présentes à des concentrations élevées dans le tissu pulmonaire.

Sous contrôle des cytochromes P450, l'AFB1 est transformée dans l'organisme en plusieurs métabolites dont un dérivé époxyde (AFB1-8,9-époxyde), principal responsable de l'effet mutagène et cancérigène de l'AFB1 et l'AFM1, communément appelé « Milk Aflatoxin 1 ». Les autres métabolites comprennent notamment l'AFQ1, l'AFP1, l'aflatoxicol. La détoxification de l'AFB1-8,9-époxyde se fait essentiellement *via* la conjugaison au glutathion assurée par la glutathion-S-transférase. Une partie de l'AFB1 est éliminée dans la bile sous forme conjuguée au glutathion ou de glucuroconjugués. L'AFB1 est aussi éliminée par voie urinaire sous forme inchangée ou sous forme métabolisée, notamment AFM1, ou sous forme de dérivés conjugués ou adduits à l'ADN. L'AFM1 peut être retrouvée dans le lait maternel.

Propriétés toxicologiques et effets sur la santé

L'AFB1 a des propriétés cancérigènes, mutagènes, tératogènes, hépatotoxiques, et immunotoxiques. Par ordre de toxicité décroissante, on retrouve AFB1, AFM1, AFG1, AFB2 et AFG2. L'AFB1 possède le plus fort potentiel cancérigène de toutes les aflatoxines. Cette aflatoxine est reconnue comme étant l'un des plus puissants cancérigènes d'origine naturelle. L'AFB1 est, à ce jour, la seule mycotoxine identifiée comme cancérigène avéré chez l'homme. Le potentiel cancérigène expérimental de l'AFM1 est 10 fois moindre que celui de l'AFB1.

En toxicité aiguë, les études montrent une grande variabilité d'une espèce animale à l'autre. Ainsi la DL50 par voie orale varie de 0,3 mg.kg⁻¹ p.c. chez le caneton à 9 mg.kg⁻¹ p.c. chez la souris. Chez les animaux,

l'intoxication aiguë par les aflatoxines peut se manifester par un malaise, une perte de l'appétit puis un ralentissement du gain de poids, un ictère, une ascite, le décès... Sur le plan histologique, on retrouve un foie décoloré, augmenté de volume, une prolifération des canaux biliaires, des lésions de nécrose, d'infiltration graisseuse du foie, des hémorragies hépatiques, pulmonaires, rénales, des glandes surrénales, une congestion des poumons, des lésions rénales compatibles avec une néphrite glomérulaire...

En toxicité chronique, l'organe cible principal est le foie. Des intoxications aiguës ou chroniques aux aflatoxines sont régulièrement observées chez les animaux : porcs, volailles, ruminants, équidés, carnivores domestiques, poissons d'élevage. Les aflatoxicoses observées chez le porc ont pour origine la contamination principalement du maïs mais aussi de graines d'arachides et de sorgho. Des cas ont été décrits aux États-Unis. La mortalité et la morbidité dépendent de la teneur des aliments en aflatoxines et de la durée d'exposition. Lors des intoxications aiguës, la mort et des hémorragies peuvent être observées. Les intoxications chroniques se traduisent par une diminution de la prise alimentaire, une asthénie, un coma dans les cas sévères et enfin la mort. Un foie pâle et décoloré est observé lors de l'autopsie avec des lésions de fibrose pouvant parfois aller jusqu'à la cirrhose. L'examen histologique montre des hépatocytes gonflés et vacuolés, une hyperplasie des canalicules biliaires et une fibrose, voire une nécrose pour les cas sévères.

Chez les volailles, en fonction de l'exposition, des altérations des paramètres hématologiques et biochimiques, un ralentissement de la croissance, une fibrose hépatique, des tumeurs du foie, une embryolétalité avec tératogenèse, une mortalité élevée peuvent être observées. La forme chronique de l'intoxication est la plus fréquente.

Plusieurs cas d'hépatite nécrosante mortelle chez des chiens suite à la consommation d'aliments contaminés sont décrits dans la littérature.

Les équidés sont particulièrement sensibles à l'action hépatotoxique des aflatoxines.

Chez l'homme, l'exposition alimentaire à des doses massives d'aflatoxines peut dans certains cas provoquer une aflatoxicose aiguë dont le tableau ressemble à celui d'une hépatite aiguë avec vomissements, douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, œdèmes et, parfois, décès. Des épidémies suite à l'ingestion d'aliments très contaminés, bien que rares, ont été rapportées dans des pays d'Afrique, en Inde, en Malaisie. Une des dernières épidémies d'intoxication aiguë par des aflatoxines a eu lieu en 2004 dans les provinces de l'est et du centre du Kenya. Entre début janvier et fin juillet 2004, 317 cas, dont 125 décès par hépatite aiguë, ont été rapportés. L'épidémie a été attribuée à la consommation de maïs local contaminé par des aflatoxines [25].

La génotoxicité de l'AFB1, et ainsi son pouvoir cancérogène, a une grande variabilité entre les espèces en raison de la proportion variable d'AFB1 métabolisée en 8,9-époxyde (voir chapitre « mécanismes d'action »). L'AFB1-8,9-époxyde est hautement réactif et considéré comme le principal métabolite génotoxique par fixation à l'ADN. La liaison covalente sur des sites critiques de l'ADN induit des mutations. Les mutations les plus étudiées intéressent le gène de suppression tumorale p53 et l'oncogène *ras*. La variabilité de l'activité inter-espèces et même inter-individus d'expression des isoformes de la glutathion-S-transférase serait elle aussi un facteur influençant la sensibilité à l'AFB1. Cette enzyme permet la détoxification de l'AFB1-8,9-époxyde par formation d'un dérivé conjugué éliminé par voie biliaire.

De nombreuses études menées pendant les années 70 et 80 ont montré le caractère hautement cancérogène de l'AFB1 pour le foie. En effet, l'AFB1, mais également le mélange des quatre aflatoxines (B1, B2, G1, G2), induit des tumeurs hépatiques aussi bien chez la souris que chez le rat, mais également chez le canard, la truite, le saumon, le singe. Des tumeurs des reins, de la vésicule biliaire ont également été observées. Certaines études épidémiologiques ont clairement établi l'implication de l'AFB1 dans l'étiologie du cancer du foie chez l'homme. Environ 250 000 morts par hépatocarcinomes sont répertoriés chaque année dans les régions subsahariennes suite à l'exposition à l'AFB1 [26]. Les relations admises entre l'incidence des cancers primitifs du foie chez l'homme observés dans certains pays tropicaux et l'exposition à l'aflatoxine B1 suite à la contamination alimentaire ont conduit les experts du CIRC à classer les aflatoxines (mélanges naturels) dans le groupe 1 des agents cancérogènes pour l'homme. Cette relation semble être modulée par des facteurs tels que l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). La majorité des études épidémiologiques étayant la relation entre exposition aux aflatoxines et risque de cancer de foie provient de régions où la prévalence des porteurs du virus de l'hépatite B et l'exposition aux aflatoxines sont élevées : Asie du Sud-Est, Chine, Afrique Occidentale et Équatoriale. Les porteurs de VHB qui sont fortement exposés aux aflatoxines ont un risque plus élevé de développer un hépatocarcinome que les personnes soit seulement séropositives, soit seulement exposées aux aflatoxines. Ainsi, selon l'étude réalisée en Chine, le risque relatif d'avoir un cancer du foie est de 59,4 (IC 95% = 16,6–212) pour des sujets AgHBs+ présentant des biomarqueurs urinaires d'une exposition à l'AFB1 et seulement de 3,4 (IC 95% = 1,1–10) pour des sujets AgHBs- présentant des biomarqueurs urinaires d'une exposition à l'AFB1 si la comparaison est faite avec des sujets AgHBs- ne présentant pas les marqueurs urinaires d'une exposition à l'AFB1 [27]. Toutefois, en Amérique Latine, la prévalence du cancer primitif du

foie est faible alors que l'exposition à l'AFB1 est élevée. De nouvelles études épidémiologiques sont nécessaires pour approfondir les connaissances sur la relation entre les aflatoxines et le cancer de foie. Une interaction entre l'exposition chronique aux aflatoxines et la malnutrition, la dépression du système immunitaire ainsi que des maladies comme le paludisme ou le sida a également été suggérée. Le maïs, notamment dans les régions tropicales et subtropicales, est simultanément contaminé par des fumonisines, ce qui pourrait avoir un effet amplificateur.

L'AFB1 affecte les fonctions de reproduction. Lors d'une étude d'intoxication chronique chez la souris, des anomalies du nombre et de la morphologie des spermatozoïdes ont été observées. L'AFB1 est également une substance tératogène : par exemple, des anomalies du squelette et cardiaques, des microphthalmies ont été notées chez la progéniture des lapins exposés oralement à l'AFB1. Les aflatoxines peuvent traverser la barrière placentaire, il y a donc la possibilité d'exposition du fœtus qui n'a pas de système de détoxification mature.

Les effets immunosuppresseurs des aflatoxines rendent les animaux plus sensibles aux infections et diminuent l'immunité acquise par la vaccination. L'effet immunotoxique le plus marqué des aflatoxines s'observe sur l'immunité à médiation cellulaire. Ces toxines affectent également la réponse inflammatoire.

Mécanismes d'action

Pour exercer ses effets néfastes sur la santé, l'AFB1 doit être « activée » dans l'organisme. La voie dominante de cette activation *in vivo* de l'AFB1 dans le foie humain se ferait par les cytochromes P450, notamment le CYP1A2, dans des réactions d'oxydation formant par hydroxylation l'AFM1, et par époxydation l'AFB1-8,9-époxyde.

Les effets toxiques aigus ainsi que les effets cancérogène et mutagène de l'AFB1 impliquent une liaison covalente de l'AFB1-8,9-époxyde avec l'ADN, l'ARN et les protéines. L'AFB1-8,9-époxyde a une affinité très marquée pour l'ADN avec lequel il produit des adduits préférentiellement avec la guanine en position N7. L'AFB1 est époxydée soit en dérivé exo, soit en dérivé endo. Seule la forme exo se fixe sur la guanine pour donner un adduit. Le taux d'adduits formés *in vivo* a été corrélé à l'incidence des tumeurs. La présence des adduits à l'ADN est à l'origine des mutations. Il s'agit essentiellement de transversions G en T où la guanine est remplacée par la thymine. Dans les régions pour lesquelles il existe une contamination importante des aliments par l'AFB1, approximativement 55 % des hépatocarcinomes présentent une mutation de type AGG→AGT dans le codon 249 du gène p53 suppresseur des tumeurs. Il faut noter que moins de 4 % des

hépatocarcinomes des pays développés, dans lesquels l'exposition à l'AFB1 est faible, contiennent ce type de mutations [28]. Outre l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs (p53), les aflatoxines peuvent activer les protooncogènes *c-mys* et *c-HA-ras*.

Les importantes variations dans l'activation de l'AFB1 entre les espèces et entre les individus de la même espèce, ainsi que les variations dans la formation des adduits et les capacités de réparation déterminées génétiquement, résultent en une susceptibilité très inégale à cette substance cancérigène.

Parmi les multiples effets biologiques des aflatoxines, on retrouve également un découplage de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries.

Les effets immunotoxiques semblent être dus à l'altération de la synthèse d'acides nucléiques et de protéines, accompagnée d'une diminution de la prolifération, de la maturation et de la production des cytokines.

Biomarqueurs

Des métabolites de l'AFB1 (l'AFM1, l'AFQ1), les adduits de l'AFB1 à l'ADN dans les urines, les adduits de l'AFB1 à l'albumine sérique et l'AFM1 dans le lait maternel sont utilisés en recherche comme indicateurs d'exposition des populations aux aflatoxines. Les marqueurs de susceptibilité individuelle aux effets des aflatoxines ont fait l'objet de plusieurs études dont quelques-unes ont suggéré une association entre le niveau détecté des adduits de l'AFB1 à l'albumine ou à l'ADN et le polymorphisme de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme des aflatoxines [29].

OCHRATOXINE A (OTA) [1, 4, 21, 22]

Substances et moisissures sécrétrices

Parmi les ochratoxines, l'ochratoxine A (OTA) est la plus toxique, la plus fréquente et la mieux connue. Les autres membres de cette famille comme, par exemple, les ochratoxines B, C, α , β ont une structure semblable à celle de l'OTA, mais sont moins toxiques et beaucoup plus rares. Neuf ochratoxines ont été décrites à ce jour et seules l'ochratoxine A et très rarement l'ochratoxine B ont été retrouvées sur des produits végétaux. Parmi une vingtaine de moisissures productrices, l'OTA est produite principalement par *Penicillium verrucosum* (plutôt sous les climats froids et tempérés) et *Aspergillus ochraceus* (plutôt dans les régions chaudes et tropicales). *P. verrucosum* est le producteur le plus important d'ochratoxine A sur les céréales sous le climat euro-

péen. *Aspergillus ochraceus* est le champignon le plus commun dans le café vert et les épices. *A. carbonarius* et *A. niger* sont responsables de contaminations par l'OTA de certains vins du bassin méditerranéen. Les moisissures productrices d'OTA peuvent également produire d'autres toxines ou cohabiter avec d'autres moisissures produisant des toxines différentes comme la citrinine produite par certaines espèces de *Penicillium*.

Sources d'exposition

L'OTA est retrouvée essentiellement dans les céréales (blé, maïs, orge, seigle, avoine...) mais aussi dans les abats et la viande des animaux recevant des aliments contaminés, ainsi que dans le riz, le soja, le café, le cacao, les haricots, les pois, les cacahouètes, les épices et les fruits secs. Les produits dérivés des céréales comme la farine, le pain, les pâtes peuvent contenir de l'OTA. Sa présence a été notée dans la bière, le jus de raisin et le vin. Elle s'accumule également dans le lait de vache.

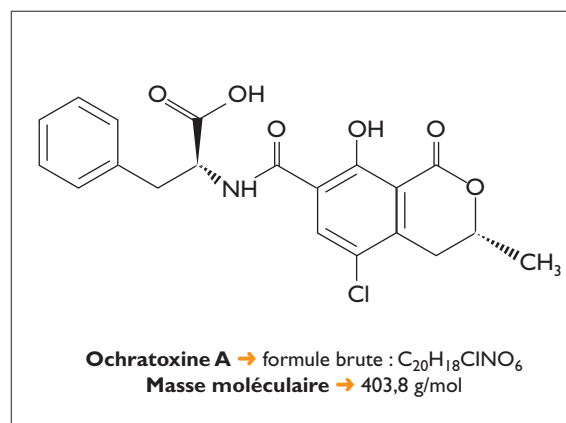
L'OTA est produite au champ sur le raisin et lors du stockage de nombreuses denrées alimentaires dont les céréales dans des conditions humides. La présence simultanée de l'OTA et de la citrinine se produit assez fréquemment dans les céréales lors du stockage, notamment en France.

L'OTA peut également être rencontrée dans les ensilages ou les foins mal conservés.

Propriétés physico-chimiques

L'OTA est une dihydrocoumarine chlorée, liée à une molécule de phénylalanine (figure 2). L'OTA est un acide organique faible, soluble dans les solvants organiques polaires et très peu soluble dans l'eau, à pH acide ou neutre. Elle est stable au stockage et résiste bien aux procédés de transformation industriels.

Fig. 2 : Structure de l'ochratoxine A.



Toxicocinétique

L'OTA est absorbée au niveau de l'estomac, mais aussi au niveau du duodénum et dans l'intestin grêle. Après l'absorption, l'OTA se lie aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (> 99 %). La demi-vie de l'OTA dans le sérum chez l'homme exposé par voie orale est estimée à 35,5 jours. L'excrétion de l'OTA sous forme inchangée chez l'homme se fait principalement par voie urinaire. Les études *in vitro* et *in vivo* chez les animaux ont montré que plusieurs métabolites de l'OTA, dont un dérivé de quinone, les métabolites hydroxylés, OTB, OT α (perte de phénylalanine) sont formés lors de son métabolisme [30].

Propriétés toxicologiques et effets sur la santé

L'OTA est connue pour sa néphrotoxicité retrouvée dans toutes les espèces animales testées. Son pouvoir cancérigène est établi chez l'animal, mais les preuves sont insuffisantes chez l'homme. L'OTA a également des propriétés mutagènes, tératogènes, embryotoxiques, immunotoxiques.

Les effets néfastes de l'OTA sont accentués en présence de citrinine, une autre mycotoxine, produite par les mêmes espèces de moisissures que l'OTA ; les deux molécules exercent une réelle synergie toxicologique.

Les études de toxicité aiguë mettent en évidence une DL50 à 46 mg.kg⁻¹ p.c. chez la souris, 30,3 mg.kg⁻¹ p.c. chez les rats mâles et 21,4 mg.kg⁻¹ p.c. chez les rats femelles. Chez le rat, l'administration d'une dose orale unique d'OTA (22 mg.kg⁻¹ p.c.) conduit à des hémorragies et des thrombi de fibrine dans de nombreux organes, évoquant une coagulation intravasculaire disséminée, une nécrose hépatique et du tissu lymphoïde, une entérite (en particulier du jejunum) ainsi qu'une néphrite.

L'exposition aiguë à l'OTA provoque la détérioration des fonctions tubulaires post-proximales.

Les effets néphrotoxiques de l'OTA sont mis en évidence surtout lors des études de toxicité subaiguë et chronique. Chez les rats, des lésions dégénératives sur l'ensemble du système tubulaire et une diminution du volume d'urine émis sont observées quelles que soient les doses. Une exposition prolongée à l'OTA entraîne une réduction du débit sanguin et par conséquent une diminution de la filtration glomérulaire. Le tubule proximal est également affecté, ce qui entraîne une glycosurie et une enzymurie. En complément des lésions rénales, des anomalies histologiques cardiaques et hépatiques, des anomalies de la coagulation, des lésions gastro-intestinales et des tissus lymphoïdes, une myélotoxicité ont été observées dans différentes espèces animales.

Un rôle majeur est attribué à l'OTA dans l'étiologie de la néphropathie porcine. Dans de nombreux pays, des lésions rénales (reins pâles et hypertrophiés, des marbrures, des pétéchies) observées à l'abattoir chez le porc ont été associées à la consommation d'aliments contaminés par l'OTA. Cette mycotoxine provoque des lésions telles que l'atrophie et la dégénérescence des tubules contournés proximaux, une fibrose interstitielle et plus rarement une hyalinisation des glomérules. Sur le plan clinique, une polyurie et une polydipsie, des vomissements, une anorexie, des diarrhées peuvent être observés.

L'espèce canine présente une grande sensibilité à l'OTA. De faibles doses d'OTA sur de longues périodes peuvent avoir des répercussions notables sur la fonction rénale.

Les ruminants seraient peu sensibles à l'OTA grâce à la capacité des micro-organismes du rumen d'hydrolyser l'OTA en un dérivé non toxique.

Chez les volailles, des formes aiguës et chroniques d'intoxication par l'OTA peuvent être observées avec notamment une mortalité élevée, un retard de croissance, une néphropathie, une diminution de la production d'œufs ainsi qu'une fragilité de la coquille. L'OTA peut altérer les fonctions immunitaires chez les animaux (porcs, volailles, chiens), augmenter leur sensibilité aux infections et diminuer la réponse immunitaire obtenue suite à la vaccination.

Les données épidémiologiques chez l'homme ont suggéré que l'OTA pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la néphropathie endémique des Balkans, voire dans l'apparition de tumeurs rénales rares dans certaines régions endémiques de la péninsule balkanique. La néphropathie endémique des Balkans qui réunit tous les critères d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique ressemble fortement à la néphropathie porcine induite par l'OTA. C'est une maladie chronique, non inflammatoire, évoluant vers une insuffisance rénale chronique dans les populations de Bulgarie, Roumanie et les pays de l'ex-Yougoslavie. Les premiers signes cliniques de la maladie apparaissent sans qu'il y ait eu un épisode d'effet toxique aigu, et consistent en une anémie et une très légère protéinurie sans hypertension ni œdème. Les taux d'urée et de créatinine augmentent lentement mais régulièrement. Au niveau histopathologique, la néphropathie endémique des Balkans est caractérisée par des lésions bilatérales du cortex rénal : dégénérescence tubulaire, fibrose interstitielle, hyalinisation glomérulaire. À un stade avancé de la maladie, les reins ont une taille réduite avec une fibrose corticale diffuse. L'évolution insidieuse aboutit en 2 à 10 ans à une insuffisance rénale terminale.

Dans les régions où sévit cette néphropathie, une incidence très élevée de tumeurs du tractus urinaire est observée. La survenue de tumeurs bénignes et sur-

tout malignes de l'uretère, du bassin et de la vessie est signalée dans un tiers des cas avec une prévalence de 100 à 200 fois plus élevée dans les villages affectés. Les familles touchées par la néphropathie endémique des Balkans et les tumeurs associées sont majoritairement des personnes vivant à la campagne et consommant, pour la plupart, leur propre production. Des investigations ont montré une forte contamination des denrées alimentaires par l'OTA dans les régions endémiques, des concentrations sériques d'OTA très élevées ainsi que des adduits spécifiques à l'OTA mais aussi à la citrinine dans les tumeurs du tractus urinaire chez les sujets habitant ces régions endémiques par rapport aux régions non endémiques.

Différentes études ont montré que l'OTA est clairement cancérigène chez les rongeurs et provoque des tumeurs du rein et de la vessie, du foie, mammaires et testiculaires. Toutefois, les lésions tumorales retrouvées au niveau rénal sont prédominantes.

L'OTA a été classée cancérigène possible pour l'homme par le CIRC (groupe 2B) en 1993.

La susceptibilité variable des individus aux effets de l'OTA serait due au polymorphisme génétique des différents enzymes intervenant dans le métabolisme de l'OTA.

L'OTA peut traverser le placenta, s'accumuler dans les tissus fœtaux et provoquer des malformations. Des anomalies du système nerveux central, des yeux et du squelette axial ont été enregistrées chez les fœtus des souris exposées.

Au niveau immunitaire, l'un des effets les plus notables de l'OTA est la diminution de la taille et la déplétion cellulaire des organes lymphoïdes (thymus, rate, plaques de Peyer) chez plusieurs espèces animales. Elle agit également sur les cellules de la moelle osseuse (hypocellularité, diminution des cellules souches pluripotentes et des progéniteurs hématopoïétiques), modifie le nombre des différentes lignées des globules blancs et le nombre des cellules immunitaires présentes dans les tissus. L'OTA module aussi la fonction de ces cellules. L'OTA peut entraîner l'apoptose dans les lymphocytes périphériques humains et inhiber la production d'anticorps en présence d'antigènes.

Mécanismes d'action

L'OTA est une substance génotoxique. Elle provoque la formation des adduits à l'ADN, des cassures simple-brin de l'ADN, des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et induit la formation des micronoyaux. Le test d'Ames n'est positif qu'avec l'OTA préalablement métabolisée (ajout de culture hépatocytaire ou de microsomes hépatiques). *In vivo* chez les rongeurs, la formation des adduits de l'OTA à l'ADN a été notée dans les différents organes et notamment dans les reins et la vessie, l'effet est dose-

dépendant. Toutefois, les mécanismes des effets génotoxiques ne sont pas complètement élucidés. L'administration simultanée de citrinine et d'OTA augmente la cytotoxicité, la génotoxicité et l'incidence de tumeurs rénales chez la souris mâle.

Des adduits similaires à ceux obtenus dans le rein de souris traitées avec l'OTA ont été observés dans des tumeurs rénales et de vessie des patients atteints de néphropathie endémique des Balkans et de cancers des voies urinaires. Chez les rats, la formation d'adduits de l'OTA à l'ADN dans les reins a été corrélée de manière significative à l'apparition des tumeurs du rein.

Cependant, le mécanisme d'action cancérigène de l'OTA n'est pas complètement compris aujourd'hui. Les données actuelles disponibles suggèrent que l'OTA est une substance cancérigène génotoxique à travers la formation des adduits à l'ADN *via* la formation de métabolites réactifs (un dérivé de quinone semble être impliqué) et l'induction des lésions oxydatives de l'ADN.

Différents chercheurs ont suggéré que l'OTA provoque des effets toxiques *via* l'induction de l'apoptose, l'interruption de la respiration mitochondriale, les altérations du cytosquelette ou/et par la génération des adduits à l'ADN. L'OTA est responsable de l'inhibition de la synthèse des protéines au niveau post-transcriptionnel en entrant en compétition avec la phénylalanine car elle renferme un résidu de phénylalanine dans sa structure. Il en résulte un arrêt de l'élongation peptidique. Les glomérules et les tubules proximaux incorporent les aminoacides aromatiques à une vitesse exceptionnellement élevée en comparaison avec d'autres organes, ce qui contribuerait à expliquer sa néphrotoxicité. L'OTA inhibe aussi la synthèse de l'ARN messager codant la phospho-énoyl-pyruvate-kinase, une enzyme clé dans le métabolisme des glucides au niveau du cortex rénal.

La peroxydation lipidique observée avec l'OTA semble être la conséquence de l'inhibition de la synthèse protéique, ce qui peut altérer les systèmes enzymatiques responsables de la détoxification des radicaux oxygénés.

Les contradictions évidentes dans les mécanismes d'action probables rapportés semblent indiquer de larges variations de la toxicité de l'OTA dans les différentes cultures cellulaires et les différentes espèces animales.

Biomarqueurs

Les concentrations sériques et urinaires en OTA sont utilisées pour l'évaluation de l'exposition individuelle à cette mycotoxine en population humaine. Leur limitation majeure est que l'on ne connaît pas avec certitude la fenêtre temporelle d'exposition à laquelle elles se rapportent, ni l'importance de la variabilité intra-

individuelle par rapport à la variabilité inter-individuelle. Les relations entre les concentrations d'OTA sanguines et urinaires et l'exposition à l'OTA sont complexes. Il n'y a pas de corrélation directe entre la concentration sérique ou urinaire en OTA et l'ingestion de l'OTA. Toutefois, d'après certaines études, le taux urinaire d'OTA est mieux corrélé avec la teneur en OTA des aliments que le taux plasmatique.

L'exposition à l'OTA est largement répandue en Europe. Les études menées en France dans les régions rurales de Rhône-Alpes, d'Alsace et d'Aquitaine ont retrouvé de 18,4 à 25,7 % d'échantillons sériques positifs (> 0,1 ng/ml) à l'OTA [31].

L'OTA sanguin a été retrouvée plus fréquemment et à des concentrations plus élevées chez les personnes souffrant de la néphropathie endémique des Balkans que chez les personnes indemnes. De même, l'OTA urinaire a pu être retrouvée plus fréquemment chez les personnes vivant dans les villages endémiques pour cette maladie que dans les villages non affectés. Les concentrations les plus élevées ont été détectées chez les personnes atteintes de la néphropathie ou de tumeurs urinaires.

Les différents métabolites de l'OTA peuvent être détectés dans les urines.

L'OTA a également été détectée dans le lait maternel d'où une exposition possible du nourrisson.

FUMONISINES [1, 4, 21, 22]

Substances et moisissures

Au moins 15 fumonisines différentes ont été décrites et elles ont été regroupées dans 4 catégories principales (A, B, C et P). La plus abondante des fumonisines est la fumonisine B1, mais la présence simultanée de petites quantités d'autres fumonisines (FB2, FB3) est fréquente dans les échantillons contenant de la FB1. Les fumonisines sont produites essentiellement par *Fusarium verticillioides* (= *moniliforme*) et *Fusarium proliferatum*, mais aussi par *F. anthropilum*, *F. dlamini*, *F. napiforme*.

Sources d'exposition

F. verticillioides est une des moisissures les plus fréquentes contaminant le maïs (mais aussi le sorgho) à travers le monde, surtout le maïs cultivé sous un climat chaud et sec. La contamination du maïs au champ par les fumonisines, notamment dans les cultures de l'Europe du Sud, apparaît variable selon les années en fonction des conditions météorologiques. La présence des fumonisines est liée à des températures estivales

élevées. Les insectes ravageurs de culture induisent des lésions des tiges et épis de maïs augmentant ainsi le risque de contamination. La contamination naturelle par la fumonisine B1 (FB1) est plus fréquente que par d'autres fumonisines. Les fumonisines ne sont pas transférées significativement dans la viande, ni dans les autres produits d'origine animale.

Structure

Les molécules appartenant au groupe B des fumonisines naturelles sont des molécules caractérisées par quatre fonctions acides carboxyliques qui leur confèrent une grande hydrophilie (figure 3). Les fumonisines sont des analogues des acides gras.

Toxicocinétique

Chez la plupart des animaux, les études indiquent une faible absorption de la FB1 et une distribution rapide dans tous les tissus et majoritairement dans le foie et les reins. Il y a très peu de preuves que les fumonisines soient métabolisées. Elles sont excrétées principalement dans les fèces.

Propriétés toxicologiques et effets sur la santé

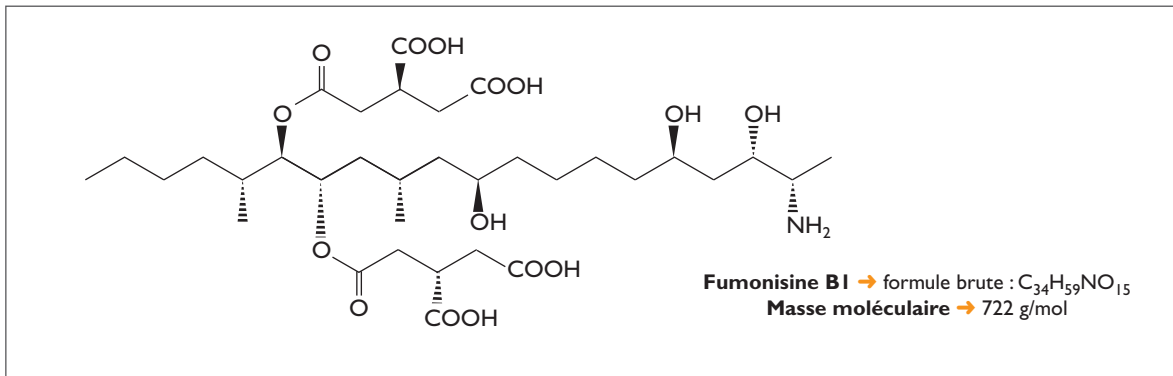
La plupart des études publiées s'intéressent à la FB1, la plus fréquemment retrouvée. Les structures moléculaires de la FB2 et de la FB3 sont très proches de celle de la FB1 et leur toxicité est supposée être semblable à celle de la FB1. Toutefois, la part de leur toxicité est marginale vu les très petites concentrations de ces fumonisines.

Les fumonisines ont des propriétés cancérigènes hépatotoxiques, cytotoxiques, immunotoxiques, néphrotoxiques et neurotoxiques.

Il y a une variation considérable dans la nature des effets néfastes aigus et chroniques chez les différentes espèces animales. Les organes cibles sont le foie (souris, rats, équidés, lapins, porcs et primates à l'exception de l'homme), le rein (porcs, moutons, souris, rats), le cerveau (chevaux) et les poumons (porcs).

L'espèce animale domestique la plus sensible à la FB1 est le cheval. La manifestation aiguë de la toxicité des fumonisines dans cette espèce est le développement d'une leucoencéphalomalacie. Elle est caractérisée par des lésions nécrotiques prédominantes dans la substance blanche, mais aussi dans la substance grise du cerveau. Cette maladie mortelle observée uniquement chez le cheval a pu être reproduite expérimentalement en utilisant le maïs moisi contenant les fumonisines

Fig. 3 : Structure chimique de la fumonisine B1.



pour l'alimentation des chevaux. Une atteinte hépatique grave peut accompagner ce syndrome.

L'œdème pulmonaire chez le porc a été documenté pour la première fois en 1980. En 1989, des milliers de porcs sont morts aux États-Unis suite à un œdème pulmonaire après l'ingestion de maïs contaminé par la FB1. Cette maladie a également pu être reproduite expérimentalement.

Des études récentes semblent indiquer que la leuco-encéphalomalacie équine et l'œdème pulmonaire porcin seraient dus à des effets secondaires de la toxicité cardiovasculaire de la FB1.

Chez les rongeurs, la DL50 de cette toxine est inconnue.

Chez l'homme, les épisodes d'intoxication aiguë d'origine alimentaire sont très rares et se manifestent par des douleurs abdominales et une diarrhée. Le dernier épisode a été décrit en Inde en 1995 suite à la consommation de sorgho et de maïs mois.

Lors des études de toxicité subaiguë chez les rongeurs, les effets néphrotoxiques et hépatotoxiques ont été observés avec des différences au niveau des organes cibles principaux selon l'espèce considérée, et une sensibilité variable aux effets toxiques selon le sexe des animaux.

La plupart des études de génotoxicité menées ont rapporté la FB1 comme étant une substance non génotoxique.

La cancérogénicité chez les rongeurs varie en fonction de l'espèce, du sexe et des souches. Dans les études de toxicité à long terme, la consommation de nourriture contaminée par la FB1 a été associée à l'apparition d'adénomes et de carcinomes tubulaires rénaux chez les rats mâles et d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les souris femelles.

La découverte des fumonisines est liée à des recherches effectuées sur le cancer de l'œsophage humain, dans la région sud africaine « Transkei » où la prévalence très élevée de ce cancer a été notée. Une différence significative de la quantité de fumonisines dans le maïs, entre les régions à fort taux de cancer d'œsophage et celles à faible taux, est observée dans différentes régions du monde (Afrique, Amérique

centrale, Asie). À noter que la fusarine C, autre mycotoxine sécrétée par les mêmes espèces de moisissures qui produisent les fumonisines peut induire des tumeurs de l'œsophage chez le rat et la souris.

La fumonisine B1 a été classée dans le groupe 2B du CIRC en 2002 [29].

Dans les études *in vitro*, les fumonisines sont embryotoxiques chez le poulet et la souris. La FB1 entraîne (*in vitro*) des défauts de formation du tube neural et des altérations craniofaciales dans les embryons de souris, ces effets délétères pouvant être évités par une supplémentation de l'alimentation en acide folique. *In vivo*, dans la plupart des études réalisées, les effets de la FB1 sur la reproduction ou le développement ont été observés seulement pour les doses ayant un effet toxique sur la mère. De nombreux avortements de truies ont été constatés lors des cas d'intoxication par la FB1 dans les élevages aux États-Unis.

La consommation de maïs contaminé par les fumonisines a été associée à une série de naissances d'enfants présentant des défauts du tube neural en 1989-1991 au sud du Texas, aux États-Unis. Les femmes dans cette région consommaient des quantités beaucoup plus élevées d'aliments à base de céréales (surtout du maïs) en comparaison avec le reste du pays. Le taux de fumonisines dans les céréales locales était beaucoup plus élevé entre 1989 et 1991 qu'à d'autres périodes. L'incidence des défauts du tube neural a retrouvé son taux habituel 2 ans après, coïncidant avec la baisse des taux des fumonisines dans le maïs. Mais le lien de causalité reste à confirmer. En 2006, une étude au Texas a également montré une association entre les défauts du tube neural et la consommation importante pendant le premier trimestre de la grossesse de tortillas de maïs contaminé.

Les données actuelles indiquent que la FB1 a des effets importants immunotoxiques et altèrent à la fois la synthèse de cytokines, la réponse immunitaire à médiation humorale et la réponse immunitaire à médiation cellulaire, et augmente la sensibilité des animaux aux infections.

Mécanismes d'action

Les fumonisines sont les analogues structuraux des sphingolipides cellulaires. Les sphingolipides sont des lipides complexes jouant un rôle important dans la transduction du signal, la constitution des membranes, la régulation du taux de calcium cellulaire, la croissance cellulaire et l'apoptose. L'exposition aux fumonisines conduit :

- à la perturbation du métabolisme des sphingolipides *via* l'inhibition compétitive de l'enzyme céramide synthétase et ainsi à l'accumulation des bases sphingoides (la sphinganine et dans une moindre mesure la sphingosine) ;
- à la déplétion en céramide et en sphingolipides complexes dans les cellules et les tissus.

Le métabolisme des folates est également affecté par l'action de cette mycotoxine.

Les mécanismes cellulaires de la toxicité de la FB1 incluent le stress oxydatif, l'apoptose, les altérations dans l'expression des cytokines et la cytotoxicité. Il est probable que les différents mécanismes puissent être simultanément responsables de la toxicité induite par la FB1. La signification de ces mécanismes pour une cellule ou un tissu donné peut varier et n'est pas actuellement complètement élucidée.

La FB1 ne forme pas d'adduits à l'ADN. En revanche, elle induit des cassures simple-brin ainsi que des aberrations chromosomiques et des micronoyaux. La FB1 modifie la transduction du signal et, de ce fait, aurait un effet promoteur des cancers. Puisque l'AFB1 est un puissant initiateur de cancers et que la FB1 semble avoir des propriétés de promoteur de tumeurs, l'exposition simultanée à ces molécules soulève la question d'un possible effet synergique de ces composés.

Les mécanismes supposés de cancérogenèse peuvent impliquer la régénération compensatoire continue des cellules suite à l'apoptose provoquée par la FB1. Les autres mécanismes possibles impliqués incluent des lésions oxydatives et la peroxydation des lipides. La disruption du métabolisme des sphingolipides, déjà impliquée dans les effets toxiques et l'apparition de maladies liées à la FB1, semble jouer un rôle dans l'action cancérogène de la FB1 [32].

Biomarqueurs

Les variations des taux de sphinganine et de sphingosine ou de leurs phosphates ou des rapports sphinganine/sphingosine ou sphinganine phosphate/sphingosine phosphate dans l'urine ou dans le sang ont été explorées en tant que biomarqueur d'exposition aux fumonisines *in vivo*. Toutefois, des facteurs multiples, environnementaux et génétiques, peuvent influencer ces paramètres chez un individu donné. Actuellement, il n'y a pas de

marqueur validé d'exposition aux fumonisines dans les populations humaines.

TRICHOTHÉCÈNES [1, 4, 21, 22]

Substances et moisissures

Les trichothécènes constituent une famille d'environ 160 dérivés issus principalement de nombreuses espèces de *Fusarium* : *graminearum*, *poae*, *sporotrichioides*, *culmorum*... Les espèces des genres *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Memmoniella* peuvent également les sécréter.

Quelques-uns seulement de ces trichothécènes contaminent les denrées alimentaires destinées à l'homme ou aux animaux, en particulier, le déoxynivalénol, le nivalénol, la toxine T-2, le diacétoxyscirpénol, plus rarement la toxine HT-2 et la fusarénone-X.

Sources d'exposition

Les moisissures productrices de trichothécènes sont capables de résister à des conditions climatiques rigoureuses et leur production de toxines est fortement stimulée par un passage à basse température.

Les trichothécènes se développent en premier lieu dans les champs sur les épis de céréales (blé, orge, maïs, avoine) dans certaines conditions atmosphériques de froid et d'humidité propices au développement des moisissures du genre *Fusarium*. La toxine T-2, produite sur les céréales dans de nombreuses parties du monde, est particulièrement associée à une période prolongée d'humidité pendant la moisson.

Les trichothécènes sont également retrouvés dans une proportion importante des produits dérivés de céréales. Le déoxynivalénol est l'un des trichothécènes les plus répandus dans le monde et le plus fréquemment détecté sur les céréales en France. Cette mycotoxine est souvent retrouvée dans les farines, les pâtes, les céréales pour le petit déjeuner.

La présence concomitante de plusieurs trichothécènes sur les céréales ou le maïs est courante de même que celle d'autres mycotoxines comme la zéaralénone, voire les fumonisines.

Le passage dans la chaîne alimentaire (viande, œuf, lait) est très limité.

Les études sur les céréales françaises ont montré qu'elles renferment très fréquemment de petites quantités de trichothécènes, essentiellement produites par des espèces de *Fusarium*. On trouve donc de façon constante ce qu'on appelle « un bruit de fond » de mycotoxines.

Les matériaux de construction en cellulose dans les bâtiments humides peuvent également contenir des trichothécènes macrocycliques, sécrétés surtout par *Stachybotrys chartarum*. Environ 30-40 % des souches de *S. chartarum* sont productrices de trichothécènes macrocycliques et notamment les satratoxines, les roridines, les verrucarines.

Propriétés physico-chimiques

Les trichothécènes appartiennent au groupe des sesquiterpénoïdes qui possèdent un squelette tricyclique formé par un cyclopentane, un cyclohexane, un cycle à six chaînons oxygénés et quatre groupements méthyles (figure 4). Ce squelette est appelé trichothécane. Tous les trichothécènes naturels possèdent une double liaison en C9-C10 ainsi qu'un groupement époxy en C12-C13.

On classe les trichothécènes en 4 groupes, les groupes A et B étant les plus importants en termes de prévalence naturelle :

- **Groupe A** : constitué par les trichothécènes qui n'ont pas de fonction cétone en C8. Les plus importants sont la toxine T-2, la toxine HT-2 et le diacétoxy-scirpénol (DAS) ;

- **Groupe B** : constitué par les trichothécènes ayant une fonction cétone en C8. Les plus importants sont le déoxynivalénol (DON) et ses formes acétylées, le nivalénol (NIV), et la fusarénone-X (FX) ;

- **Groupe C** : constitué par les trichothécènes ayant un époxyde supplémentaire en C7 comme la crotocine ;

- **Groupe D** : constitué par les trichothécènes ayant un macrocycle entre C4 et C15. Les plus importants sont les verrucarines, les roridines et les satratoxines.

La toxine T-2 est soluble dans les solvants organiques

polaires comme l'acétone ou l'acétonitrile. Le déoxynivalénol est soluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle et l'eau.

Les trichothécènes macrocycliques (groupe D : satratoxines, verrucarines, roridines...) sont des lactones époxydées. Ce sont des molécules neutres, liposolubles et très peu hydrosolubles. La satratoxine H (figure 5) est la plus polaire des toxines produites. Elle est insoluble dans l'eau et soluble en solution alcoolique et dans des solvants organiques polaires tel que le méthanol. Les trichothécènes sont thermostables.

Les trichothécènes des groupes A (la toxine T-2, la toxine HT-2, le diacétoxy-scirpénol) et B (le déoxynivalénol, le nivalénol, la fusarénone X) sont les plus fréquemment retrouvés dans les denrées alimentaires. L'exposition de l'homme aux trichothécènes macrocycliques n'est rapportée que par les voies respiratoire et cutanée.

Propriétés toxicologiques et effets sur la santé

Les trichothécènes sont des agents cytotoxiques puissants. Ils peuvent avoir des effets immunotoxiques, hématotoxiques (hémorragies, thrombocytopenie, leucopénie), myélotoxiques et provoquer une nécrose cutanée. Du fait de leurs propriétés cytotoxiques, pour la majorité très marquées, certains trichothécènes ont été étudiés en tant qu'anti-néoplasiques possibles chez l'homme.

Les trichothécènes macrocycliques (groupe D) sont au moins 10 fois plus cytotoxiques que les trichothécènes du type A. La toxicité des trichothécènes du type B atteint seulement 10 % de la toxicité des trichothécènes du type A.

Les combinaisons des différents trichothécènes semblent avoir un effet additif quant à leur toxicité.

Fig. 4 : Structure de la toxine T-2 et du déoxynivalénol.

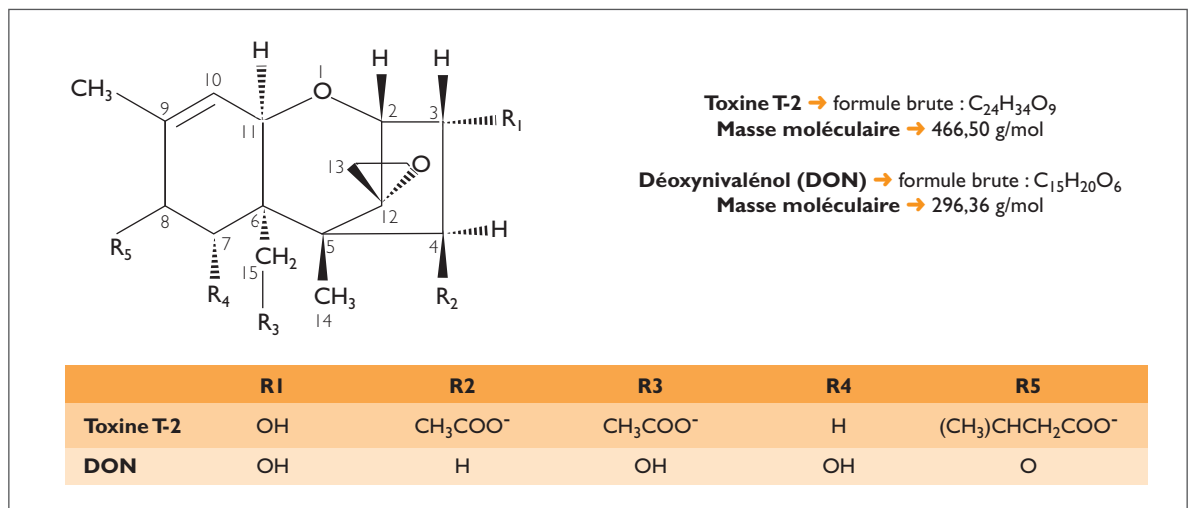
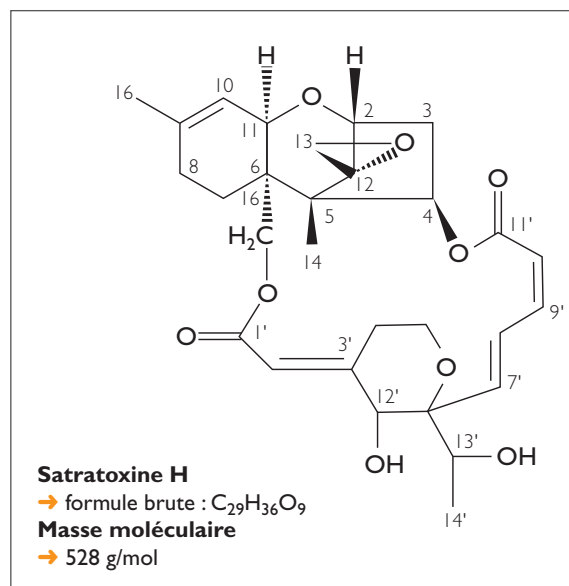


Fig. 5 : Structure de la satratoxine H.



Les mieux étudiés sont les trichothécènes des groupes A et B.

Trichothécènes simples (non macrocycliques)

Concernant le groupe A, la plupart des études toxicologiques ont été réalisées sur la toxine T-2. Pour le groupe B, lors des études toxicologiques, le déoxynivalénol (DON) a souvent été utilisé.

Les effets observés lors d'études de toxicité aiguë de la toxine T-2 chez l'animal concernent principalement des symptômes non spécifiques comme la perte de poids, l'inappétence, des vomissements, des diarrhées, des dermatites, des hémorragies et des nécroses de l'épithélium gastrique et intestinal et de la moelle osseuse, de la rate, des testicules et des ovaires. Chez les rongeurs, la DL50 de la toxine T-2 est comprise entre 5 et 10 $mg \cdot kg^{-1}$ p.c. Elle est de 4 $mg \cdot kg^{-1}$ p.c. chez le porc.

Pour le groupe B des trichothécènes, les effets observés dans les études de toxicité aiguë et subaiguë sont semblables à ceux décrits pour le groupe A, mais moins marqués. La DL50 du déoxynivalénol par voie orale chez la souris varie de 46 à 78 $mg \cdot kg^{-1}$ p.c.

Les études de toxicité subchronique de la toxine T-2 ont mis en évidence des lésions de l'épithélium de l'œsophage (rats), une diminution du gain du poids, des modifications des paramètres hématologiques et immunitaires (porcs), une diminution du nombre des leucocytes (singes). Pour le groupe B, une réduction de la consommation alimentaire, une diminution du gain de poids et des modifications des paramètres sanguins, notamment le taux d'immunoglobulines sériques ont été rapportées chez la souris.

De nombreux cas d'intoxication du porc par des céréales infectées par *Fusarium* ont été rapportés, notamment aux États-Unis. Chez les porcs, espèce considérée comme la plus sensible, la consommation d'aliments contaminés peut provoquer la diminution de la croissance

pondérale, des vomissements (le déoxynivalénol a été encore appelé la vomitoxine dans le passé), des diarrhées, des symptômes neurologiques et des lésions dermatologiques, une réduction de la réponse vaccinale. La toxicité du DON est similaire chez le porc, le chien et le chat.

Des cas rapportés dans la littérature d'intoxication des chevaux par des aliments contaminés par la toxine T-2 décrivent des symptômes d'apathie, d'hyperthermie, d'hypersialorrhée, des troubles locomoteurs, des modifications importantes de la formule sanguine (leucocytose, anémie), parfois le décès.

Les ruminants semblent assez bien protégés contre les trichothécènes grâce à des microorganismes du rumen qui sont capables de diminuer de façon notable la toxicité des trichothécènes à travers des réactions complexes.

Chez les volailles, les signes de l'intoxication aiguë sont dominés par des troubles nerveux (hyperpnée, léthargie, perte d'équilibre...) et digestifs (diarrhée, refus d'aliment...) et les signes de l'intoxication chronique par une altération de la croissance, de la production d'œufs parfois accompagnées de lésions cutanées.

La pathologie humaine la plus connue associée à la consommation d'aliments contaminés par les trichothécènes est l'aleucie toxique alimentaire rapportée depuis la fin du 19^e siècle en Russie. La « Moldy Corn Toxicosis » en Amérique du Nord et la « Red Mold Disease » ou « Akakabi byo disease » en Asie du Sud-Est provoquent les mêmes symptômes.

L'aleucie toxique aiguë alimentaire a été pour la première fois décrite en Russie suite à des épidémies en Sibérie en 1891, puis entre 1916 et 1947 dans la même région. La maladie a été attribuée à la consommation de céréales laissées sous la neige et contaminées par *Fusarium poae* et *Fusarium sporotrichioides*. *A posteriori*, l'hypothèse a été émise d'une intoxication par la toxine T-2 et le diacétoxyscirpénol produits par ces moisissures.

Les personnes consommant les grains contaminés présentaient des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées. La consommation prolongée (3-4 semaines) provoquait parmi d'autres symptômes une leucopénie, une granulocytopénie, une lymphocytose, une anémie et une thrombocytopénie. Dans la phase terminale, la personne intoxiquée présentait des hémorragies des muqueuses (dont intestinales), une angine pétéchiale, une laryngite gangréneuse, des troubles de la coagulation, une pancytopénie et des infections généralisées. De nos jours, les intoxications par les trichothécènes sont rarement observées. Les intoxications au déoxynivalénol ou à la toxine T-2 d'origine alimentaire ont été rapportées chez l'homme en Inde, en Chine ou dans les campagnes japonaises. Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées, des vertiges et des céphalées ont été observés lors de ces intoxications.

Lors d'études de toxicité chronique et de cancérogénicité, l'exposition orale à la toxine T-2 a induit chez la souris des lésions réversibles de l'œsophage telles que l'hypoplasie et l'hyperkératose, une augmentation du taux de l'incidence d'adénomes pulmonaires et hépatocellulaires (mâles), l'hyperplasie de l'épithélium de l'estomac. Cependant, ces données sont insuffisantes pour conclure quant au potentiel cancérogène de cette mycotoxine. L'exposition chronique des souris au déoxynivalénol n'a pas mis en évidence d'excès d'affections néoplasiques ou prénéoplasiques.

Les études visant à rechercher des effets génotoxiques des trichothécènes des groupes A et B présentent des résultats contradictoires et ne permettent pas de conclure quant à leur génotoxicité.

La modification du taux des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine...) et des troubles comportementaux ainsi que la diminution de l'activité motrice ont été observés chez des rats après l'administration de la toxine T-2.

La toxine T-2 et le déoxynivalénol peuvent provoquer un taux élevé de résorptions et de morts fœtales, ainsi que des malformations fœtales chez la souris. Chez le porc, la consommation d'un aliment contaminé par les toxines T-2 et HT-2 entraîne une atrophie utérine et ovarienne avec atrésie des follicules.

Les effets immunotoxiques des deux groupes s'expriment surtout par l'action sur des différentes lignées cellulaires immunitaires. La résistance aux infections serait altérée après une intoxication. Les trichothécènes ont des effets immunomodulateurs constants et très puissants dans les études *in vitro* et *in vivo* chez les animaux, variant de la suppression à la stimulation du système immunitaire.

Les atteintes hématotoxiques (leucopénie, anémie, hémorragies...) et myélotoxiques (hypoplasie résultant de la nécrose) ont été notées dans de nombreuses espèces animales après l'exposition aux trichothécènes des deux groupes, cependant ces troubles semblent avoir une amplitude plus faible pour les trichothécènes du groupe B. La toxine T-2 est le plus myélotoxique des trichothécènes.

Pour résumer, les principaux effets des trichothécènes du groupe A, hématotoxicité et immunotoxicité, se manifestent par une diminution du nombre de cellules sanguines circulantes, principalement des globules blancs et des plaquettes et un affaiblissement des défenses immunitaires à de très faibles niveaux de contamination. Les principaux effets des trichothécènes du groupe B se traduisent par une diminution de la consommation alimentaire et du gain de poids.

Trichothécènes macrocycliques

Pour les trichothécènes macrocycliques, une immunosuppression et des hémorragies sont les symptômes caractéristiques d'une intoxication quelle que soit l'espèce animale étudiée ou la voie d'exposition. Des effets embryotoxiques des toxines de *Stachybotrys chartarum* ont été notés chez la souris.

Les trichothécènes macrocycliques (saratrotoxines, isasaratrotoxines F, G, H, roridine E, verrucarine J) synthétisés par *Stachybotrys chartarum* sur les matériaux riches en cellulose (les ensilages, le foin, la paille...) sont responsables de stachybotrytoxicose observée essentiellement chez les chevaux qui sont les animaux les plus sensibles. Des cas ont également été rapportés chez les moutons, les porcs, les daims, les vaches et les chèvres.

En Ukraine dans les années 30, deux formes de maladie ont été décrites chez les chevaux. La forme typique associait des lésions inflammatoires (parfois de nécrose) de la bouche et de l'estomac, des conjonctivites et des rhinites suivies de différents stades de pancytopénie et de coagulopathie se traduisant par des hémorragies et des infections, souvent fatales. La forme atypique était caractérisée par des troubles nerveux, une perte de réflexes, une élévation de la température corporelle, une fonction cardiaque altérée, une hyperirritabilité, une cécité, une perte de coordination, des mouvements anormaux et des décès. L'autopsie des chevaux révélait des hémorragies et des lésions nécrotiques diffuses dans les différents tissus : tractus digestif, ganglions lymphatiques, cerveau... Des lésions pulmonaires étaient caractéristiques de congestion et d'œdème. La maladie a été associée à *Stachybotrys*, contaminant la nourriture (paille) pour les chevaux [33].

Dans les régions d'épidémies équines, les marchands de fourrage et autres personnes en contact étroit avec la paille moisie qui servait de nourriture aux chevaux malades (par exemple en utilisant la paille pour faire du feu ou un couchage) développaient des symptômes dermatologiques et respiratoires, similaires à ceux présentés par les chevaux et, parfois, également à ceux de l'aleucie toxique alimentaire. Des lésions cutanées apparaissaient sur la peau du scrotum, les régions internes des cuisses, les régions axillaires et, parfois, sur les mains. Les lésions variaient de l'hémorragie jusqu'aux croûtes avec des exsudats et une nécrose. Certaines personnes souffraient d'érosions des muqueuses orale et gingivale. L'apparition d'angine, de rhinite hémorragique, de toux, de maux de gorge, de fièvre, parfois d'une leucopénie transitoire ont également été décrites. Les recherches de la cause de la maladie ont permis de détecter la présence de *S. chartarum* sur la paille moisie. Appliqués sur des volontaires, les isolats de *S. chartarum* produisaient les mêmes symptômes. La localisation des lésions a suggéré que l'exposition a eu lieu par aérolisation de certaines substances inconnues. Finalement, seule l'identification de toxines de *Stachybotrys* a permis de comprendre le mécanisme de la maladie [34].

La paille est aussi responsable de la plupart des stachybotrytoxicoses animales actuelles qui s'observent chez les chevaux surtout en Europe de l'Est. La maladie est également présente en France, en particulier au sud de la Loire. L'intérêt pour *S. chartarum* et sa médiatisation, sur-

tout aux États-Unis, sont à attribuer à des publications concernant son association possible avec l'hémorragie pulmonaire chez le nourrisson [35]. Toutefois, les réévaluations détaillées de toutes les données des études originales par les autorités sanitaires des États-Unis représentées par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont conduit à la découverte de plusieurs erreurs méthodologiques dans les investigations initiales, ce qui a fait conclure que l'association causale entre l'hémorragie pulmonaire et l'exposition à *S. chartarum* n'avait pas été prouvée [36].

Il n'y a aucune donnée concernant le transfert des toxines de *Stachybotrys* dans les denrées alimentaires d'origine animale et de ce fait aucune donnée concernant l'exposition de l'homme par voie alimentaire.

Mécanismes d'action

En comparaison avec les autres mycotoxines, les trichothécènes sont parmi les plus actifs biologiquement. En contraste avec les aflatoxines, les trichothécènes n'ont pas besoin d'activation dans l'organisme pour provoquer des effets toxiques. Ils sont toxiques directement suite à la présence dans leur structure d'un groupement réactif électrophile 12,13-époxyde. La cytotoxicité des trichothécènes est liée surtout à l'inhibition très puissante de la synthèse des protéines. Ils interagissent avec les ribosomes et interfèrent dans les étapes de l'initiation, l'élongation et la terminaison de la synthèse des protéines en se liant à la peptidyl-transférase ribosomale. Les trichothécènes inhibent la synthèse d'ARN et d'ADN, le système mitochondrial de transport des électrons, le transport et les fonctions membranaires.

Les trichothécènes macrocycliques sont les plus cytotoxiques de la famille des trichothécènes. Ce sont des inhibiteurs puissants de la synthèse des protéines et des activateurs de différentes kinases via un mécanisme appelé « le stress ribotoxique ». Ils peuvent ainsi provoquer l'augmentation des concentrations de cytokines pro-inflammatoires ainsi que l'apoptose [37].

Biomarqueurs

Seulement quelques biomarqueurs d'exposition aux trichothécènes ont été explorés mais, dans la plupart des cas, ils nécessitent encore d'être validés. Une corrélation positive a été montrée entre la concentration urinaire de déoxynivalénol et la consommation de céréales.

Plusieurs études ont été consacrées à l'utilisation des biomarqueurs des trichothécènes macrocycliques chez les personnes exposées à ces mycotoxines dans l'air intérieur de bâtiments humides envahis par les moisissures. La présence de ces toxines ou la présence des anticorps contre ces toxines dans le sérum a pu être montrée.

ZÉARALÉNONE [1, 4, 20, 22]

La zéaralénone est une mycotoxine produite par de nombreuses espèces de *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. equiseti*, *F. crookwellense*) qui se développent sur les céréales au champ (maïs, orge, blé, riz, avoine...) lorsque les conditions climatiques sont mauvaises (intempéries) dans les régions tempérées d'Europe, d'Amérique, d'Asie mais également au cours du stockage (maïs) et du maltage (orge). Dans des conditions d'humidité très élevée, *Aspergillus ochraceus*, *A. parasiticus* et *A. versicolor* peuvent également produire cette toxine dans les grains de blé.

Les semoules et farines de maïs sont les aliments les plus fréquemment contaminés.

Les α et β zéaralénols, métabolites naturels, sont des produits du métabolisme animal ou humain. Ils peuvent être également détectés dans les céréales contaminées.

Les animaux d'élevage peuvent être exposés à la zéaralénone contaminant les céréales et coproduits céréaliers.

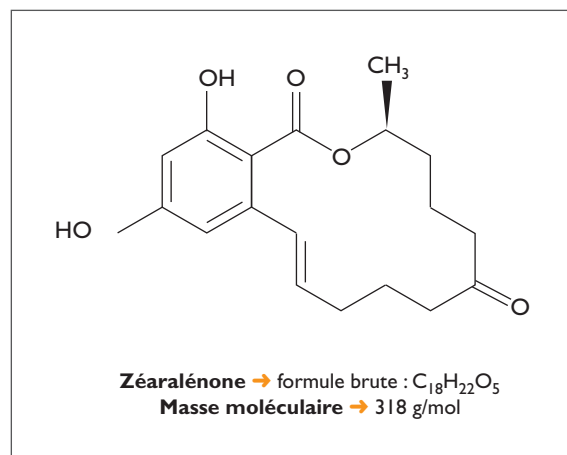
La zéaralénone et ses métabolites peuvent être retrouvés dans les produits d'origine animale : viande, lait, fromage.

La zéaralénone a été identifiée comme une lactone de l'acide résorcylique (figure 6).

La molécule est très faiblement soluble dans l'eau et l'hexane ; sa solubilité augmente avec la polarité des solvants.

La zéaralénone est absorbée rapidement après administration orale et peut être métabolisée dans les différents tissus et particulièrement dans le foie en α et β zéaralénol et en α et β zéaralanol, lesquels peuvent subir une glucuroconjugaison. Il existe une forte disparité du devenir de la zéaralénone entre les espèces. Chez l'homme, comme chez le porc, la zéaralénone est excrétée sous forme du composé parental glucuroconjugué et d' α zéaralénol. Dans le sang, la zéaralénone

Fig. 6 : Structure de la zéaralénone.



se lie aux globulines spécifiques des hormones sexuelles humaines.

L'effet toxique le plus préoccupant de la zéaralénone est son caractère de perturbateur endocrinien à activité œstrogénique.

La zéaralénone présente une faible toxicité aiguë après administration orale mais aussi intrapéritonéale chez la souris, le rat et le cobaye. La DL50 est supérieure à 2000 mg.kg⁻¹ p.c. chez la souris par voie orale.

En revanche, plusieurs études de toxicité chronique ont permis de confirmer les effets œstrogéniques de la zéaralénone. Les effets œstrogéniques dose-dépendants tels qu'une fibrose de l'utérus ou l'apparition de canaux kystiques dans les glandes mammaires ont été observés chez les souris femelles. Une inflammation de la prostate, une atrophie testiculaire et la présence de canaux kystiques dans les glandes mammaires ont été notées chez les rats mâles.

Les études de génotoxicité *in vitro* donnent des résultats contradictoires. *In vivo*, l'augmentation du pourcentage des aberrations chromosomiques et la formation d'adduits dans les reins, le foie, les ovaires ont été observées chez les souris exposées.

La zéaralénone n'est pas considérée comme étant cancérigène suite aux études d'administration à long terme chez le rat et la souris.

Les effets immunosuppresseurs de la zéaralénone sont peu documentés.

La zéaralénone induit des altérations au niveau du système reproducteur des animaux de laboratoire et des animaux domestiques. Une diminution de la fertilité, une augmentation des résorptions fœtales, des changements de poids des glandes surrénales, de l'hypophyse et de la thyroïde ainsi que des changements des taux sériques de progestérone et d'œstradiol ont été observés. Aucun effet tératogène n'a été rapporté. Les porcs semblent plus sensibles aux effets reprotoxiques de la zéaralénone que les rongeurs.

L'association entre la consommation de maïs moisi et l'hyperœstrogénisme chez le porc est connue depuis les années 20. Le porc, et plus particulièrement les jeunes femelles, sont très sensibles à la zéaralénone. Des concentrations faibles (1 ppm) de cette mycotoxine dans l'alimentation peuvent provoquer les symptômes de l'hyperœstrogénisme. La zéaralénone peut être à l'origine d'infertilité, d'œdème vulvaire, de prolapsus vaginal, d'hypertrophie mammaire, d'atrophie des ovaires chez les femelles et de féminisation chez les mâles (atrophie des testicules, développement des glandes mammaires...). La croissance et le développement des fœtus peuvent être affectés chez les porcins. Chez cette espèce, la zéaralénone est métabolisée en α -zéaralénone, dont l'activité œstrogénique est supérieure à celle du produit parental.

L'effet chez l'homme n'est pas avéré. Toutefois, selon certaines hypothèses, la zéaralénone pourrait être impliquée dans la progression du nombre de tumeurs

du sein et de tumeurs des organes reproducteurs chez la femme.

L'incidence élevée de puberté précoce chez les filles à Puerto Rico entre 1978 et 1981 a été suspectée d'être provoquée par l'alimentation riche en zéaralénone et en substances apparentées, mais cette hypothèse n'a pas été prouvée.

La zéaralénone ressemble par sa structure au 17- β -œstradiol, l'hormone produite par les ovaires chez la femme. Cette ressemblance permet à cette molécule de se lier aux récepteurs œstrogéniques des cellules chez les mammifères. La zéaralénone ainsi que certains de ses métabolites se lient de façon compétitive aux récepteurs œstrogéniques influençant ainsi la transcription œstrogène-dépendante dans le noyau. Cette liaison à des récepteurs spécifiques a été démontrée dans l'utérus, les glandes mammaires, le foie, l'hypothalamus dans différentes espèces.

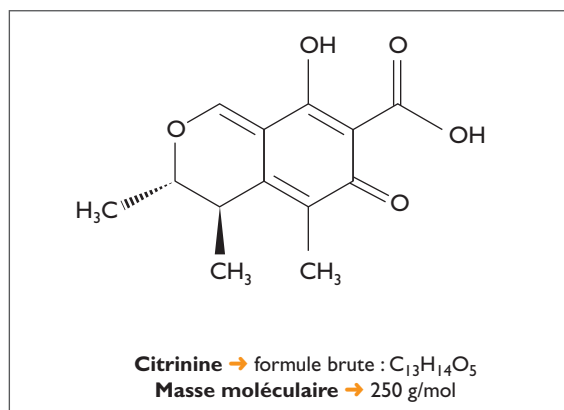
Les connaissances toxicologiques des effets d'une association de différentes toxines fusariennes, notamment de la zéaralénone avec des trichothécènes et des fumonisines sont très insuffisantes.

CITRININE [1, 4, 22]

Fréquent contaminant des céréales (orge, avoine, seigle, blé), simultanément avec l'OTA, lors de leur stockage, la citrinine est produite majoritairement par une douzaine d'espèces des genres *Penicillium* (*P. citrinum*, *P. camemberti*, *P. verrucosum*) et *Aspergillus* (*A. terreus*, *A. niveus*, *A. carneus*). La citrinine peut aussi contaminer le maïs, le riz, les arachides, les graines de tournesol, les fruits secs, le jus de pomme, les produits secs de salaisonnerie et les fromages.

La citrinine est un benzopyrane phénolique acide (figure 7). Cette mycotoxine est relativement insoluble dans l'eau mais elle est totalement soluble dans la plupart des solvants organiques tels que le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile.

Fig. 7 : Structure de la citrinine.



La citrinine est néphrotoxique chez toutes les espèces animales étudiées mais sa toxicité varie en fonction de l'espèce testée. La DL50 par voie orale est de 50 mg.kg⁻¹ p.c. chez le rat et de 134 mg.kg⁻¹ p.c. chez le lapin. Une augmentation du volume des reins et une nécrose tubulaire sont observées chez les animaux décédés.

Lors d'une exposition à des taux élevés, des lésions hépatiques sous forme d'infiltration lipidique ont été rapportées.

La citrinine peut induire des cassures simple-brin de l'ADN *in vitro* et des aberrations chromosomiques *in vivo*.

Cette mycotoxine est responsable des effets embryotoxiques et tératogènes dans les études chez le poulet.

Les effets immunosuppresseurs de la citrinine ont été montrés dans des études *in vitro*.

L'administration simultanée de la citrinine et de l'OTA augmente l'incidence des tumeurs rénales de manière significative chez la souris.

Aucune indication n'est disponible en ce qui concerne les effets de la citrinine chez l'homme. Toutefois, un accroissement potentiel du risque de développement de cancer est redouté chez les individus qui ingèrent de la nourriture contaminée simultanément par ces deux mycotoxines.

PATULINE [1, 4, 18, 22]

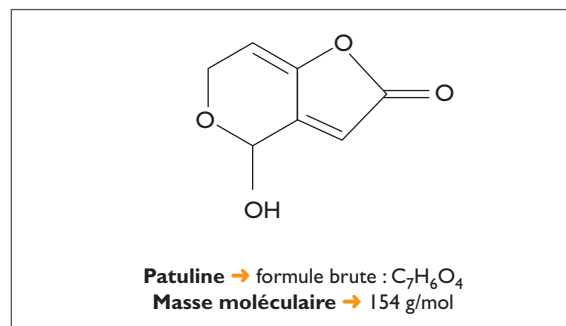
La patuline est produite par plusieurs moisissures appartenant aux genres *Penicillium* (*P. patulum*, *P. expansum*, *P. vulpinum*, *P. paneum*, *P. carneum*), *Aspergillus* (*A. clavatus*, *A. giganteus*, *A. terreus*). L'espèce *Penicillium expansum* est un contaminant naturel des fruits, notamment un contaminant très fréquent des pommes abîmées et stockées. Le jus de pomme et le cidre sont les principaux vecteurs de la patuline. La production de patuline est favorisée par une blessure des fruits suite à des chocs ou à des insectes. La patuline a également été détectée dans des bananes, pêches, abricots, jus de raisins et vin, mais en général le taux de patuline demeure bien plus faible que dans les produits issus des pommes. L'ensilage de maïs et l'ensilage de l'herbe représentent les deux principales sources de patuline en élevage. D'autres substrats naturels permettent la toxicogénèse, il s'agit des céréales (blé, riz), des pulpes de betterave et de la paille.

La patuline est une lactone hétérocyclique insaturée (figure 8). Elle est soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques.

La patuline a des propriétés mutagènes, tératogènes, neurotoxiques, immunotoxiques et cytotoxiques.

Lors des études de toxicité aiguë, chez toutes les espèces, les signes toxiques correspondent à une neurotoxicité (agitation, convulsions) associée à une congestion pulmonaire avec ulcérations et inflammation intestinales. La DL50 chez la souris se situe entre 17 et 48 mg.kg⁻¹ p.c.

Fig. 8 : Structure de la patuline.



La patuline est connue des vétérinaires en raison de sa neurotoxicité chez l'animal. Les ruminants ayant consommé des denrées alimentaires contaminées peuvent souffrir d'agitation, de convulsions, d'hyperesthésie, d'incoordination et de paraplégie.

Les études de toxicité subaiguë mettent en évidence une perte pondérale, des altérations gastriques et intestinales, une perturbation de la fonction rénale et une neurotoxicité.

Des perturbations des hormones stéroïdiennes corrélées à des atteintes testiculaires et thyroïdiennes ont été mises en évidence chez le rat.

Les études concernant la toxicité chronique de la patuline, peu nombreuses, ont surtout démontré à doses moyennes des désordres intestinaux et des perturbations de la fonction rénale. Ces mêmes études n'ont jamais révélé un pouvoir cancérogène *in vivo* chez l'animal.

La patuline est reconnue clastogène. *In vitro*, elle induit des micronoyaux, des aberrations chromosomiques et des échanges des chromatides sœurs.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence les divers effets immunotoxiques de la patuline. L'exposition de macrophages alvéolaires de rat à la patuline provoque la diminution de la quantité de l'ATP, l'inhibition de la synthèse des protéines et de l'ARN et l'inhibition de la phagocytose.

À l'échelle moléculaire, la patuline altère la perméabilité ionique et/ou la communication intracellulaire, engendrant un stress oxydatif et la mort cellulaire.

TOXINES DE CLAVICEPS [1, 4, 22]

Substances et moisissures

Les champignons du genre *Claviceps* peuvent contaminer les céréales et les graminées fourragères dans tous les pays du monde. L'ergot est le nom des sclérotés des champignons du genre *Claviceps*. Suite à l'infestation, lorsque les grains (orge, blé, seigle) mûrissent, les filaments de *Claviceps* s'agglomèrent en un

tissu dense : le sclérote. Celui-ci est recouvert d'une écorce violacée visible à l'œil nu et remplace les grains. Les sclérotés des espèces de moisissures du genre *Claviceps* (*C. purpurea*, *C. paspali*, *C. africana*, *C. fusiformis*) produisent environ 40 alcaloïdes. Ils peuvent être divisés en ergopeptides qui sont dérivés de l'acide lysergique (ergotamine et ergocristine), les dérivés de l'acide isolysergique (ergotaminine) et les dérivés du diméthylergoline (clavines, par exemple l'agroclavine).

Dans les régions tempérées, comme la France, c'est l'espèce *Claviceps purpurea* qui est le plus souvent rencontrée et qui contamine principalement le seigle mais aussi le blé, l'orge et l'avoine ainsi que des espèces de graminées fourragères.

La formation de l'ergot est favorisée par des températures voisines de 20 °C et par une humidité relative de 100 %.

C. purpurea synthétise majoritairement des ergopeptides. *C. africana* produit essentiellement des alcaloïdes de la classe des clavines et de la dihydroergosine (un ergopeptide). *C. paspali* synthétise des clavines mais aussi des toxines trémorgènes (cf. page 320) de la classe des indoles diterpénoïdes (paspalinine, paspalitrèmes A et B). *C. fusiformis* est également connue pour sa production de clavines.

D'autres espèces de moisissures, par exemple l'espèce *Aspergillus fumigatus*, sont également capables de produire des alcaloïdes de l'ergot (fumigaclavines A, B, C et festuclavine...) [38, 39].

L'ergoline, molécule tétracyclique illustrée en **figure 9**, constitue la structure de base de la plupart des alcaloïdes naturels de l'ergot.

La quantité d'alcaloïdes contenue dans un sclérote varie de 0,01 à 0,5 %.

Propriétés toxicologiques et effets sur la santé

Les multiples effets des alcaloïdes de l'ergot sur le système nerveux, circulatoire, reproducteur, immunitaire se manifestent par une pression artérielle basse ou élevée, des contractions musculaires, une fertilité

réduite, des perturbations du cycle veille-sommeil, des réponses immunitaires affaiblies et, à doses élevées, des hallucinations et une gangrène des extrémités.

L'ergotisme est une maladie liée à la consommation de farines préparées avec des grains ergotés. Elle atteint les animaux et l'homme.

Deux formes d'intoxications peuvent être observées après la consommation d'aliments contaminés par l'ergot de *C. purpurea* : la forme convulsive et la forme gangreneuse. La forme convulsive, observée le plus souvent lors d'intoxications aiguës, est caractérisée par une hyperexcitabilité, des titubations, des spasmes, des paralysies, des convulsions, parfois la mort. Des hallucinations ont également été décrites. La forme gangreneuse apparaît d'abord aux extrémités du corps. Elle s'observe surtout lors d'une exposition chronique.

De nombreuses épidémies d'ergotisme liées à l'ingestion d'aliments contaminés ont eu lieu dans le passé. De nos jours, les toxines de *C. purpurea* ne semblent plus constituer un risque sanitaire majeur pour la santé de l'homme étant donné que la problématique est bien connue et que la contamination au champ est bien visible. Les derniers cas d'ergotisme rapportés chez l'homme datent des années 70 et ont eu lieu en Éthiopie et en Inde. Toutefois, chez des animaux, les épisodes d'ergotisme, aussi bien convulsif que gangreneux (nécrose des extrémités des pattes, oreilles, queue...), et l'agalactie peuvent toujours être observés suite à la consommation d'aliments contaminés au pâturage ou de céréales non contrôlées.

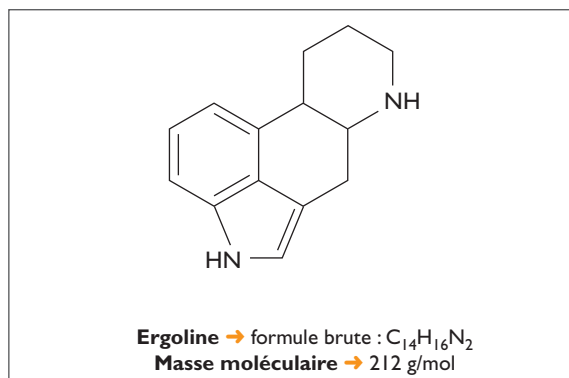
En Europe, les toxines de *C. purpurea* en alimentation humaine et animale sont indirectement réglementées par une limitation de la proportion pondérale en ergot dans les céréales.

Les alcaloïdes de l'ergot et leurs dérivés sont largement utilisés en médecine pour le traitement de la migraine, l'inhibition de la sécrétion de la prolactine, l'accélération des contractions utérines, le traitement de la maladie de Parkinson...

Mécanismes d'action

Les effets toxiques des alcaloïdes de l'ergot sont à attribuer surtout à la capacité des différents alcaloïdes d'agir comme les agonistes partiels ou les antagonistes des divers récepteurs de sérotonine, de dopamine et des α et β -adrénorécepteurs. Les alcaloïdes de *C. purpurea* tels que l'ergotamine ou l'ergométrine, provoquent la stimulation des muscles lisses en inhibant les récepteurs α et β adrénergiques. Cela entraîne une vasoconstriction des tissus périphériques d'où une gangrène fréquente des extrémités. Les ergopeptides (ergotamine, ergocristine) agissent également comme des agonistes de la dopamine et induisent une diminution de la prolactine sérique.

Fig. 9 : Structure de l'ergoline.



MYCOTOXINES TRÉMORGÈNES [4, 22, 40]

De nombreuses mycotoxines (aflatrème, fumitrémorgènes A et B, janthitrèmes, paxilline, pénitrèmes A et E, roquefortine, territrèmes, tryptoquivalline, verruculogène, verrucosidine) produites par différentes espèces d'*Aspergillus* (*A. terreus*, *A. clavatus*, *A. fumigatus*...) et *Penicillium* (*P. cyclopium*, *P. verrucosum*, *P. crustosum*...) possèdent des propriétés trémorgènes, c'est-à-dire qu'elles sont capables de provoquer des symptômes neurologiques qui vont des tremblements à des crises de type épileptique pouvant conduire à la mort.

Les mycotoxines trémorgènes ont été isolées sur du maïs, des ensilages et différents fourrages. Elles ont été également retrouvées dans la bière, le fromage frais, les noix, mais également sur de la viande fermentée.

Le verruculogène (figure 10) est la plus toxique et la plus étudiée de ce groupe de mycotoxines.

Les mycotoxines trémorgènes sont neurotoxiques.

Les études de toxicité aiguë et subaiguë ont rapporté des tremblements, une ataxie, une rigidité musculaire et des épisodes convulsifs.

In vitro, la fumitrémorgène B, la paxilline, le verruculogène, la verrucosidine se sont avérés génotoxiques, mais pas le pénitrème A.

De nombreuses intoxications mettant en évidence les effets trémorgéniques ont été souvent observées chez des animaux d'élevage ou domestiques (chiens) avec des tremblements, des crises d'épilepsie et parfois la mort. Les toxines les plus souvent incriminées dans ces intoxications sont le pénitrème A (figure 11) et la roquefortine (figure 12).

Chez l'homme, certaines manifestations neurologiques ont été parfois attribuées à la consommation d'aliments contaminés par des mycotoxines trémorgènes sans que l'on ait toujours pu identifier les mycotoxines responsables.

Fig. 10 : Structure du verruculogène.

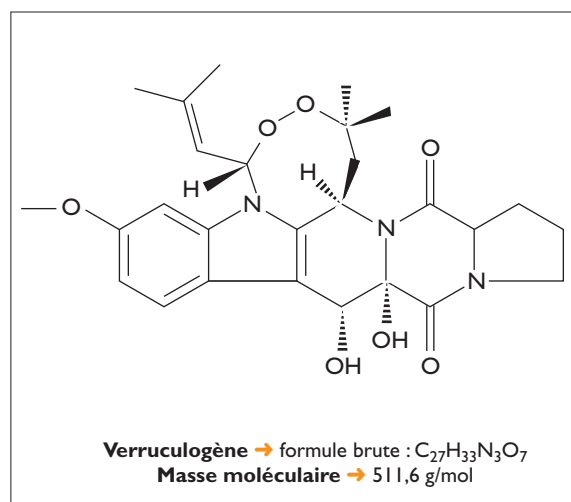


Fig. 11 : Structure du pénitrème A.

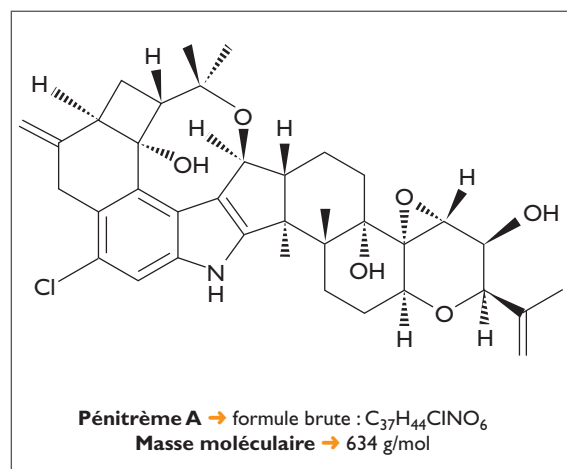
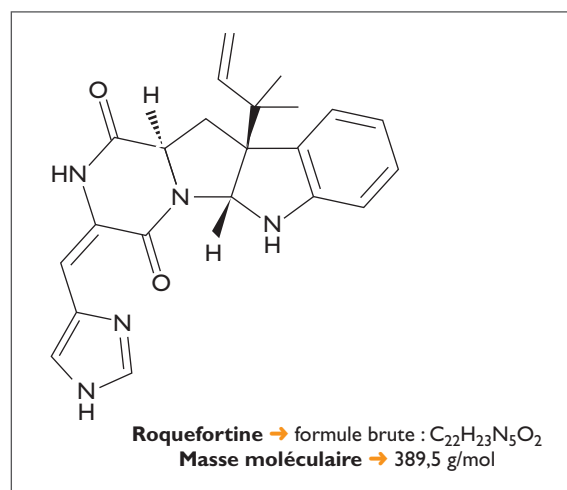


Fig. 12 : Structure de la roquefortine.

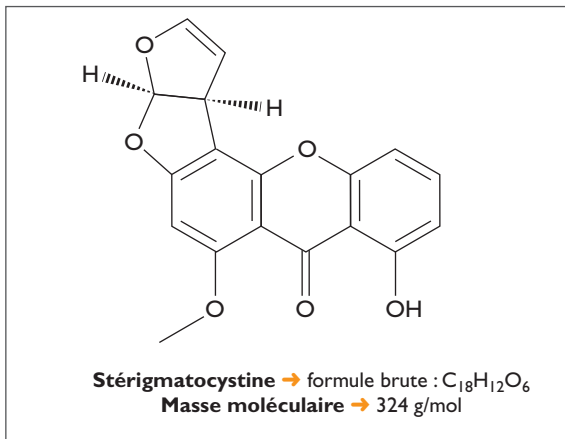


Le mécanisme d'action de telles mycotoxines est encore mal compris. Des études *in vitro* ont montré que le verruculogène et le pénitrème A augmentent la libération spontanée de glutamate et aspartate endogènes, deux neurotransmetteurs excitateurs et diminuent la libération de l'acide γ -aminobutyrique, un inhibiteur des décharges neuronales. L'aflatrème modulerait également la libération des neurotransmetteurs mais serait aussi capable d'induire une dégénérescence du processus neuronal au niveau des systèmes des neurotransmetteurs de l'hippocampe.

STÉRIGMATOCYSTINE [1, 3]

La stérigmatocystine (figure 13) est une mycotoxine apparentée aux aflatoxines. C'est un métabolite apparaissant tardivement dans la voie de la synthèse des aflatoxines mais elle peut également être le produit final de

Fig. 13 : Structure de la stérigmatocystine.



la biosynthèse chez certaines espèces de moisissures comme *Aspergillus versicolor* et *Aspergillus nidulans*.

Cette mycotoxine peut être retrouvée dans les céréales (maïs, riz, orge), les grains de café et le fromage.

La stérigmatocystine a pu être détectée dans les papiers peints naturellement infestés par *A. versicolor* après des dégâts des eaux [41] et dans la poussière d'un tapis qui se trouvait dans un environnement intérieur humide [42].

La stérigmatocystine est cytotoxique et a des propriétés hépatotoxiques, mutagènes et cancérigènes (mais moins marquées que les aflatoxines). *In vitro*, elle est un inhibiteur très puissant des mouvements des cils des cellules trachéales de poulet. D'après les données obtenues sur des cultures cellulaires d'origine humaine, elle serait beaucoup plus toxique pour les pneumocystes que pour les cellules épithéliales [43].

La stérigmatocystine induit des carcinomes hépatiques chez le rat et des tumeurs du poumon chez la sou-

ris. L'apparition de carcinomes hépatocellulaires chez le singe a également été rapportée. C'est une des rares mycotoxines rencontrées dans l'air intérieur connues pour ses effets cancérigènes avérés chez les primates.

Les données concernant sa cancérigénicité chez l'homme ne sont pas concluantes.

La stérigmatocystine a été classée dans le groupe 2B du CIRC en 1987.

L'acquisition de propriétés cancérigènes passe par la transformation de la stérigmatocystine dans le foie par le système des cytochromes P450 en un analogue de 8,9-époxyde qui réagit préférentiellement avec la guanine, comme l'époxyde issu de la transformation des aflatoxines.

Conclusion

Ce premier article fait la synthèse des connaissances sur l'origine et les propriétés toxiques des principales mycotoxines, notamment lorsqu'elles sont absorbées par voie digestive. Ces propriétés toxiques ont conduit à la mise en place d'un contrôle de la teneur en mycotoxines de certaines denrées alimentaires destinées à l'alimentation de l'homme et des animaux.

Les atmosphères de travail sont parfois contaminées par des moisissures et/ou des mycotoxines. Un second article fera le point sur les expositions et les risques en milieu professionnel.

Les auteurs remercient M. Castegnaro pour sa relecture attentive et la qualité de ses remarques.

Points à retenir

Les mycotoxines sont des substances toxiques sécrétées par des moisissures.

Une même espèce de moisissures peut sécréter différentes mycotoxines et, inversement, la même mycotoxine peut être sécrétée par des espèces de moisissures différentes.

Les mycotoxines les plus importantes sont les aflatoxines, l'ochratoxine A, les trichothécènes, les fumonisines, la zéaralénone et la patuline.

Ces toxines sont des contaminants naturels de nombreuses denrées d'origine végétale, notamment les céréales.

Elles sont connues surtout en raison des intoxications qu'elles provoquent chez les animaux et l'homme en cas de consommation d'aliments contaminés.

La palette des effets néfastes des mycotoxines est très étendue : des effets cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, immunomodulateurs, œstrogéniques, nécrasants, neurotoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques, hématotoxiques ont été rapportés.

Bibliographie

- [1] **PROHL-LESZKOWICZ A. (coordinatrice)** – Les mycotoxines dans l'alimentation : évaluation et gestion du risque. Rapport du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section de l'alimentation et de la nutrition). Paris : Technique et documentation ; 1999 : 478 p.
- [2] **BHATNAGAR D, YU J, EHRlich KC** – Toxins of filamentous fungi. *Chem Immunol*. 2002 ; 81 : 167-206.
- [3] **BENNETT JW, KLICH M** – Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2003 ; 16 (3) : 497-516.
- [4] Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. Rapport synthétique. Maisons-Alfort : AFSSA ; 2006 : 80 p.
- [5] **TUOMI T, REJULA K, JOHNSON T, HEMMINKI K ET AL.** – Mycotoxins in crude building materials from water-damaged buildings. *Appl Environ Microbiol*. 2000 ; 66 (5) : 1899-04.
- [6] Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series n° 884. WHO, 1999 (whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_884.pdf).
- [7] Opinion on Aflatoxins, Ochratoxin A and Patulin. Expressed on 23 September 1994. In: Reports of the Scientific Committee for Food (Thirty-fifth series). European Commission, 1996 (ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_35.pdf).
- [8] Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to ochratoxin A in food (question N° EFSA-Q-2005-154). Adopted on 4 April 2006. EFSA. *J*. 2006 ; 365 : 1-2.
- [9] Evaluation of certain mycotoxins in food. Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series n° 906. WHO, 2002 (whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_906.pdf).
- [10] Updated opinion of the Scientific Committee on Food on Fumonisin B1, B2, B3. (expressed on 4 April 2003). European Commission, 2003 (ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out185_en.pdf).
- [11] Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series n° 859. WHO, 1995 (whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_859.pdf).
- [12] Minute statement on Patulin. Expressed by the Scientific Committee on Food during the plenary meeting on 8 march 2000. European Commission, 2000 (ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out55_en.pdf).
- [13] Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series n° 896. WHO, 2000 (whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_896.pdf).
- [14] Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 21 : Zearalenone (ZEA), 22 June 2000. European Commission, 2000 (ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out65_en.pdf).
- [15] Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol (adopted on 26 February 2002). European Commission, 2002 (ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out123_en.pdf).
- [16] Règlement (CE) n° 1881/2006 de la Commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires. *J Off Union Eur*. 2006 ; L364, 20 décembre 2006 : 5-23.
- [17] Règlement (CE) n° 1126/2007 de la Commission du 28 septembre 2007 modifiant le règlement (CE) n° 1881/2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires en ce qui concerne les toxines du Fusarium dans le maïs et les produits à base de maïs. *J Off Union Eur*. ; 2007 ; L255, 29 septembre 2007 : 14-17.
- [18] Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 35. WHO, 1996 (www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je16.htm).
- [19] Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 40. WHO, 1998 (www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v40je16.htm).
- [20] Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 44. WHO, 2000 (www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44je14.htm).
- [21] Safety evaluation of certain mycotoxins in food. WHO Food Additives Series 47. WHO, 2001 (www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je01.htm).
- [22] Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. Rapport final. Maisons-Alfort : AFSSA ; 2009 : 308 p.
- [23] **GARON D, RICHARD E, SAGE L, BOUCHARTE V ET AL.** – Mycoflora and multimycotoxin detection in corn silage: experimental study. *J Agric Food Chem*. 2006 ; 54 (9) : 3479-84.
- [24] **CZEGLÉDI L, GUTZWILLER A** – Mycotoxines dans les céréales et les aliments pour animaux en Suisse : revue de littérature. *Rev Suisse Agric*. 2006 ; 38 (6) : 329-34.
- [25] Outbreak of aflatoxin poisoning - eastern and central provinces, Kenya, January-July 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 ; 53 (34) : 790-93.
- [26] **PROHL-LESZKOWICZ A** – Mycotoxines : facteur de risque de cancers. *J Afr Cancer*. 2009 ; 1 (1) : 42-55.
- [27] **QIAN GS, ROSS RK, YU MC, YUAN JM ET AL.** – A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 ; 3 (1) : 3-10.
- [28] **PITT JI, BASILICO JC, ABARCA ML, LOPEZ C** – Mycotoxins and toxigenic fungi. *Med Mycol*. 2000 ; 38 (Suppl 1) : 41-46.
- [29] Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 82. Lyon : IARC ; 2002 : 590 p.
- [30] **PROHL-LESZKOWICZ A, MANDERVILLE RA** – Ochratoxin A : an overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol Nutr Food Res*. 2007 ; 51 (1) : 61-99.
Erratum in: *Mol Nutr Food Res*. 2007 ; 51 (9) : 1192.

Comment in: *Mol Nutr Food Res.* 2007 ; 51 (9) : 1189 ; author reply 1190-91.

[31] CREPPY EE, CASTEGNARO M, GROSSE Y, MÉRIALUX J ET AL. – Etude de l'ochratoxicose humaine dans trois régions de France : Alsace, Aquitaine, et Rhône-Alpes. In : CREPPY EE, CASTEGNARO M, DIRHEIMER G (Eds) – Ochratoxicose humaine et ses pathologies. Colloques INSERM volume 123. Paris : INSERM ; 1993 : 147-58, 246 p.

[32] STOCKMANN-JUVALA H, SAVOLAINEN K – A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B1. *Hum Exp Toxicol.* 2008 ; 27 (11) : 799-809.

[33] FORGACS J, CARLL WT – Mycotoxicoses. *Adv Vet Sci.* 1962 ; 7 : 273-93.

[34] DROBOTKO VG – Stachybotryotoxicosis, a new disease of horses and humans. *Am Rev Soviet Med.* 1945 ; 2 (3) : 238-42.

[35] Acute pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants-

Cleveland, January 1993-November 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994 ; 43 (48) : 881-83.

[36] Update : pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants – Cleveland, Ohio, 1993-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000 ; 49 (9) : 180-84.

Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000 ; 49 (10) : 213.

[37] PESTKA JJ, YIKE I, DEARBORN DG, WARD MD ET AL. – Stachybotrys chartarum, trichothecene mycotoxins, and damp building-related illness : new insights into a public health enigma. *Toxicol Sci.* 2008 ; 104 (1) : 4-26.

[38] PANACCIONE DG, COYLE CM – Abundant respirable ergot alkaloids from the common airborne fungus *Aspergillus fumigatus*. *Appl Environ Microbiol.* 2005 ; 71 (6) : 3106-11.

[39] PANACCIONE DG – Origins and significance of ergot alkaloid diversity in fungi.

FEMS Microbiol Lett. 2005 ; 251 (1) : 9-17.

[40] MOREAU C. – Les mycotoxines à effets trémorgéniques. *Cryptogram. Mycol.* 1990, 11 (2) : 89-110.

[41] NIELSEN KF, GRAVESEN S, NIELSEN PA, ANDERSEN B ET AL. – Production of mycotoxins on artificially and naturally infested building materials. *Mycopathologia.* 1999 ; 145 (1) : 43-56.

[42] ENGELHART S, LOOCK A, SKUTLAREK D, SAGUNSKI H ET AL. – Occurrence of toxigenic *Aspergillus versicolor* isolates and sterigmatocystin in carpet dust from damp indoor environments. *Appl Environ Microbiol.* 2002 ; 68 (8) : 3886-90.

[43] BÜNGER J, WESTPHAL G, MÖNNICH A, HINNENDAHL B ET AL. – Cytotoxicity of occupationally and environmentally relevant mycotoxins. *Toxicology.* 2004 ; 202 (3) : 199-211.