

Mycotoxines : Effets Sur La Santé Humaine

Lucienne EDAH¹, Christelle EZIN¹, Akim BELCO LATIFOU^{*1,2}, Christiane ADDA¹, Cica VISSIENON¹, Zachari VISSIENON¹ et Virgile AHYI¹

¹Laboratoire Régional de Sûreté Sanitaire des Aliments, Université Inter régionale IRGIB Africa, 07 02 BP 231 Cotonou, Bénin.

²Laboratoire Central de Contrôle de la Sécurité Sanitaire des Aliments, 01 BP 6874 Cotonou, Bénin



Résumé – 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 hommes 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 sur la santé humaine seront abordés.

Keywords – Mycotoxines, Santé Humaine, champignons.

INTRODUCTION

Les mycotoxines sont des substances chimiques toxiques, issues du métabolisme secondaire de certaines moisissures qui se développent sur une large variété de denrées alimentaires, et en particulier les céréales (Castegnaro et Pfohl-Leskowicz, 2002). Ces métabolismes secondaires exercent des effets toxiques sur les animaux et les humains. L'effet toxique des mycotoxines sur la santé animale et humaine est appelé mycotoxicose, dont la gravité dépend de la toxicité de la mycotoxine, de l'étendue de l'exposition, de l'âge et de l'état nutritionnel de l'individu et des effets synergiques éventuels d'autres produits chimiques auxquels l'individu est exposé (Peraica et al., 1999).

Des épidémies naturelles de mycotoxicoses se produisent dans le monde entier, des tropiques humides à la Sibérie. Bien que le climat d'un pays donné puisse ne pas favoriser l'élaboration d'une mycotoxine spécifique, telle que l'aflatoxine, le problème peut être importé d'un autre pays sous forme de produits agricoles, tels que les arachides ou le maïs (Marasas et al., 2008).

Les mycotoxines ont des effets aigus et chroniques sur les animaux et les humains. Les poussées aiguës de mycotoxicoses ne sont que la partie émergée de l'iceberg, alors que les effets chroniques, tels que le retard de croissance, la suppression immunitaire et le cancer, sont beaucoup plus importants, même s'ils ne sont pas aussi évidents (Leslie et al. 2008). Un problème ne peut être contrôlé avant d'être reconnu, et il est urgent que les gouvernements des pays développés et en développement acceptent que les mycotoxines représentent un grave danger pour la santé en plus de servir de barrière commerciale avec des impacts économiques importants. Les mycotoxines sont un problème mondial qui nécessite une solution globale pour prévenir ou réduire le développement des champignons mycotoxigènes, leurs insectes vecteurs et la contamination des cultures agricoles par les mycotoxines qui en résulte dans les champs et lors du stockage (Marasas et al., 2008). L'étendue du problème des mycotoxines, en

particulier en ce qui concerne les mycotoxines cancérigènes d'origine alimentaire, l'aflatoxine et la fumonisine, l'évaluation des risques et les solutions possibles sont abordées dans ce revue.

Historiquement, l'ergotisme, dû à *Claviceps purpurea*, est une des plus anciennes mycotoxicoses connues, puisqu'elle a notamment sévi entre les VIII^{ème} et XVI^{ème} siècles. Cependant, l'étude de ces mycotoxines n'a débuté que dans les années 1960 avec la découverte des aflatoxines produites par *Aspergillus flavus*, responsable de la mort de près de 100 000 dindes près de Londres (Bennett et Klich, 2003 ; Parent-Massin et al., 2013).

Les structures chimiques des mycotoxines varient considérablement, mais ce sont tous des composés organiques de masse moléculaire relativement faible non volatils aux températures ambiantes. Ces petites molécules sont peu solubles dans l'eau, difficilement métabolisées par les organismes vivants. Elles sont très stables à l'acidité et à la chaleur (Harris et Staples, 1992). Cette stabilité rend leur élimination difficile et, par conséquent, la décontamination des denrées alimentaires très problématique. Ces toxines représentent un danger pour la santé publique, soit directement lorsqu'elles sont présentes dans l'alimentation humaine, soit de manière indirecte lorsqu'elles contaminent la chaîne alimentaire via l'alimentation du bétail (Sinha et Bhatnagar, 1998; Dragacci, 2002). Selon la Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO), plus de 25 % des récoltes mondiales sont contaminées par des mycotoxines. Dans les pays industrialisés, des normes strictes sur les produits importés ont été adoptées (Blanc, 2003). En raison de ces mesures, les produits plus contaminés risquent d'être orientés vers les marchés où la législation est moins contraignante (Bhat et Vasanthi, 1999).

Les conditions climatiques en Afrique subsaharienne sont favorables à la croissance des moisissures. L'augmentation des transports internationaux de denrées alimentaires et l'intensification des méthodes culturales induisent un risque accru de contaminations croisées par les mycotoxines (Bennett et Klich, 2003). Les nouveaux produits incorporés dans l'alimentation animale, la constitution de stocks et les modifications des pratiques de rationnement du bétail accroissent le risque de contamination du bétail et du passage des mycotoxines dans la chaîne alimentaire humaine (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2000; Food and Agricultural Organisation of the United Nations, 2000).

Les mycotoxines produisent divers effets néfastes sur la santé. En cas de forte contamination, elles peuvent donner lieu à une symptomatologie aiguë conduisant à la mort. En général, le danger est plus pernicieux et résulte d'une exposition chronique à de faibles doses (Peraica et al., 1999 ; Dragacci, 2002). Les symptômes sont variés en fonction de l'espèce de mycotoxine incriminée. Ils vont de troubles de la fertilité aux pneumopathies en passant par la néphro-, la neuro- et l'hépatotoxicose. De manière plus subtile, certaines mycotoxines ont un effet immunodépresseur marqué chez l'homme. Environ 4,5 milliards de personnes dans les pays en voie de développement sont exposés à des denrées alimentaires dont la contamination par les aflatoxines et les ochratoxines n'est pas contrôlée (Guezlane-Tebibel et al., 2016). Les mycotoxines sont donc un problème majeur.

Cette revue de la littérature scientifique se propose de faire le point sur les mycotoxines incriminées dans la santé humaine.

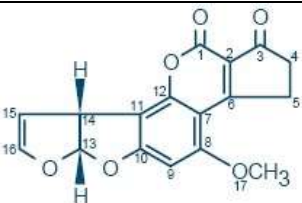
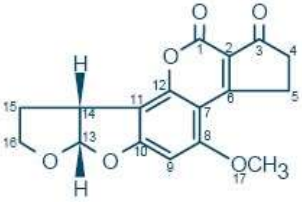
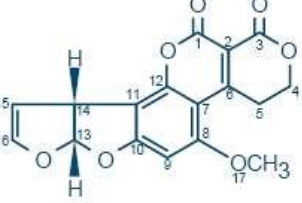
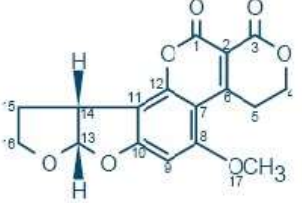
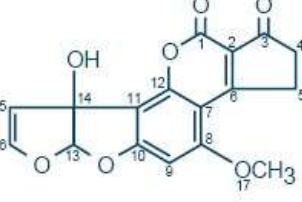
1. Champignons mycotoxigènes, mycotoxines et mycotoxicoses

Plus de 2500 mycotoxines ont été répertoriées, mais seule une trentaine posséderait des propriétés toxiques réellement préoccupantes pour l'homme ou l'animal. Mais à l'échelle mondiale, les cinq principaux champignons producteurs de mycotoxines sont (Miller, 2002) : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium verrucosum*, *Fusarium graminearum* et *Fusarium verticillioides*. Les cinq mycotoxines les plus importantes présentes naturellement dans les produits agricoles sont (Miller, 1995) : l'aflatoxine produite par *A. flavus* ; l'ochratoxine produite par *A. ochraceus* et *P. verrucosum* ; le déoxynivalénol et la zéaralénone produits par *F. graminearum* ; et la fumonisine produite par *F. verticillioides*. Les maladies humaines qui ont été associées à deux de ces mycotoxines dans les aliments sont : l'hépatite toxique aiguë et le cancer du foie avec l'aflatoxine ; et le cancer de l'oesophage et les anomalies du tube neural avec la fumonisine.

1.1. Aflatoxines

Trois espèces d'*Aspergillus* sont connues pour leur capacité à synthétiser des aflatoxines. *A. flavus* produit principalement l'aflatoxine B1 et l'aflatoxine B2, *A. parasiticus*, produit les 4 aflatoxines (B1 ; B2, G1, G2) et *A. nomius*, une souche rare, proche de *A. flavus*, est capable de produire des aflatoxines (Castegnaro et Pfohl-Leskowicz, 2002). Les conditions les plus favorables à la production d'aflatoxines sont une activité en eau relativement faible (0,84 - 0,86) et une température élevée, comprise entre 25 et 40°C (Pfohl-Leskowicz, 2001; Castegnaro et Pfohl-Leskowicz, 2002). La famille des aflatoxines compte 13 substances. Les principales aflatoxines sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Les principaux représentants de famille d'aflatoxines

Dénomination	Formule brute	Structure	Masse moléculaire g/mol
Aflatoxine B1	C ₁₇ H ₁₂ O ₆		312,3
Aflatoxine B2	C ₁₇ H ₁₄ O ₆		314,3
Aflatoxine G1	C ₁₇ H ₁₂ O ₇		328,3
Aflatoxine G2	C ₁₇ H ₁₄ O ₇		330,3
Aflatoxine M1	C ₁₇ H ₁₂ O ₇		328,3

1.1.1. Effets toxiques d'aflatoxines.

Les effets des aflatoxines sur la santé animale varient suivant l'espèce, l'âge, le sexe, l'état physiologique de l'animal, le mode d'administration, la composition de l'alimentation.

Les aflatoxines sont des mycotoxines cancérigènes produites par certaines espèces d'*Aspergillus* dans un large éventail de produits agricoles, principalement par *A. flavus* dans le maïs et les arachides. L'aflatoxine B1 a été identifiée pour la première fois au Royaume-Uni en 1960 dans une cargaison d'arachides en provenance du Brésil. Par la suite, il a été démontré que l'aflatoxine B1 provoquait des épidémies d'hépatite aiguë chez les animaux et les humains, qu'elle provoquait le cancer du foie chez les animaux et qu'elle était associée au cancer du foie chez les humains, en particulier en combinaison avec l'infection par le virus de l'hépatite B en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est (Turner et al., 2002). Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a évalué l'aflatoxine B1 comme étant un carcinogène du groupe 1, c'est-à-dire cancérigène pour l'homme (CIRC, 1993). Les niveaux maximums tolérés d'aflatoxines dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux sont réglementés dans la plupart des pays du monde et se situent généralement entre 4 et 20 ng/g (FAO, 2004). Le danger de consommer des denrées alimentaires contaminées par des aflatoxines à des niveaux supérieurs à la limite réglementaire a de nouveau été démontré en 2004 au Kenya, où

137 cas d'aflatoxicoses aiguës ont été signalés entraînant la mort de 125 personnes à cause de l'ingestion de maïs contaminé par de fortes concentrations d'AFB1 (> 1000 ppb) (Lewis et al., 2005). L'organe cible des aflatoxines est le foie. En effet, au cours de la métabolisation hépatique, l'apparition d'un dérivé époxyde très instable entraîne une interaction de ce dernier avec les macromolécules des cellules hépatiques et une mort cellulaire lorsque ces interactions sont trop nombreuses. Ainsi, les signes d'une aflatoxicose aiguë incluent une jaunisse liée à une nécrose hémorragique du foie et une encéphalopathie hépatique ; ces symptômes pouvant être létaux dans 25% des cas. Les adultes ont généralement une plus grande tolérance aux aflatoxines que les enfants dont le renouvellement cellulaire plus rapide augmente la sensibilité (Williams et al., 2004; Wu et al., 2014). Néanmoins, l'effet toxique principal de l'AFB1 reste lié à son hépatotoxicité et à l'interaction entre le dérivé époxyde et l'ADN des hépatocytes. En effet, cette interaction est à l'origine de l'apparition de cancers du foie lors d'exposition prolongée à de faibles concentrations en AFB1.

L'AFB1 est le cancérigène naturel le plus puissant que l'on connaisse. Elle a été classée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 1993 dans le groupe 1 des molécules cancérigènes pour l'homme et l'animal. Ce classement est issu des données épidémiologiques démontrant un lien étroit entre l'exposition à l'AFB1 et le développement du cancer de foie (HCC) ou « Hepatocellular Carcinoma ». L'HCC est le cancer le plus commun au monde et la 3^{ème} cause de mortalité due au cancer à l'échelle mondiale (Bbosa et al., 2013). D'autres études ont aussi souligné le rôle de l'AFB1 dans le développement d'autres types de cancer tels le cancer du rein, du système respiratoire et du tractus gastro-intestinal (GIT) (Bbosa et al., 2013; Cui et al., 2015). Depuis 2002, le mélange des 4 aflatoxines majeures (AFB1, AFB2, AFG1 et AFG2) fait également partie du groupe 1 des carcinogènes.

Suite à son ingestion, l'AFB1 est métabolisée dans le foie par deux cytochromes P450 (CYP3A4 et CYP1A2) (Bbosa et al., 2013). Ces deux enzymes catalysent la biotransformation de l'AFB1 en deux époxydes AFB1-8,9-endo-époxyde et AFB1-8,9-exo-époxyde. C'est cependant ce dernier qui est prédominant, hautement réactif et capable de s'insérer entre les bases de l'ADN pour former des adduits 8,9-dihydro-8-(N7-guanyl)-9-hydroxy-AFB1 (AFB1-N7-Gua) conférant les propriétés mutagènes à l'AFB1. La mutation du codon 249 du gène p53 chez les humains, l'induction de recombinaisons mitotiques et les réarrangements de minisatellites promouvant une instabilité génomique, sont tous des facteurs contribuant à la formation de tumeurs dans le foie et par conséquent à l'installation de l'HCC. Il existe une synergie entre l'AFB1 et le virus de l'hépatite B. Des individus qui sont séropositifs pour l'hépatite B (HBsAg+) et qui sont exposés à des doses élevées de l'aflatoxine B1, sont 10 fois plus susceptibles de développer l'HCC que ceux qui habitent des régions à faible exposition aux aflatoxines. Le risque de développer l'HCC chez les personnes HBsAg+ consommant une alimentation faiblement contaminée en aflatoxines est comparable à celles HBsAg- fortement exposées aux aflatoxines (Yeh et al., 1989).

L'AFB1 peut aussi traverser la barrière placentaire et donc contaminer les fœtus in utero. Des adduits aflatoxine-albumine (AF-ALB) ont été identifiés dans le sang des mères et celui du cordon ombilical de nouveaux nés en Gambie (Wild et al., 1991). L'enzyme CYP3A7 qui est la forme majeure de cytochrome P450 présente dans le foie fœtal humain, est également capable de transformer l'AFB1 en son dérivé 8,9-époxyde (Wild and Turner, 2002), induisant ainsi l'apparition d'effets tératogènes et des malformations congénitales (Bbosa et al., 2013).

Outre son pouvoir cancérigène, l'AFB1 est un composé immunosuppresseur, diminuant la résistance aux infections parasitaires, bactériennes et fongiques. En effet, l'AFB1 module la réponse cellulaire en diminuant l'activité des lymphocytes B et T et des cytokines inflammatoires. Cela contribue à favoriser des infections chroniques (Marin et al., 2013; Meissonnier et al., 2008) et constitue un vrai risque pour les personnes immuno-déficientes. Ainsi, les adduits formés par les aflatoxines (AF-ALB) accentuent les dommages au système immunitaire chez les personnes séropositives au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Jiang et al., 2008).

Turner et ses collaborateurs (2003) ont étudié les réponses à médiation cellulaire et les réponses anticorps chez des enfants gambiens exposés à l'aflatoxine dans leur alimentation. Ils ont trouvé des niveaux d'immunoglobuline A sécrétoire (sIgA) nettement réduits dans la salive des enfants ayant des adduits à l'aflatoxine B1-albumine détectables par rapport à ceux qui n'en ont pas. L'immunité à médiation cellulaire a été évaluée au moyen du multi-test d'immunité à médiation cellulaire (Marcel Mérieux, Lyon, France) dans lequel des antigènes tests (tétanos, diphtérie, streptocoque, tuberculine, candida, trichophyton, protéus et glycérine comme témoin) ont été appliqués sur la peau et une réponse (induration de 2 mm ou plus) a été lue 48 heures après l'application. Les enquêteurs n'ont trouvé aucune association entre les réponses immunitaires à médiation cellulaire aux antigènes testés et les adduits à l'aflatoxine B1-albumine. Jiang et ses collaborateurs (2005) ont utilisé des techniques de cytométrie en flux à trois couleurs pour étudier le statut immunitaire cellulaire en relation avec les niveaux d'aflatoxine des Ghanéens adultes exposés de manière

chronique à l'aflatoxine dans leur alimentation. Ils ont mesuré les niveaux d'adduits à l'aflatoxine B1-albumine chez les participants et ont examiné le rôle potentiel de l'aflatoxine dans la modification de la distribution et de la fonction des sous-ensembles de leucocytes du sang périphérique (CD3, CD4, CD4CD69, CD8, CD19, CD19CD69, CD14, CD56), la prolifération lymphocytaire des cellules T CD4⁺ ; et la production de cytokines par les cellules T CD4⁺ et CD8⁺ et les cellules CD3-CD56⁺ (NK). La proportion et la sécrétion de cytokines par les différents sous-ensembles cellulaires indiquent la force des réponses immunitaires spécifiques menées par chaque sous-ensemble de cellules et la force globale de la réponse immunitaire. Tous les participants à l'étude avaient des niveaux détectables d'adduits d'aflatoxine B1-albumine (moyenne $\pm$ écart-type = $0,99 \pm 0,40$ pmol/mg d'albumine ; fourchette = 0,33-2,27 et médiane = 0,90 pmol/mg d'albumine) ; en moyenne, les participants consommaient au moins 10 μ g d'aflatoxine B1 par jour dans leur alimentation. Pour l'analyse, le niveau médian d'adduit aflatoxine B1-albumine a été utilisé pour séparer les participants en groupes à forte teneur en aflatoxine B1 ou à faible teneur en aflatoxine B1.

Les participants présentant des niveaux élevés d'aflatoxine B1 avaient des pourcentages non significatifs de CD3⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD14⁺, de cellules T cytotoxiques matures, de cellules NK CD3-CD56⁺CD16⁻, de cellules NK perforin⁺ et de phagocytoses monocytaires plus faibles que ceux présentant de faibles niveaux d'aflatoxine B1. Bien qu'il n'y ait pas de différences significatives dans les pourcentages de cellules CD3⁺ et CD19⁺ entre les groupes à faible et à forte teneur en aflatoxine B1, les participants du groupe à faible teneur en aflatoxine B1 avaient des pourcentages significativement plus élevés de cellules T et B activées (CD3+CD69⁺ et CD19+CD69⁺) que les participants du groupe à forte teneur en aflatoxine B1. Ce rapport est le premier de l'association des produits d'addition de l'albumine d'aflatoxine B1 avec un niveau réduit de cellules T et B activées et constitue une découverte significative puisque l'activation des cellules T et B entraîne la prolifération et l'amplification des réponses immunitaires qui permettent au système immunitaire de combattre les agents infectieux et de produire des réponses anticorps efficaces aux vaccins. La diminution du nombre de cellules T et B activées dans celles qui présentent des niveaux élevés d'aflatoxine B1 indique que l'aflatoxine peut diminuer l'expression de la molécule d'activation CD69 et que les cellules peuvent ne pas monter des réponses immunitaires appropriées et efficaces. Ces résultats indiquent également que l'aflatoxine peut modifier les pourcentages de sous-ensembles de lymphocytes T et affecter l'IMC sans affecter la population globale de cellules T.

Aucune différence dans la fréquence de l'interféron gamma (IFN- γ) ou de l'IL-4 exprimant les lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺ n'a été constatée dans l'étude de Jiang et al. (2005), ce qui est similaire aux résultats d'études menées chez des porcelets, des rats et des souris exposés à l'aflatoxine dans leur alimentation (Dugyala et Sharma, 1996 ; Watzl et al., 1999 ; Marin et al., 2002). Les chercheurs n'ont également constaté aucune différence dans la prolifération des cellules T CD4⁺ par rapport aux niveaux d'aflatoxine B1. Des études sur les animaux ont montré que l'aflatoxine diminuait la prolifération des cellules T CD4⁺ (Raisuddin et al., 1993 ; van Heugten et al., 1994 ; Harvey et al., 1995) mais une étude in vitro utilisant des cellules humaines a montré que l'aflatoxine jusqu'à une concentration de 10 μ g/ml n'avait aucun effet sur la prolifération des cellules T CD4⁺ (Meky et al., 2001). La concentration d'aflatoxine utilisée dans les expériences in vitro avec des cellules humaines ou présente chez l'homme dans l'étude de Jiang et al. (2005) pourrait ne pas être suffisamment élevée pour affecter la prolifération des cellules T CD4⁺. Les réponses des cellules T observées dans les études sur les animaux pourraient être induites par le type et la quantité d'exposition à l'aflatoxine, le schéma posologique et l'espèce animale utilisée.

Il est important d'étudier l'expression des cytokines par les cellules T CD8⁺ effectrices, car ces cellules ont pour fonction de tuer les cellules infectées et de prévenir la propagation des agents pathogènes infectieux dans l'organisme. La perforine et les granzymes sont deux des cytokines utilisées par les cellules CD8⁺ effectrices pour tuer les cellules. Jiang et al. (2005) ont trouvé des niveaux significativement plus faibles de perforine et de granzyme A exprimant les cellules CD8⁺ chez les participants ayant des niveaux élevés d'aflatoxine B1, ce qui suggère que la fonction des cellules CD8⁺T (et par conséquent la réponse cellulaire aux agents infectieux) est altérée chez ceux qui ont des niveaux élevés d'aflatoxine B1. Aucune autre étude n'a été rapportée dans la littérature sur l'expression des cytokines par les cellules CD8⁺ effectrices en relation avec l'aflatoxine ou toute autre mycotoxine. Ce domaine mérite donc d'être étudié plus avant.

L'étude de Jiang et al. (2005) a également trouvé un pourcentage non significatif de cellules NK CD56bright (cellules qui expriment des niveaux élevés de CD56 et CD16 négatifs) chez les personnes ayant des niveaux élevés d'aflatoxine B1. Étant donné que les cellules NK lysent les cellules cibles et fournissent des cytokines régulatrices précoces telles que l'IFN- γ aux macrophages et autres cellules présentatrices d'antigènes (Cooper et al., 2001), des recherches supplémentaires doivent être menées pour déterminer si l'aflatoxine affecte les sous-ensembles de cellules NK et, par conséquent, interfère avec le contrôle efficace des cellules infectées et transformées.

Les macrophages représentent la première ligne de défense contre les agents infectieux et, par la sécrétion de cytokines, ils régulent l'activité des lymphocytes T. Jiang et ses collaborateurs (2005) n'ont constaté aucune différence dans le pourcentage de monocytes dans le sang périphérique des participants à l'étude par rapport aux niveaux d'aflatoxine B1. Cette conclusion est similaire à celle de Marin et al. (2002) qui n'ont trouvé aucun effet de l'aflatoxine sur le nombre de monocytes dans le sang périphérique des porcelets sevrés. Jiang et al. (2005) ont également constaté une diminution non significative du taux de phagocytose des macrophages chez les personnes présentant des niveaux élevés d'aflatoxine B1. Plusieurs études animales ont montré que les aflatoxines supprimaient l'activité phagocytaire des macrophages (Mohapatra et Roberts, 1985 ; Sorenson et al., 1986 ; Cusamano et al., 1990 ; Neldon-Ortiz, 1991 ; Neldon-Ortiz et al., 1992 ; Moon et al., 1999). Une étude in vitro de l'effet de l'aflatoxine sur les monocytes humains a montré une altération de l'activité phagocytaire et microbiocide de l'aflatoxine B1 à des doses aussi faibles que 0,1 pg/ml (Cusamano et al., 1996). En revanche, une étude de Silviotti et al. (1997) sur des macrophages dérivés de monocytes de truies nourries à l'aflatoxine a montré que la capacité phagocytaire des macrophages n'était pas compromise, bien que les cellules n'aient pas réussi à produire efficacement des anions superoxydes après une stimulation d'éclatement oxydatif. Les données de Moon et al. (1999) sur les macrophages murins suggèrent que l'aflatoxine B1 peut inhiber la production d'oxyde nitreux, d'anion superoxyde, de peroxyde d'hydrogène, de TNF- α , d'IL-1 et d'IL-6, qui sont tous associés au dysfonctionnement des macrophages. Dugyala et Sharma (1996) ont également signalé la suppression de la sécrétion d'IL-1 et d'IL-6 par des macrophages murins traités à l'aflatoxine B1 et Kurtz et Czuprynski (1992) ont signalé la suppression de l'IL-1 par l'aflatoxine dans les phagocytes mononucléaires bovins.

L'altération du système gastro-intestinal est aussi une conséquence possible de l'exposition aux aflatoxines. Ainsi, des études épidémiologiques ont montré une corrélation entre niveau d'exposition à l'AFB1 et retard du développement chez les enfants (Wu et al., 2014). De plus, les cas de malnutritions fréquents dans les pays en développement peuvent aggraver les effets des aflatoxines. Une malnutrition protéique induit des perturbations au niveau des oxydases hépatiques favorisant l'accumulation des aflatoxines dans le corps.

1.2. L'ochratoxine A

La famille des ochratoxines comprend une dizaine de molécules connues, mais l'ochratoxine A est le représentant le plus important. L'ochratoxine A ou OTA (Tableau 2) est produite par des espèces d'*Aspergillus* (*A. ochraceus*) et de *Penicillium* (*P. verrucosum*, *P. viridicatum*) ce qui en fait un contaminant pouvant être produit dans des conditions assez variables. En effet, la température optimale de production de l'OTA par *Aspergillus ochraceus* est de 28 °C, cette production étant fortement réduite à 15 °C ou 37 °C. Au contraire, *Penicillium viridicatum* se développe et peut produire de l'OTA dans une gamme de températures qui varie de 4 à 30 °C. Dans les régions froides, l'OTA est donc plutôt produite par des *Penicillium*, alors que dans les régions chaudes, ce sont plutôt les *Aspergillus* qui la synthétisent (Pohland et al., 1992).

Tableau 2 : structure de L'ochratoxine A

Masse moléculaire	Formule brute	
403,8 g/mol	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₆	

1.2.1. Effets toxiques de l'ochratoxine

Le rein est le principal organe cible de l'OTA, reconnu comme une néphrotoxine puissante. Chez l'homme, l'OTA a été identifiée comme l'agent causal des néphropathies, souvent associée au cancer urothélial des voies urinaires supérieures

La toxicité de l'OTA implique plusieurs mécanismes : l'OTA inhibe la synthèse des protéines en entrant en compétition avec la réaction d'aminocyclisation de la phénylalanine catalysée par la Phé-ARNt synthase (Fung et Clark, 2004). Cela entraîne une inhibition de la protéine ainsi que de la synthèse de l'ADN et de l'ARN. L'OTA perturbe également l'homéostasie hépatique microsomale du calcium en altérant la peroxydation des flacons endoplasmiques de la membrane du réticulum (Fung et Clark, 2004). L'OTA est le principal composant ochratoxique et est le plus toxique parmi les analogues, mais on a estimé qu'un nourrisson pouvait manger jusqu'à 10 kg d'aliments contaminés par 20 ppb sans effets néfastes importants sur la santé (Fung et Clark, 2004).

Chez l'homme, l'OTA a été associée à une maladie rénale typique des Balkans, la soi-disant néphropathie endémique des Balkans (BEN), principalement présente dans les zones rurales de pays comme la Croatie, la Bosnie-Herzégovine, la Serbie, la Roumanie et la Bulgarie (Pfohl- Leszkowicz et al., 2002). Le BEN a été décrit pour la première fois à la fin des années 1950 et consiste en une insuffisance rénale chronique bilatérale, souvent associée à un urothéliome et des carcinomes rénaux. Elle est caractérisée par un dysfonctionnement tubulaire, affectant principalement le tubule proximal. Les symptômes du BEN comprennent généralement l'anémie, la protéinurie, la jaunisse, les maux de tête, l'anorexie et l'urémie (Marin et al., 2013). Les symptômes pathologiques sont caractérisés par une néphropathie tubulo-interstitielle progressive entraînant une atrophie tubulaire et une fibrose péri-glomérulaire, souvent suivies de tumeurs malignes agressives dans les voies urinaires supérieures, une réduction marquée de la taille des reins et certaines modifications du cortex rénal, telles que fibrose interstitielle, hyalinisation glomérulaire, dégénérescence de l'épithélium tubulaire et perte de la bordure en brosse des tubules rénaux. L'OTA vraisemblablement été liée au BEN (Fuchs et Peraica, 2005; Pfohl-Leszkowicz et al., 2007), principalement en raison de la similitude entre les symptômes de cette maladie et ceux causés par l'OTA dans la néphropathie porcine, et parce que des niveaux élevés d'OTA dans les aliments, le plasma humain et l'urine ont été détectés dans les sites où la maladie est endémique. Par conséquent, l'OTA est une cible principale des études toxicologiques actuelles, mais bien que les preuves sur l'exposition à l'OTA soient potentiellement cohérentes, il est actuellement insuffisant de faire une association BEN-OTA (Stefanovic et al., 2011).

1.3. Fumonisines

Les fumonisines sont un groupe de mycotoxines caractérisées à la fin des années 80 et produites par *Fusarium verticilloides*, une moisissure présente dans le monde entier et fréquemment retrouvée sur le maïs. Plusieurs souches de *F. verticilloides* isolées d'autres substrats comme le sorgho (Ayalew et al., 2006) et l'avoine (Sugita-Konishi et al., 2006) produisent des quantités importantes de fumonisines.

Ces toxines peuvent aussi être produites par *F. proliferatum* (Norred et al., 1992) et *F. nygamai* qui parasite principalement le sorgho et le millet (Nelson et al., 1992). On a aussi montré que les fumonisines peuvent être élaborées par *F. oxysporum* (Abbas et al., 1995a) et *F. polyphialidicum* (Abbas et Ocamb, 1995) ; *A. alternatasp. Lycopersi* peut synthétiser aussi des fumonisines (Abbas et al., 1997).

Aujourd'hui la famille des fumonisines comprend 15 molécules différentes. Les fumonisines B1, B2 et B3 (Figure 1) sont les plus répandues dans le monde comme des contaminants naturels des céréales. Les principales fumonisines sont présentés dans le Tableau 3.

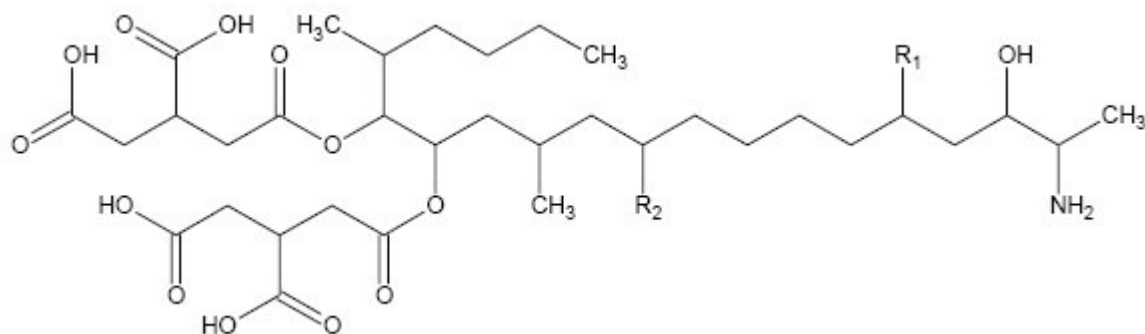


Figure 1. Structure générale des fumonisines.

Tableau 3. Les principales fumonisines

Denomination	R1	R2	Formule brute	Masse moléculaire
Fumonisine B1	OH	OH	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₅	721,838
Fumonisine B2	OH	H	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄	705,839
Fumonisine B3	H	OH	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄	705,839
Fumonisine B4	H	H	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₃	689,840

1.3.1. Effets toxiques des fumonisines

Les fumonisines sont des mycotoxines cancérigènes produites par certaines espèces de *Fusarium*, principalement *F. verticillioides* poussant dans le maïs. Les fumonisines ont été isolées et identifiées pour la première fois en Afrique du Sud en 1988 à partir de cultures de *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) de la souche MRC 826 (Gelderblom et al., 1988). En 1989/1990, des grains de maïs cassés (criblures) provenant de la récolte de maïs de 1989 aux États-Unis ont provoqué des épidémies généralisées de leuco-encéphalomalacie (LEM) chez les chevaux et de syndrome d'œdème pulmonaire chez les porcs dans tout le pays. En 1990, il a été prouvé que ces deux syndromes étaient causés par la fumonisine B1 (Marasas, 2001). Des méthodes analytiques pour la détection de la fumonisine B1 et de la fumonisine B2 dans le maïs ont également été développées en 1990 (Shephard et al., 1990). Des rapports ont suivi sur les niveaux naturels de la toxine dans les criblages de maïs associés à des foyers de leucoencéphalomalacie et de syndrome d'œdème pulmonaire en plein champ ainsi que dans le maïs cultivé localement dans des zones à forte incidence de cancer de l'œsophage humain dans la région du Transkei en Afrique du Sud (Rheeder et al., 1992) et en Chine (Chu et Li, 1994).

En 1991, il a été démontré que la fumonisine B1 provoquait un cancer du foie chez les rats (Gelderblom et al., 1991). La cancérogénicité de la fumonisine B1 a été confirmée par le National Toxicology Program (NTP) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis dans une étude d'alimentation de deux ans sur des rats et des souris (Howard et al., 2001). Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a évalué les fumonisines et a attribué une dose journalière maximale tolérable provisoire (DJTP) de groupe de 2 µg/kg de poids corporel à la fumonisine B1, à la fumonisine B2 et à la fumonisine B3, seules ou en combinaison (OMS, 2002). Le CIRC a évalué la fumonisine B1 comme étant cancérigène du groupe 2B, c'est-à-dire potentiellement cancérigène pour l'homme (CIRC, 2002). Bien que le rôle de la fumonisine B1 dans le cancer de l'œsophage n'ait pas été prouvé, la fumonisine doit être considérée comme un facteur de risque, en particulier dans les populations rurales qui ont un régime alimentaire à base de maïs.

On sait que la fumonisine B1 inhibe le transport de l'acide folique par le récepteur de folates et, comme une carence en acide folique entraîne des anomalies du tube neural, certaines anomalies congénitales chez l'homme peuvent être causées par une exposition alimentaire à la fumonisine B1 (Hendricks, 1999). La fumonisine B1 provoque des anomalies du tube neural crânien chez les embryons de souris et l'acide folique prévient les anomalies du tube neural induites par la fumonisine B1 chez ces animaux (Sadler et al., 2002 ; Gelineau-van Waes et al., 2005). Les zones à forte incidence de cancer de l'œsophage en Afrique du Sud et en Chine, où des niveaux élevés de fumonisine dans l'alimentation de base du maïs ont été signalés, sont également des zones à forte incidence d'anomalies du tube neural chez l'homme (Marasas et al., 2004). Le rôle possible de la fumonisine comme cause de malformations congénitales dans les régions à forte incidence d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud nécessite des recherches plus approfondies.

Au moins 28 analogues de fumonisines sont désormais connus (Rheeder et al., 2002) et trois d'entre eux (fumonisine B1, fumonisine B2 et fumonisine B3) sont naturellement présents dans le maïs à l'échelle mondiale, parfois à des niveaux très élevés pouvant atteindre 330 µg/g (Shephard et al., 1996). Les fumonisines et les aflatoxines sont souvent présentes en même temps dans le maïs et une interaction synergique entre la fumonisine B1 et l'aflatoxine B1 est connue (Gelderblom et al., 2002).

La FDA a publié un "Guidance for Industry" (FDA, 2001) concernant les niveaux de fumonisines dans les aliments pour l'homme et les animaux que la FDA considère comme adéquats pour protéger la santé humaine et animale. Ces niveaux vont de 2 à 4 µg/g dans le maïs destiné à la consommation humaine et de 1 à 50 µg/g dans les aliments pour animaux. Toutefois, le risque de contamination du maïs par les fumonisines pour le consommateur est déterminé à la fois par la consommation de maïs et par le niveau de contamination. En général, les plus gros consommateurs de maïs dans les zones rurales consomment également le maïs cultivé dans leur pays le plus contaminé (Gelderblom et al., 1996 ; Marasas, 1997).

1.4. Trichothécènes

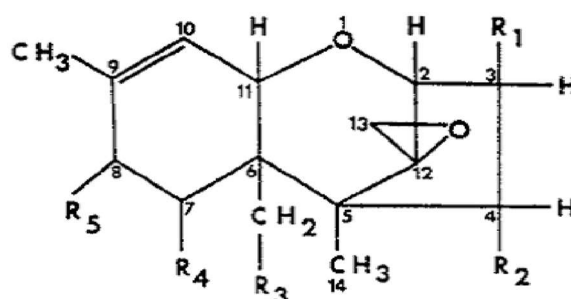
Le groupe des trichothécènes compte approximativement 60 molécules biologiquement actives. Les trichothécènes sont produites, principalement, par des espèces de genre *Fusarium* qui contaminent les céréales, particulièrement le maïs. Des trichothécènes peuvent aussi être produites par des espèces appartenant aux genres *Myrothecium*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Stachybotrys*. Les trichothécènes appartiennent au groupe des sesquiterpénoïdes. Ils possèdent un squelette tricyclique formé par un cyclopentane, un cyclohexane, un cycle à six chaînons oxygénés et quatre groupements méthyles. Ce squelette est appelé trichothécane. Tous les trichothécènes naturels possèdent une double liaison (ou pont oléfinique) en C9, 10 ainsi qu'un groupement époxy en C12,13 caractéristiques des 12,13 époxy-trichothécènes (Tabuc, 2007). 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 diacétoxyscirpénol (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 structure des principales trichothécènes des groupes A et B est représentée dans la Figure 2



Dénomination	R1	R2	R3	R4	R5	Formule brute	Masse moléculaire g/mol
Toxine T2	OH	OAc	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₃₄ O ₉	466,50
Toxine HT2	OH	OAc	OAc	H	OCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₂ H ₃₂ O ₈	424,5
Diacétoxyscirpénol DAS	OH	OAc	OAc	H	H	C ₁₉ H ₂₆ O ₇	366,41
Nivalénol NIV	OH	OH	OH	OH	=O	C ₁₅ H ₂₀ O ₇	312,32
Déoxynivalénol DON	OH	H	OH	OH	=O	C ₁₅ H ₂₀ O ₆	296,36

Figure 2. Structure chimique générale des principaux trichothécènes de groupes A et B.

Fusarium sporotrichioides, *F. poae* (*tricinctum*) et *F. equiseti* sont les principales espèces qui produisent les trichothécènes du groupe A ; les principaux représentants de ce groupe sont la toxine T-2 (T-2) et la toxine HT-2 (HT-2) ; la toxine T-2 est considérée la molécule la plus toxique (Pfohl-Leszkowicz, 2001). Les trichothécènes du groupe B sont produites, principalement, par *Fusarium graminearum*, *F. nivale* et *F. culmorum*. Les principales mycotoxines du groupe B sont le nivalénol (NIV) et le déoxynivalénol (DON). Le déoxynivalénol (encore appelé vomitoxine) est reconnu comme la mycotoxine la plus répandue (DiMello et al., 1997). Les trichothécènes de groupes A et B peuvent être produites aussi par d'autres espèces de *Fusarium* : *F. acuminatum* et *F. sambuccinum* produisent des trichothécènes du groupe A et *F. crookwellense* des trichothécènes du groupe B. Le groupe C réuni

des trichothécènes produites par les espèces de genres *Trichoderma* et *Trichothecium*. Les trichothécènes du groupe D sont produites par les espèces de genres *Myrothecium* et *Stachybotrys* ; les trichothécènes de ce groupe, les plus connues, sont la roridine, la verrucarine et les satratoxines (Tabuc, 2007).

1.4.1. Effets toxiques des trichothécènes

Les pathologies humaines les plus connues associées à une exposition à des trichothécènes sont l'Aleucie Toxique Alimentaire (ATA) décrite en Russie et la Stachybotryotoxicose en Europe. La « Moldy Corn Toxicosis » en Amérique du Nord et la « Red Mold Disease » ou « Akakabibyodisease » en Asie du Sud-Est provoquent les mêmes symptômes que les deux maladies précédentes. Ces pathologies sont caractérisées par des symptômes communs qui sont principalement des troubles hématologiques : thrombocytopénie, perturbation de l'hémostase, leucopénie et agranulocytose.

1.4.2. Trichothécènes du groupe A

La plupart des études toxicologiques ont été réalisées avec la toxine T-2. On estime que la toxicité de la HT-2 est équivalente à celle de la T-2.

L'organe cible de la toxine T-2, après exposition à une ou plusieurs doses, est le tissu hématopoïétique, au sein de la moelle osseuse (Diaz et Boermans, 1994, Tabuc, 2007).

Les effets hématotoxiques se manifestent par des leucopénies qui apparaissent après exposition à ces trichothécènes chez de nombreuses espèces. L'apparition d'hémorragies est un des symptômes caractéristiques des intoxications par les trichothécènes chez l'homme. Ces hémorragies sont dues à une diminution du nombre de plaquettes dans le sang circulant et à des dysfonctionnements de celles-ci (Coppocket *et al.*, 1989 ; Gentry *et al.*, 1984).

Concernant les effets immunotoxiques, l'exposition aux trichothécènes du groupe A induit une diminution du nombre de splénocytes, de thymocytes, de lymphocytes circulants et une déplétion des lymphocytes B dans le foie foetal de souris. Les effets immunotoxiques de la toxine T-2 sont attribués à la déplétion du nombre de lymphocytes T due au dysfonctionnement des macrophages liés aux lymphocytes T (Tabuc, 2007).

Dans les études de toxicité chronique et de cancérogenèse, des lésions de l'oesophage ont été rapportées chez la souris et le rat ; une augmentation de l'incidence d'adénomes pulmonaires et hépatocellulaires et une hyperplasie de l'épithélium gastrique dose-dépendante ont également été décrites aux plus fortes doses testées (Tabuc, 2007).

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

1.4.3. Trichothécènes du groupe B

Les effets toxiques observés dans les études de toxicité aiguë et subaiguë sont des vomissements, des refus de s'alimenter, des pertes de poids et des diarrhées. Après intoxication aiguë, une nécrose tissulaire est observée au niveau du tractus intestinal, de la moelle osseuse et des tissus lymphoïdes (Marpeganet *et al.*, 1988).

Lors des études de toxicité subchronique par voie orale, les effets indésirables observés sont une réduction de la consommation alimentaire, une diminution du gain de poids et des perturbations de certains paramètres sanguins dont le taux d'immunoglobulines sériques (Liet *et al.*, 2000). Les effets immunotoxiques de l'exposition aux trichothécènes du groupe B se traduit par une réduction du nombre des cellules des différentes lignées cellulaires immunitaires ainsi qu'une baisse de la résistance à l'infection (Hinoshita *et al.*, 1997 ; Oswald et Comera, 1998).

Une diminution du nombre de cellules sanguines circulantes due à une myélotoxicité est également décrite avec les trichothécènes du groupe B. Cependant, ces troubles hématologiques semblent avoir une amplitude plus faible que ceux induits par les trichothécènes du groupe A (Bennett et Klich, 2003).

1.5. Zéaralénone

La zéaralénone (ZEA) ou toxine F-2 est produite par les espèces appartenant au genre *Fusarium*, en particulier *F. graminearum*, *F. semitectum*, *F. equiseti*, *F. crookwellense* et *F. culmorum*. Elle peut être également être synthétisée par *F. tricinctum*, *F.*

oxysporum, *F. sporotrichoïdes* et *F. laterium*. La production de cette mycotoxine est favorisée lorsque les températures sont situées entre 10 et 15°C.

La zéaralénone a été identifiée comme une lactone de l'acide résorcylique ou RAL (Figure3)

Formule brute : $C_{18}H_{22}O_5$ Poids moléculaire:

318 Da

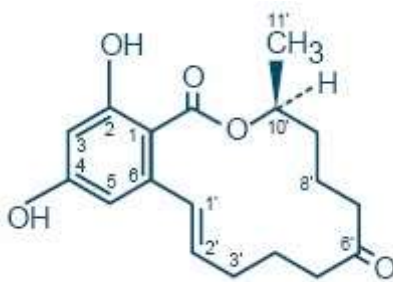


Figure 3. Structure moléculaire de la zéaralénone.

Le noyau de la molécule, constitué par la lactone de l'acide résorcylique (zéaralène), caractérise toute une famille de produits naturels ou dérivés par synthèse chimique.

Les dérivés α et β zéaralénols, métabolites naturels, sont des produits du métabolisme animal ou humain. Ils peuvent être également détectés dans les céréales contaminées (Schollenberger *et al.*, 2005 ; Schollenberger *et al.*, 2006).

1.5.1. Effets toxiques de zéaralénone

Chez l'Homme, du fait de sa faible sensibilité à la ZEA aux doses ingérées, la question de la toxicité se pose à plus long terme. Il est établi qu'à hautes doses elle est génotoxique et immunotoxique. Quant à son pouvoir oncogène, le CIRC reconnaît qu'elle est inclassable en ce qui concerne sa cancérogénicité chez l'Homme. La ZEA n'est pas considérée comme tératogène, cependant on observe à des doses modérées quelques malformations mineures du squelette, dues essentiellement à un retard d'ossification (Tabuc, 2007).

L'action œstrogénique de la ZEA s'explique par sa capacité à adopter une conformation spatiale proche de celles du 17β -œstradiol et des autres œstrogènes naturels lors de leur liaison aux récepteurs œstrogéniques (Gaumy *et al.*, 2001). La ZEA induit donc un effet « œstrogène-like ». La ZEA et ses dérivés se fixent de façon compétitive aux récepteurs œstrogéniques.

Un des effets des œstrogènes est d'agir sur la perméabilité des cellules utérines, et d'accélérer la synthèse des acides nucléiques et celle des protéines. Les effets de la Zéaralénone sur l'utérus sont similaires : augmentation du poids utérin, augmentation de la synthèse des protéines, inhibition de l'ovulation, et modification de la perméabilité membranaire (Gaumy *et al.*, 2001).

La ZEA entraîne l'accumulation de glycogène dans le foie et dans les muscles squelettiques. C'est l'augmentation de l'insuline, associée à une baisse de la glycémie, qui serait à l'origine de ces effets (Nogowski, 1996).

Au niveau des mitochondries, la ZEA multiplie la phosphorylation oxydative, phénomène permettant la formation d'ATP nécessaire aux réactions biochimiques de l'organisme. Ce processus est à la base de l'activité anabolisante de la Zéaralénone. La ZEA est utilisée comme intermédiaire à la synthèse du Zéaranol, anabolisant couramment utilisé aux États-Unis (Alban, 2016).

1.5.2. Effets toxiques sur les animaux d'aliments expérimentaux contaminés par des ZON et présence naturelle des toxines dans les tissus animaux

La ZON est un phyto-œstrogène qui, en raison de la présence d'un anneau phénolique dans sa structure chimique, présente une activité avec et affinité pour les deux récepteurs d'œstrogènes, ER α et ER β , trouvés dans les tissus des mammifères (Shier *et al.* 2001). Par son action, il provoque plusieurs changements fonctionnels dans le système de reproduction, similaires aux œstrogènes naturels (Gora *et al.* 2004). Maaroufi *et al.* (1996), dans leurs études sur les propriétés hématotoxiques de la ZON chez le rat, ont observé un dysfonctionnement de la coagulation sanguine accompagné de modifications de certains paramètres sanguins (MCV, hématoците, numération plaquettaire et WBC). Dans des tests *in vivo*, ils ont également observé des changements dans les niveaux de marqueurs biochimiques tels que l'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT), la phosphatase alcaline (ALP), la créatinine sérique et la bilirubine, ce qui indique l'hépatotoxicité du métabolite. Čonkova' *et al.* (2001) ont examiné le

influence de faibles et fortes doses de ZON sur l'activité de certains enzymes sériques sanguins de lapins. Une augmentation de l'activité de l'ALP a été enregistrée sur significatif uniquement dans le groupe expérimental de 10 mg de ZON par kg de poids corporel, tandis que celle de l'AST, de l'ALT, de l'ALP, de la GGT et de la LD a été enregistrée dans le groupe ayant un niveau de toxine de 100 mg kg⁻¹ de poids corporel, ce qui indique une possible toxicité hépatique de la ZON due aux effets chroniques de la toxine.

Récemment, Nikaido et autres (2004) ont étudié les effets de la ZON prénatale sur le développement postnatal de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires de la progéniture de souris. Dans leur étude, quatre injections sous-cutanées quotidiennes de 0,5 ou 10,0 mg kg⁻¹ par jour ont été administrées, à partir du JG 15, et la progéniture a été tuée à l'âge de 4, 8, 12 et 16 semaines. Un manque de corps jaune et de cornification vaginal a été observé, et la croissance mammaire a diminué dans le groupe expérimental de 10 mg kg⁻¹. Les résultats ci-dessus sont en accord avec un rapport de Williams et al. (1989) sur la progéniture néonatale exposée à la zéaralénone.

Il a été signalé que des concentrations élevées de ZON (50-100 mg kg⁻¹) dans l'alimentation des porcs ont des effets néfastes sur le cycle, la conception, l'ovulation et l'implantation. La membrane placentaire et le développement fœtal peuvent également être perturbés, ce qui entraîne une diminution de la taille des portées et une viabilité réduite des nouveau-nés. La toxine a provoqué la mort embryonnaire, l'inhibition du développement fœtal et la diminution du nombre de fœtus chez les porcs exposés. La majorité des cas d'intoxication par ZON sont survenus après que les animaux aient été nourris avec des grains de céréales contaminés par la toxine. Il a été démontré en Nouvelle-Zélande et en Europe que les ovins et les bovins qui paissent dans des pâturages dont l'herbe est contaminée par la ZON peuvent avoir des problèmes de reproduction par la suite (rapport du groupe de travail 2003).

En outre, l'introduction d'aliments secs et humides prêts à consommer pour chiens et chats a suscité une demande considérable de la part des consommateurs. De mauvaises conditions de stockage des aliments secs peuvent entraîner une détérioration de leur valeur nutritive ainsi que le développement de bactéries et de champignons flora même pendant leur durée de conservation (Golinski et Nowak 2004). Les aliments équilibrés pour chiens et chats prêts à consommer, tant pour l'entretien que pour des raisons thérapeutiques, contiennent jusqu'à 80 % de composants d'origine végétale (céréales, légumes, légumineuses). Ils peuvent donc constituer une source potentielle de substances désavantageuses, notamment la zéaralénone (Skorska-Wyszynska et al. 2004), tandis que le processus technologique de fabrication peut ne pas être totalement efficace pour prévenir le développement de champignons de moisissure (Popiel et al. 2004).

L'empoisonnement par des valeurs à long terme et à faible seuil, c'est-à-dire celles rencontrées le plus fréquemment dans le cas de la consommation humaine ou de l'alimentation animale, semble être particulièrement dangereux (McEvoy et al. 2001). Chez les femelles d'animaux domestiques (chiennes, chattes), lors des examens médicaux de routine

On a observé des changements d'examen résultant, par exemple, de l'oestrogénisation causée par les mycotoxines contenues dans les aliments pour animaux (Fritsche et Steinhart 1999). Les symptômes d'hyperoestrogénisme observables chez ces animaux comprennent un gonflement et un élargissement de la vulve, une calvitie et une pigmentation excessive de la peau au niveau du périnée, des flancs et de l'abdomen, une séborrhée secondaire et une otite externe cervicale (Tomaszewski et al. 1998). Les changements détectés lors des examens cliniques peuvent à leur tour être divisés en trois catégories :

- Perturbation du cycle sexuel, y compris la stérilité
- Perturbations de la physiologie de la grossesse et de l'accouchement, y compris les fausses couches
- Lésions des organes reproducteurs féminins et des glandes mammaires.

En outre, au cours de l'examen peropératoire des spécimens chirurgicaux et de l'examen histopathologique, on observe des kystes ovariens (Fig. 4) et des tumeurs gonadiques hormonalement actives, ce qui détermine le développement d'une colpité. De plus, l'effet des facteurs oestrogènes sur la formation de cancers de l'ovaire, de l'utérus, du vagin et du sein ne peut être exclu (Fig. 5). Les différences de sensibilité à la zéaralénone et à ses dérivés chez les animaux domestiques et les animaux de compagnie sont liées aux différences métaboliques profils caractéristiques de chaque espèce. Golinski et Nowak (2004) ont suggéré que les nouvelles recettes récemment introduites d'aliments granulés pour chiens et chats, dans lesquelles des quantités croissantes de céréales remplacent la viande, constituent une possibilité et un danger réels de consommation de ZON par ces animaux.

Comme les kystes ovariens ont été détectés par voie chirurgicale, ce qui est reconnu comme le stade first du complexe pyomètre endométrial trouvé chez environ 30% des femelles, les auteurs ont supposé que la ZON présente dans l'alimentation d'un chien pourrait éventuellement causer les aberrations pathologiques mentionnées ci-dessus.



Figure 4 : yste ovarien chez une chienne et kystes folliculaires sur les ovaires : Niveau de ZON dans le tissu - 1,8 ng g l (photo de Nowak T., "My Pet" Animal Clinic)



Figure 5 : Endométriti folliculaire chronique : Niveau de ZON dans le tissu - 2,9 ng g -1 (photo de Nowak T., "My Pet" Animal Clinic)

Les études menées jusqu'à présent indiquent une absorption rapide des ZON par le tube digestif, puisque dès 30 minutes plus tard, la zéaralénone et ses métabolites, l'a- ou le b-zéaralénol ainsi que l'a- et le b-zéaralanol, ont été détectés dans le sang (Berek et al. 2001 ; Gora et al. 2004). Il convient de souligner que les dérivés de la zéaralénone d'origine naturelle présentent également une action œstrogène (Tiemann et al. 2003, Seeling et al. 2005).

Jusqu'à présent, peu d'articles concernant la présence naturelle de ZON dans les tissus animaux ont été publiés. Curtui et al. (2001) ont examiné la concentration de ZON dans le sérum sanguin, les reins, le foie et les muscles de porcs. La ZON n'a été détectée que dans les échantillons de sérum dont la concentration la plus élevée était de 0,96 ng ml l.

Des études concernant l'incidence de la ZON dans les tissus et le sang des animaux domestiques ont été menées en Pologne en 2005 (Waskiewicz 2006). La ZON a été détectée dans les tissus pathologiquement modifiés des organes reproducteurs et dans le sang des animaux domestiques (chiens, chats) à des niveaux de 0,5-2,9 ng ml l et 0,5-2,8 ng g l respectivement. Les examens ont montré une fréquence élevée de cette toxine dans 65 % des tissus et 90 % des échantillons de sang. En outre, il a été observé que dans 55 % des cas, cette toxine était présente à la fois dans le sang et les tissus des animaux examinés. D'autres études menées en Pologne ont porté sur les modifications des ovaires chez les chiennes (Skorska-Wyszynska et al. 2004). Les animaux ont reçu de la ZON à 200,0 mg kg l p.c. pendant une semaine, avec des lésions détectées lors d'examens histopathologiques dans les ovaires avec de nombreuses congestions dans la partie médullaire et des dommages à la membrana granulosa des follicules ovariens. Selon Aurich et al. (2006), la concentration de toxines détectée dans l'avoine naturellement contaminée n'a pas d'effets pertinents sur la libération des hormones de reproduction, la durée du cycle et l'histologie utérine chez les juments. Le raccourcissement du cycle a très probablement été causé par la collecte de biopsies de l'endomètre au 10e jour du cycle. Contrairement aux porcs (Edwards et

al. 1987) et aux ruminants (Mirocha et al. 1968 ; Bloomquist et al. 1982), les chevaux semblent être moins sensibles aux mycotoxines susmentionnées en ce qui concerne les fonctions de reproduction.

Selon D'Mello et al. (1999), la présence de ZON dans l'organisme d'une femme, administrée au-dessus d'un certain seuil, est particulièrement indésirable pendant la grossesse, car cette toxine réduit à la fois la survie embryonnaire et le poids du fœtus. Addition- allié, la ZON peut influencer l'utérus en diminuant la sécrétion de LH et de progestérone, et en altérant la morphologie des tissus utérins. Il a été observé que chez les porcs mâles, la toxine peut réduire la testostérone sérique, le poids des testicules et la spermatogenèse, ainsi qu'induire la féminisation et supprimer la libido. La ZON contribue à altérer l'appareil reproducteur des animaux de laboratoire et domestiques (souris, rats, cobayes, hamsters, lapins). Au cours des études de laboratoire, plusieurs effets œstrogènes ont été observés (diminution de la fertilité, augmentation des résorptions embryolétales, réduction de la taille des portées, modification du poids des glandes surrénales, thyroïde et hypophyse, et modifications des taux sériques de progestérone et d'œstradiol) ; toutefois, aucun effet tératogène n'a été constaté chez les souris, les rats, les cobayes ou les lapins (Zinedine et al. 2007).

Pour étudier les effets oestrogéniques potentiels de ce composé dans le cerveau, Turcotte et al. (2005) ont examiné les effets de la ZON sur l'expression des récepteurs neuronaux de la progestine et le comportement sexuel féminin chez les rats femelles. Des rats ovariectomisés ont été traités quotidiennement pendant 3 jours avec de la ZON (0,2, 1,0 et 2,0 mg), du benzoate d'œstradiol ou un véhicule (propylène glycol avec 10% d'éthanol). Ils ont ensuite été soit perfusés et leurs récepteurs de progestérone ont été visualisés par immunocytochimie, soit on leur a injecté de la progestérone et on a testé leur réceptivité sexuelle avec des rats mâles. Les cellules contenant les récepteurs de progestérone ont été comptées dans la zone préoptique médiane et dans l'hypothalamus ventromédial. Les deux doses les plus élevées de zéaralénone ont augmenté la concentration des récepteurs neuronaux de progestérone, tout comme 10 mg d'œstradiol. La dose la plus élevée de zéaralénone (2 mg) a également induit une densité de coloration des récepteurs de progestatif comparable à celle de 10 mg de benzoate d'œstradiol. Lors de tests comportementaux, des animaux ovariectomisés traités avec 2 mg de ZON suivi de progestérone ont montré des niveaux de réceptivité sexuelle comparables à ceux des femelles traitées quotidiennement avec du benzoate d'œstradiol (2 mg) suivi de progestérone. Ces études suggèrent que, bien que structurellement distincte et moins puissante que l'œstradiol, la ZON peut agir comme un agoniste des œstrogènes dans le cerveau du rat.

Vlata et ses collaborateurs (2006) ont étudié les effets cytopathiques *in vitro* de la ZON sur des cellules mononucléaires du sang périphérique humain (PBMC) fraîchement isolées, en relation avec la prolifération et la mort cellulaire de cellules non traitées et activées par des mitogènes. À des concentrations supérieures à 30 mg ml⁻¹, la ZON a totalement inhibé la prolifération des lymphocytes T et B due à la stimulation par la phytohémagglutinine et le mitogène pokeweed. Les effets inhibiteurs de la ZON étaient en outre liés à la nécrose/apoptose cellulaire.

La présence de zéaralénone dans les denrées alimentaires peut également provoquer l'hyperœstrogénisme chez les femmes, dont les organismes sont très sensibles à l'action des hormones oestrogéniques. Des niveaux trop élevés de ces hormones peuvent entraîner de nombreux troubles systémiques, se manifestant par exemple par une perte de libido, des dysfonctionnements ovariens et utérins, l'ovulation, la stérilité et des modifications néoplasiques de l'ensemble du système reproducteur (Shier et al. 2001 ; Tiemann et al. 2003).

Des études récentes indiquent l'effet de la ZON sur la croissance des cellules cancéreuses du sein humain contenant des récepteurs de réponse aux œstrogènes. Les effets oestrogéniques de concentrations élevées de ZON dans les aliments, avec une incidence croissante du cancer du sein, indiquent que l'exposition à la ZON peut contribuer au développement du cancer du sein (Yu et al. 2005).

En Pologne, afin de détecter la présence de zéaralénone dans le sérum sanguin des femmes présentant des modifications néoplasiques du système reproducteur, des examens ont été effectués au cours desquels la toxine a été enregistrée dans 13,5 % des cas avec un diagnostic positif indiquant la présence de cette toxine ainsi que de son dérivé l'azéaralénol dans les échantillons testés (Gajecki et al. 2004).

1.6. Alcaloïdes de l'ergot du seigle

Le terme « alcaloïde » désigne, de manière générique, un ensemble de molécules azotées et le plus souvent hétérocycliques. Elles proviennent majoritairement du métabolisme des végétaux et des champignons. Ce sont des métabolites secondaires issus de

la voie des acides aminés. Les alcaloïdes de l'ergot forment un groupe qui comprend une quarantaine de molécules, toutes isolées de sclérotes de champignon du genre *Claviceps*.

Leur puissante activité pharmacologique leur vaut d'être largement utilisées en médecine. Certains sont analgésiques ou antimitigraux quand d'autres sont hypertenseurs.

Le principal producteur d'alcaloïdes de l'ergot est *Claviceps purpurea*. L'ergot est le nom donné aux formes de résistance du genre *Claviceps*, les sclérotes. D'autres espèces appartenant à ce genre sont capables de produire des alcaloïdes : c'est notamment le cas de *Claviceps paspali*, *C. africana* et *C. fusiformis* (Maison Alfort et AFSSA, 2009 ; Brochard et Le Bacle, 2009). *C. purpurea* produit principalement des Ergopeptines, *C. africana* des Clavines, et *C. paspali* est capable de produire à la fois des Clavines et des toxines trémorgènes (Brochard et Le Bacle, 2009). Mais les *Claviceps spp* ne sont pas les seuls champignons producteurs d'alcaloïdes ; il a été observé qu'*Aspergillus fumigatus* était aussi en mesure de produire des alcaloïdes de l'ergot tels que les Fumigaclavines A, B, C et la Festuclavine (Panaccione et Coyle, 2005).

1.6.1. Toxicité de l'Alcaloïdes de l'ergot du seigle

Les effets des alcaloïdes sont multiples : effets cardiovasculaires, action sur les systèmes nerveux, immunitaire et reproducteur, contractions des fibres musculaires lisses... La multiplicité des effets toxiques s'explique par l'existence de nombreux alcaloïdes différents. Deux formes d'intoxication aux alcaloïdes ont été constatées : la forme convulsive et la forme gangréneuse (Maison Alfort et AFSSA, 2009).

La forme convulsive fait suite à une intoxication aiguë aux alcaloïdes de l'ergot. Elle est caractérisée par une neurotoxicité impliquant une agitation générale, des tremblements, des hallucinations, des convulsions, une paralysie et une faiblesse musculaire (Cornière, 2014). Elle se conclue le plus souvent par la mort.

La forme gangréneuse apparaît quant à elle après l'ingestion répétée de petites doses de divers alcaloïdes. Elle se manifeste par une nécrose des membres, qui est d'abord périphérique avant de se généraliser aux viscères (infarctus du myocarde, insuffisance rénale...). A des doses contrôlées, les alcaloïdes de l'ergot et leurs dérivés sont abondamment utilisés en médecine pour le traitement de la migraine (Dihydroergotamine-Diergo® Spray), le traitement de la maladie de Parkinson (Bromocriptine-Parlodel®), l'accélération des contractions utérines, l'inhibition de la lactation (Alban, 2016)

1.7. Patuline

La patuline (PAT) est une mycotoxine incluse dans un groupe de composés communément appelés lactones toxiques (4-hydroxy-4H-furo [3,2-c] pyr-an-2 (6H) -one). La structure de la patuline est montrée dans Fig6. Il est produit par un large éventail d'espèces fongiques du *Penicillium*, *Aspergillus*, *Byssoschlamys*, *Eupenicillium* et *Paecilomyces* genera à partir duquel *Penicillium expansum*, un contaminant commun des fruits endommagés, est le plus important (Morales et al., 2007). A une forte affinité pour les groupes sulfhydryle, ce qui explique son activité inhibitrice sur de nombreuses enzymes. Comme décrit pour les autres mycotoxines, la PAT peut altérer la réponse immunitaire de l'hôte. Les concentrations sériques d'immunoglobulines, une modification des réponses d'hypersensibilité et une augmentation du nombre de neutrophiles (Puel et al., 2010).

La toxigenèse de la Patuline, sur des substrats riches en glucides (fruits), est favorisée par des températures comprises entre 20 et 25°C. L'intervalle de températures idéales de production de Patuline est plutôt mince en comparaison de celui nécessaire à la croissance fongique, qui lui est compris entre 0 et 30°C (McCallum et al., 2002). Par ailleurs, la croissance de *Penicillium expansum* est largement favorisée par les blessures, chocs ou piqûres d'insectes, subies par le fruit. Les mauvaises conditions de stockage et de conservation des grains sont aussi des facteurs favorisant le développement du champignon et la production de Patuline.

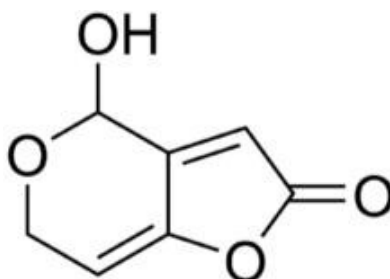


Figure 6: Structure chimique de la Patuline (Alban, 2016)

1.7.1. EffetsToxique de la patuline

L'activité cytotoxique de la paulitine a été évaluée en présence de diverses lignées de cellules cancéreuses humaines, en utilisant les protocoles établis (Vedrenne,2006). Il a alors été mis en évidence que son activité antitumorale était intéressante, notamment dans le cas des cancers du poumon ($IC_{50} = 5.8 \mu g.L^{-1}$) et du colon ($IC_{50} = 2.9 \mu g.L^{-1}$). Par ailleurs, la paulitine présente une activité antimalariale : elle révèle une IC_{50} de $7.0 \mu g.L^{-1}$ en présence d'un clone du *Plasmodium falciparum* sensible à la chloroquine et de $6.4 \mu g.L^{-1}$ dans le cas d'un clone résistant à la chloroquine. A contrario, l'isopaulitine ne présente aucune activité intéressante, démontrant ainsi que les propriétés biologiques de la paulitine ne sont pas uniquement dues à la présence du motif α -méthylène- γ -butyrolactone(Vedrenne,2006).

La toxicité est sa neurotoxicité que l'intoxication aiguë à la Patuline se distingue. Les signes d'une atteinte nerveuse sont peu spécifiques : convulsions, agitation, tremblements, paraplégie, hyperesthésie (Maison Alfort et AFSSA, 2009 ; Brochard et Le Bacle,2009). Une perturbation des sécrétions des hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes a aussi été rapportée.

Concernant la toxicité chronique, les études chez les animaux ont permis de mettre en évidence une perte pondérale, des œdèmes pulmonaires associés à une dyspnée, des perturbations rénales et gastro-intestinales.En plus de ses propriétés neurotoxiques, la Patuline est aussi cancérigène, mutagène, immunotoxique et cytotoxique (Brochard et Le Bacle,2009). Ces propriétés sont attribuées au caractère clastogène de la Patuline, c'est-à-dire à sa capacité à provoquer des ruptures dans les brins d'ADN. En revanche, sa cancérogénicité n'est pas établie, elle a été classée dans le groupe 3 du CIRC (Maison Alfort et AFSSA, 2009).

La patuline est connue pour être antibactérienne et cytotoxique et peut même être cancérigène (Cole et Cox 1981 ; Frisvad et al. 2004). On peut la trouver occasionnellement à des concentrations très élevées dans les ensilages de maïs. Lors d'une étude, environ 60% des échantillons ont été contaminés par cette toxine à des concentrations allant jusqu'à 40 mg kg⁻¹ (Escoula 1974).

1.8. PR Toxin

La toxine PR inhibe la synthèse des protéines et de l'ARN (Moule' et al. 1976 ; Moule' et al. 1978), est mutagène dans le test de Salmonella typhimurium (Ueno et al. 1978), et est cancérigène chez le rat (Polonelli et al. 1982). La toxine PR a été produite par 93 % et 77 % des isolats de *P. roqueforti* à partir d'ensilage d'herbe en balles en Norvège et en Irlande, respectivement (O'Brien et al. 2006). En raison de sa nature instable, la toxine PR dans l'ensilage de maïs et d'herbe contaminé par *P. roqueforti* n'est pas toujours détectée dans ce substrat (Skaar 1996 ; Müller et Amend 1997). Dans les échantillons d'ensilage d'herbe contaminés par *P. roqueforti*, aucune toxine PR n'a été détectée (O'Brien et al. 2006). On pense que la toxine PR a provoqué des mycotoxicoses chez des animaux vivants qui avaient consommé de l'ensilage contaminé par *P. roqueforti*(Boysen et al. 1996). Borg et al. (1991) cités dans Skaar (1996) ont montré que la toxine PR pouvait déprimer le système immunitaire

1.9. Roquefortine

La roquefortine est plus stable dans des conditions naturelles que la patuline ou la toxine PR (Boysen et al. 1996). La roquefortine a été déclarée neurotoxique (Wagener et al. 1980) et possède des propriétés antibactériennes (Kopp-Holtwiesche et Rehm 1990). Ohmomo et al. (1994) ont été les chercheurs de first à récupérer la roquefortine dans l'ensilage après son inoculation avec *P. roqueforti*, tandis que Tuller et al. (1998) ont trouvé la toxine dans 22 % des échantillons d'ensilage, avec des concentrations allant de 0,05 à 28 mg kg⁻¹ d'ensilage. Auerbach et autres (1998) ont criblé des ensilages d'herbe fanée et de maïs entier visiblement moisies et ont détecté la toxine dans 87 % des échantillons. Les auteurs ont également analysé des échantillons d'ensilage visiblement non moisie et ont détecté la roquefortine C dans 25 % des échantillons. La roquefortine C a été détectée dans de l'ensilage d'herbe en balles en Irlande contaminé par *P. roqueforti*, mais la toxine n'était pas présente dans les échantillons visuellement non moisies (O'Brien et al. 2006). Driehuis et al. (2008a) ont détecté une incidence plus élevée de roquefortine C (et d'acide mycophénolique) dans des échantillons d'ensilage d'herbe prélevés sur des ensilages utilisés pour l'alimentation et dont le sceau a été partiellement retiré, par rapport à l'ensilage qui est resté scellé (Driehuis et al. 2008b).

Le statut de la roquefortine en tant que mycotoxine reste incertain. Lorsque la roquefortine C a été détectée dans de l'herbe fanée et du maïs entier ensilé en Allemagne du Nord, rien n'indiquait qu'elle était l'agent responsable des problèmes de santé du bétail dans cette région (Auerbach et al. 1998). Lors d'une expérience d'alimentation des moutons, aucune toxicité n'a été révélée aux doses testées (jusqu'à 50 mg kg⁻¹ jour⁻¹), bien que le composé ait été absorbé et largement distribué dans les tissus examinés (Tuller et al. 1998). Cependant, une étude récente a montré que la roquefortine C est très toxique lorsqu'elle est inhalée (Rand et al. 2005). Haggblom (1990) indique que lors d'un empoisonnement de bétail, la roquefortine C a été trouvée dans des aliments à base d'orge

à 25 mg kg⁻¹ dans une ferme suédoise. Le grain était fortement infecté par *P. roqueforti*, avec une forte accumulation de mycélium. Cependant, lorsque le bétail a été nourri avec du grain sain, les symptômes de la maladie ont disparu.

1.10. Mycophenolicacid

L'acide mycophénolique est antibactérien et immunosuppresseur chez les animaux supérieurs (Bentley 2000). Il a été détecté dans l'ensilage (Muüller et Amend 1997 ; Schneweis et al. 2000) mais n'a jamais été impliqué dans les problèmes de santé du bétail. Sa toxicité aiguë pour les mammifères semble être faible, la dose orale létale de 50 % calculée pour les rats et les souris étant respectivement de 700 et 2 500 mg kg⁻¹ (Cole et Cox 1981). Les lapins ayant reçu des doses orales quotidiennes de 80 et 320 mg kg⁻¹ n'ont montré aucun signe apparent de toxicité (Adams et al. 1975). Chez les rats, cependant, l'administration orale de doses quotidiennes de l'ordre de 30 mg kg⁻¹ a provoqué une anémie, suivie de la mort plusieurs semaines plus tard. Des singes recevant 150 mg kg⁻¹ ont développé des douleurs abdominales, une diarrhée avec du sang et une anémie après 2 semaines d'alimentation (Wilson 1971). Il a été démontré que l'inhalation par des souris d'acide mycophénolique pur provoquait une réaction inflammatoire (Rand et al. 2005).

Schneweis et al. (2000) ont trouvé de l'acide mycophénolique présent dans 32 % des échantillons d'ensilage d'herbe et de maïs en Bavière à des niveaux allant de 0,02 à 35 mg kg⁻¹ et O'Brien et al. (2006) ont détecté la toxine dans des échantillons d'ensilage d'herbe en balles visuellement moisie (jusqu'à 20 mg kg⁻¹) et visuellement non moisie (<0,0-5 mg kg⁻¹).

Dzidic et al. (2006) ont montré que lorsque des moutons étaient nourris avec de l'ensilage contaminé par de l'acide mycophénolique, des concentrations élevées étaient mesurées dans le foie (2,6 mg g⁻¹) et les reins (3,6 mg g⁻¹), et ces auteurs ont conclu que des concentrations élevées d'acide mycophénolique exerçaient des propriétés immunosuppressives potentielles. En revanche, Mohr et al. (2007) ont administré quotidiennement à des moutons pendant 44 jours une dose de 300 mg d'acide mycophénolique (5,4 mg kg⁻¹ de poids corporel) sans impact évident sur l'état de santé général des moutons. Malgré le statut toxique actuel de ce métabolite, la consommation de composés immunosuppresseurs augmente le risque de maladies infectieuses chez les animaux d'élevage.

En 2003, certains États membres de l'UE, ainsi que le Parlement européen, ont attiré l'attention de la Commission européenne sur la nécessité d'évaluer les substances nouvellement découvertes en vue de les inclure comme indésirables dans les aliments pour animaux. La possibilité que l'acide mycophénolique entre dans la chaîne alimentaire humaine via la viande ou le lait pourrait constituer un risque potentiel, d'où l'intérêt de la Commission européenne pour ce métabolite. La Commission estime que l'acide mycophénolique peut représenter un risque émergent, mais la capacité de qualifier et de quantifier ce risque n'est pas disponible actuellement (Commission européenne 2003).

1.11. Citrinine

C'est une petite molécule de faible masse molaire (250 g/mol), constituée d'un benzopyrane phénolique (figure 7). Elle a été découverte la première fois sur du « riz jaune » contaminé par *Penicillium citrinum*. C'est une mycotoxine produite principalement par des moisissures appartenant aux genres *Penicillium*, *Aspergillus* et *Monascus*, et dont les principales espèces productrices sont : *Aspergillus terreus*, *A. carneus*, *Penicillium citrinum*, *P. verrucosum* et *P. camemberti*.

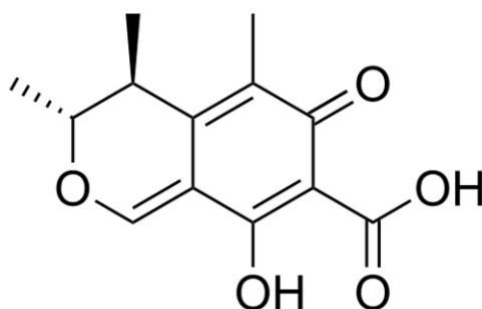


Figure 7 : Structure chimique de la Citrinine (Alban, 2016)

1.11.1 Effet de toxique de la Citrinine

Outre ses propriétés immunotoxiques, hépatotoxiques, tératogènes et embryotoxiques, la Citrinine est surtout reconnue pour son intense toxicité rénale. Souvent produite simultanément avec l'OTA, elle est aussi suspectée d'être impliquée dans la Néphropathie Endémique des Balkans (Maison Alfort et AFSSA, 2009). De plus, la Citrinine, dont les effets néfastes sont exacerbés en présence d'OTA, serait à l'origine de l'augmentation de l'incidence de tumeurs rénales (Brochard et Le Bacle, 2009). De par ses activités d'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et d'initiation de la formation de DRO, la Citrinine possède aussi des propriétés antibiotiques.

CONCLUSION

Après avoir dressé cette liste quasi exhaustive des mycotoxines, nous pouvons dès maintenant observer la diversité exceptionnelle qui entoure les mycotoxines. En effet, la diversité est grande, premièrement quant aux origines des toxines de par la variété des champignons producteurs, leurs écologies plurielles et leur production hétérogène. Secondairement les mycotoxines sont inégales par leurs structures chimiques, leurs dérivés ou métabolites secondaires. Enfin on note une multiplicité dans les effets de ces toxines ainsi que dans les espèces atteintes.

REFERENCES

- [1] Abbas H.K., Williams W.P., Windham G.L., Pringle H.C. 3rd, Xie W., Shier W.T., (2002), Aflatoxin and fumonisin contamination of commercial corn (Zeamays) hybrids in Mississippi, J. Agric. Food Chem., 50 (18), 5246-5254
- [2] Abbas H.K., Ocamb C.M., (1995), First report of production of fumonisin B1 by *Fusarium polyphialidium* collected from seeds of *Pinus strobus*, Plant Dis., 79, 642-645
- [3] Abbas H.K., Ocamb C.M., Xie W.P., Mirocha C.J., Shier W.T., (1995), First report of fumonisins B1, B2 and B3 produced by *Fusarium oxysporum* var *redolens*, Plant Dis., 79, 968-973
- [4] Abbas H.K., Smeda R.J., Duke S.O., Shier, W.T., (1997), Fumonisin-Plant interactions, Bulletins of the Institute for Comprehensive Agricultural Sciences, Kinki University, 5, 63-73.
- [5] Adams E, Todd G, Gibson W (1975) Long-term toxicity study of mycophenolic acid in rabbits. *Toxicol Appl Pharm* 34:509-512
- [6] Alban Gauthier. Les mycotoxines dans l'alimentation et leur incidence sur la santé. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01315198.
- [7] Auerbach H, Oldenburg E, Weissbach F (1998) Incidence of *Penicillium roqueforti* and *roquefortine C* in silages. *J Sci Food Agric* 76:565-572
- [8] Aurich JE, Hoppen HO, Trampler R, Zentek J, Boehm J, Razzazi-Fazeli E, Aurich C (2006) Effects of mycotoxins on reproductive function in mares. *Anim Reprod Sci* 94:238-241
- [9] Ayalew A., Fehrmann H., Lepschy J., Beck R., Abate D., (2006), Natural occurrence of mycotoxins in staple cereals from Ethiopia, *Mycopathologia*, 162 (1), 57-63
- [10] Bbosa, G.S., Kitya, D. & Lubega, A. (2013) Review of the Biological and Health Effects of Aflatoxins on Body Organs and Body Systems. In *Aflatoxin - Recent Advances and Future Prospects*, chapter 12, pp 240 - 265.
- [11] Bennett, J.W., et Klich, M. (2003). Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews* 16, 497-516.
- [12] Bentley R (2000) Mycophenolic acid: a one hundred year odyssey from antibiotic to immunosuppressant. *Chem Rev* 100:3801-3825
- [13] Berek L, Petri IB, Mesterhazy A, Teren J, Molnár J (2001) Effects of mycotoxins on human immune functions in vitro. *Toxicol In Vitro* 15:25-30
- [14] Bloomquist C, Davidson JN, Pearson EG (1982) Zearalenone toxicosis in prepubertal dairy heifers. *J Am Vet Med Assoc* 180:164-165
- [15] Boysen M, Skouboe P, Frisvad J, Rossen L (1996) Reclassification of the *Penicillium roqueforti* group into three species on the basis of molecular genetic and biochemical profiles. *Microbiology* 142:541-549
- [16] Brochard G, Le Bacle C. Mycotoxines en milieu de travail. I. Origine et propriétés toxiques des principales mycotoxines. Document pour le médecin du travail, DMT n°129, Septembre 2009.
- [17] Castegnaro M. et Pfohl-Leszkowicz (A.) Les mycotoxines: contaminants omniprésents dans l'alimentation animales et humaines. In : M. Moll, N. Moll (Eds) *La sécurité alimentaire du consommateur*, Tec & doc, Lavoisier, Londres, Paris, New York, 2002, 127-179.

- [18] Chu, F.S. and Li, G.Y. (1994) Simultaneous occurrence of fumonisin B1 and other mycotoxins in moldy corn collected from the People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer. *Applied and Environmental Microbiology* 60, 847-852.
- [19] Cole RJ, Cox RH (1981) *Handbook of toxic fungal metabolites*. Academic, New York
- [20] European Commission (2003) Mycotoxins. In: Opinion of the scientific committee on animal nutrition on undesirable substances in feed (adopted on 20 February 2003). European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General, Brussels, pp 1-24
- [21] Čonková E, Laciaková A, Pastorová B, Seidel H, Kováč G (2001) The effect of zearalenone on some enzymatic parameters in rabbits. *Toxicol Lett* 121:145-149
- [22] Čonková E, Laciaková A, Kováč G, Seidel H (2003) Fusarial toxins and their role in animal diseases. *Vet J* 165:214-220
- [23] Curtui VG, Gareis M, Usleber E, Mařtlbauer E (2001) Survey of Romanianslaughtered pigs for the occurrence of mycotoxins ochratoxins A and B and zearalenone. *Food Add Contam* 18: 730-738
- [24] Cooper, M.S., Fehniger, T.A., Turner, S.C., Chen K.S., Ghaheeri, B.A., Ghayur, T., Carson, W.E. and Caligiuri, M.A. (2001) Human natural killer cells: A unique innate immunoregulatory role for the CD56bright subset. *Blood* 97, 3146-3151.
- [25] Coppock R.W., Swanson S.P., Gelberg H.B., Koritz G.D., Hoffman W.E., Buck W.B., Vesonder B.S., (1985), Preliminary study of the pharmacokinetics and toxicopathy of deoxynivalenol (vomitoxin) in swine, *Am. J. Vet. Res.*, 46 (1), 169-174.
- [26] Cornière A. Les Alcaloïdes de l'ergot : mycotoxines ré-émergentes ? Toxinogénèse et toxicité pour l'Homme et les animaux. Sous la direction de Kolf-Clauw M. Thèse de doctorat de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, 2014. 99p. Disponible sur : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>.
- [27] Cui, A., Hua, H., Shao, T., Song, P., Kong, Q., Luo, T. & Jiang, Y. (2015) Aflatoxin B1 induces Src phosphorylation and stimulates lung cancer cell migration. *Tumor Biology*, 1-7.
- [28] Cusamano, V., Costa, G.B. and Seminara, S. (1990) Effect of aflatoxins on rat peritoneal macrophages. *Applied and Environmental Microbiology* 56, 3482-3484.
- [29] Cusumano, V., Rossano, F., Merendino, R.A., Arena, A., Costa, G.B., Mancuso, G., Baroni, A. and Losi, E. (1996) Immunobiological activities of mould products: functional impairment of human monocytes exposed to aflatoxin B1. *Research Microbiology* 147, 385-391.
- [30] Diaz G.J., Boermans H.J., (1994), Fumonisin intoxicosis in domestic animals: a review, *Vet. Hum. Toxicol*, 36, 548-555.
- [32] Di Mello J.P.F., Parker J.K., MacDonald A.M.C., Placinta C.M., (1997), Fusarium mycotoxins in Di Mello J.P.F., Ed. "Handbook of plant and fungal toxicants", CRC Press, Boca Raton FL, 287-301.
- [33] Di Mello JPF, Placinta CM, McDonald AMC (1999) Fusarium mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Sci Technol* 18:183-205
- [34] Driehuis F, Spanjer MC, Scholten JM, te Giffel MC (2008a) Occurrence of mycotoxins in feed-stuffs of dairy cows and estimation of total dietary intakes. *J Dairy Sci* 91:4261-4271
- [35] Driehuis F, Spanjer MC, Scholten JM, te Giffel MC (2008b) Occurrence of mycotoxins in maize, grass and wheat silage for dairy cattle in the Netherlands. *Food Addit Contam B* 1:41-50
- [36] Dragacci S. Risques potentiels liés à la présence de mycotoxines dans les plantes. [en ligne] (2002) Adresse URL : <http://www.afssa.fr/ftp/colloques/ogm1/04.pdf>. Consulté le 12/01/2005.
- [37] Dugyala, R.R., Sharma, R.P., Tsunda, M. and Riley, R.T. (1998) Tumor necrosis factor- α as a contributor in fumonisin B1 toxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 285, 317-324.
- [38] Dzidic A, Prgomet C, Mohr A, Meyer K, Bauer J, Meyer HHD, Pfaffl MW (2006) Effects of mycophenolic acid on inosine monophosphate dehydrogenase I and II mRNA expression in white blood cells and various tissues in sheep. *J Vet Med A* 53:163-169.
- [39] Edwards S, Cantley TC, Rottinghaus GE, Osweiler GD, Day BN (1987) The effect of zearalenone on reproduction in swine. The relationship between ingested zearalenone dose and anestrus in non-pregnant, sexually mature gilts. *Theriogenology* 28:43-49
- [40] Escoula L (1974) Toxinogenic moulds in ensilaged forage. I. Presence of patulin in silage cutting fronts. *Ann Rech Vétér* 5:423-432
- [41] FDA (Food and Drug Administration). (2001) Guidance for industry: Fumonisin levels in human foods and animal feeds; Availability. *Federal Register* November 9, 2001; 66 (218), 56688- 56689. See also FDA – CFSAN background papers on Final

- Guidance (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/fumongu2.html>) and in support of fumonisins levels in foods (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/fumonbg3.html>) and feeds (<http://www.cfsan.fda.gov/dms/fumonbg4.html>).
- [42] FAO (Food and Agriculture Organization). (2004) Worldwide Regulations for Mycotoxins in Foods and Feeds in 2003. FAO Food and Nutrition Paper 81. Rome, Italy
- [43] Frisvad JC, Smedsgaard J, Larsen TO, Samson RA (2004) Mycotoxins, drugs and other extralites produced by species in *Penicillium* subgenus *Penicillium*. *Stud Mycol* 49:201–241
- [44] Fritsche S, Steinhart H (1999) Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. *Eur Food Technol* 209:153–179
- [45] Fuchs, R., Peraica, M., 2005. Ochratoxin A in human kidney diseases. *Food Addit. Contam.* 22 (Suppl. 1), 53–57.
- [46] Fung F. M.D., M.S., Clark M.D R. F. Health Effects of Mycotoxins: A Toxicological Overview. *Journal of Toxicology CLINICAL TOXICOLOGY* Vol. 42, No. 2, pp. 217–234, 2004.
- [47] Gajecki M, Przybylowicz M, Obremski K, Zielonka Ł, Zwierzchowski W, Skorka-Wyszynska E, Gajecka M, Polak M, Jakimiuk E (2004) Preliminary results of monitoring research over zearalenone presence in blood of women with neoplastic lesions in reproductive system. *Polish J Vet Sci* 7:153–156
- [48] Gaumy J.L, Bailly J.D, Burgat V, et al. Zéaralénone : propriétés et toxicité expérimentale. Groupe de Mycotoxicologie E.N.V.T Toulouse. *Revue Méd. Vét.* 152, 2001. 234p.
- [49] Gelderblom W.C.A., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F.O., Thiel, P.G., Horak, M.J., Vleggaar, R., and Kriek, N.P.J. (1988) Fumonisin - Novel mycotoxin with cancer promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Applied and Environmental Microbiology* 54, 1806-1811.
- [50] Gelderblom, W.C.A., Kriek, N.P.J., Marasas, W.F.O., and Thiel, P.G. (1991) Toxicity and carcinogenicity of the *Fusarium moniliforme* metabolite, fumonisin B1, in rats. *Carcinogenesis* 12, 1247-1251.
- [51] Gelderblom, W.C.A., Snyman, S.D., Abel, S., Lebepe-Mazur, S., Smuts, C.M., van der Westhuizen, L., Marasas, W.F.O., Victor, T.C., Knasmüller, S., and Huber, W. (1996) Hepatotoxicity and carcinogenicity of the fumonisins in rats. A review regarding mechanistic implications for establishing risk in humans. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 392, 279-296.
- [52] Gelderblom W.C., Galendo D., Abel S., Swanevelder S., Marasas W.F., Wild C.P., (2001), Cancer initiation by fumonisin B1 in rat liver: role of cell proliferation, *Cancer Lett.*, 169, 127-137.
- [53] Gelderblom, W.C.A., Marasas, W.F.O., Lebepe-Mazur, S., Swanevelder, S., Vessey, C.J., de la M. Hall, P. (2002) Interaction of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in a short-term carcinogenesis model in rat liver. *Toxicology* 171, 161-173.
- [54] Gelineau-van Waes, J., Starr, L., Maddox, J., Alleman, F., Voss, K.A., Wilberding, J. and Riley, R.T. (2005) Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: Mechanisms in an in vivo mouse model. *Birth Defects Res (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 73, 487-497.
- [55] Gentry P.A., Ross M.L., Chan P.K.C., (1984), Effect of T-2 toxin on hematological and serum enzymes parameters, *Vet Hum Toxicol.*, 26 (1), 24-28.
- [56] Golinski P, Nowak T (2004) Dietary origin of mycotoxins with estrogenic potential and possible health implications to female dogs. *Polish J Vet Sci* 4:337–341
- [57] Gora M, Luczynski MK, Smoczynski L, Obremski K, Polak M, Swist M, Zielonka L, Gajecki M (2004) Modification of zearalenone structure in model and natural conditions. *Polish J Vet Sci* 7(3):181–185
- [58] Guezlane-Tebibel N., Bouras N., Ould El Hadj M. D. Les mycotoxines : un danger de santé public. *Algerian journal of arid environment* 32 vol. 6, n°1, Juin 2016: 32-49.
- [59] Haggblom P (1990) Isolation of roquefortine C from feed grain. *Appl Environ Microbiol* 56:2924–2926
- [60] Harris B., Staples C.R. The Problems of Mycotoxins in Dairy Cattle Rations. 1992. [en ligne] (juin 1992) Adresse URL : http://edis.ifas.ufl.edu/BODY_DS152 Consulté le 14/02/2003
- [61] Hendricks, K. (1999) Fumonisin and neural tube defects in south Texas. *Epidemiology* 10, 198-200.
- [62] Hinoshita F., Suzuki Y., Yokoyama K., Hara S., Yamada A., Ogura Y., Hashimoto H., Tomura S., Marumo F., Ueno Y., (1997), Experimental IgA nephropathy induced by low dose environmental mycotoxin, nivalenol, *Nephron.*, 75, 469-478
- [63] Howard, P.C., Eppley, R.M., Stack, M.E., Warbritton, A., Voss, K.A., Lorentzen, R.J., Kovach, R.M., Bucci, T.J. (2001) Fumonisin B1 carcinogenicity in a two-year feeding study using F344 rats and B6C3F1 mice. *Environmental Health Perspectives* 109 (Suppl. 2), 277-282.

- [64] IARC (International Agency for Research on Cancer). (1993) Aflatoxins. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. 56, 245-395.
- [65] IARC (2000) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of IARC evaluations. IARC, Lyon
- [66] Jiang, Y., Jolly, P.E., Ellis, W.O., Wang, J.S., Phillips, T.D. and Williams, J.H. (2005) Aflatoxin B1 albumin adduct levels and cellular immune status in Ghanaians. *International Immunology* 17, 807-814.
- [67] Jiang, Y., Jolly, P.E., Preko, P., Wang, J.-S., Ellis, W.O., Phillips, T.D. & Williams, J.H. (2008) Aflatoxin-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus disease. *Clinical & Developmental Immunology*, 2008, 790309.
- [68] Kopp-Holtwiesche B, Rehm HJ (1990) Antimicrobial action of roquefortine. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 10:41-44
- [69] Kurtz, R.S. and Czuprynski, C.J. (1992) Effects of aflatoxin B1 on in vitro production of interleukin-1 by bovine mononuclear phagocytes. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 34, 149-158.
- [70] Lewis, L., Onsongo, M., Njapau, H., Schurz-Rogers, H., Luber, G., Kieszak, S., Nyamongo, J., Backer, L., Dahiye, A., Misore, A., DeCock, K. & Rubin, C. (2005) Aflatoxin contamination of commercial maize products during an outbreak of acute aflatoxicoses in Eastern and Central Kenya. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1763-1767.
- [71] Li S., Ouyang Y., Yang G.H., Pestka J.J., (2000), Modulation of transcription factor AP-1 activity in murine EL-4 thymomacells by vomitoxin (deoxynivalenol), *Toxicol Appl Pharmacol.*, 163 (1), 17-25.
- [72] Luo Y., Yoshizawa T., Katayama T., (1990), Comparative study on the natural occurrence of Fusarium mycotoxins (trichothecenes and zearalenone) in corn and wheat from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China, *Appl. Environ. Microbiol.*, 56 (12), 3723-3726
- [73] Maison Alfort, AFSSA. Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. Rapport final, Maison Alfort, AFSSA, Mars 2009. Ressource numérique disponible sur : <https://www.anses.fr>.
- [74] Marasas, W.F.O. (1997) Risk assessment of fumonisins produced by *Fusarium moniliforme* in corn. *Cereal Research Communications* 25, 399-406.
- [75] Marasas, W.F.O., Riley, R.L., Hendricks, K.A., Stevens, V.L., Sadler, T.W., Gelineau-van Waes, J., Missmer, S.A., Cabrera, J., Torres, O., Gelderblom, W.C.A., Allegood, J., Martinez, C., Maddox, J., Miller, J.D., Starr, L., Sullards, M.C., Roman, A.V., Voss, K.A., Wang, E., and Merrill, A., Jr. (2004). Fumonisin disrupts sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: A potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *Journal of Nutrition* 134, 711-716.
- [76] Marin, D.E., Taranu, I., Bunaciu, R.P., Pascale, F., Tudor, D.S., Avram, N., Sarca, M., Cureu, I., Criste, R.D., Suta, V. and Oswald, I.P. (2002) Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. *Journal of Animal Science* 80, 1250-1257.
- [77] Marin, S., Ramos, A.J., Cano-Sancho, G. & Sanchis, V. (2013) Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 218-237.
- [78] Marpegan M.R., Perfumo C.J., Godoy H.M., Sala de Miguel M., Diaz E., Risso M.A., (1988), Feed refusal of pigs caused by *Fusarium* mycotoxins in Argentina, *J. Vet. Med., A*,
[79] 35, 610-616.
- [80] Meisssonier, G.M., Pinton, P., Laffitte, J., Cossalter, A.-M., Gong, Y.Y., Wild, C.P., Bertin, G., Galtier, P. & Oswald, I.P. (2008) Immunotoxicity of aflatoxin B1: impairment of the cell-mediated response to vaccine antigen and modulation of cytokine expression. *Toxicology and applied pharmacology*, 231, 142-9.
- [81] McCallum J.L, Tsao R, Zhou T. Factors affecting patulin production by *Penicillium expansum*. *J. of Food Protection*, 65(12), 2002. 1937-1942.
- [82] McEvoy TG, Robinson JJ, Ashworth JA, Rooke JA, Sinclair KD (2001) Feed and forage toxicants affecting embryo survival and fetal development. *Theriogenology* 55:113-129
- [83] Meko, F.A., Hardie, L.J., Evans, S.W. and Wild, C.P. (2001) Deoxynivalenol-induced immunomodulation of human lymphocyte proliferation and cytokine production. *Food Chemistry and Toxicology* 39, 827-836.
- [84] Miller, J.D. (1995) Fungi and mycotoxins in grain: Implication for stored product research. *Journal of Stored Products Research* 31, 1-16.
- [85] Miller, J.D. (2002) Aspects of the ecology of *Fusarium* toxins in cereals. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 504, 19-27.

- [86] Mirocha CJ, Harrison J, Nichols AA, McClintock M (1968) Detection of a fungalestrogen in hay associated with infertility in dairy cattle. *Appl Microbiol* 16:797–798
- [87] Mohr AI, Lorenz I, Baum B, Hewicker-Trautwein M, Pfaffl M, Dz'idic' A, Meyer HHD, Bauer J, Meyer K (2007) Influence of oral application of mycophenolic acid on the clinical health status of sheep. *J Vet Med A* 54:76–81
- [88] Mohapatra, N.K. and Roberts, J.F. (1985) In vitro effect of aflatoxin B1 on rat liver macrophages (Kupffer cells). *Toxicology Letters* 29, 177–181.
- [89] Morales H., Marin S., Rovira A., Ramos A.J., Sanchis V., (2007), Patulin accumulation in
- [90] apples by *Penicillium expansum* during postharvest stages, *Lett. Appl. Microbiol.*, 44, 30–35.
- [91] Moon, E.Y., Rhee, D.K. and Pyo, S. (1999) In vitro suppressive effect of aflatoxin on murine peritoneal macrophage functions. *Toxicology* 133, 171–179.
- [92] Moule' Y, Jemmali M, Rousseau N (1976) Mechanism of the inhibition of transcription by PR toxin, a mycotoxin from *Penicillium roqueforti*. *Chem Biol Interact* 14:207–216
- [93] Moule' Y, Jemmali M, Darracq N (1978) Inhibition of protein synthesis by PR toxin, a mycotoxin from *Penicillium roqueforti*. *FEBS Lett* 88:341–344
- [94] Muller HM, Amend R (1997) Formation and disappearance of mycophenolic acid, patulin, penicillic acid and PR toxin in maize silage inoculated with *Penicillium roqueforti*. *Arch Anim Nutr* 50:213–225
- [95] Neldon-Ortiz, D.L. (1991) Direct and microsomal activated aflatoxin B1 exposure and its effects on turkey peritoneal macrophage functions in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology* 109, 432–442.
- [96] Neldon-Ortiz, D.L. and Qureshi, M.A. (1992) Effect of aflatoxin B1 embryonic exposure on mononuclear phagocytic cell functions. *Developmental and Comparative Immunology* 16, 187–196.
- [97] Nelson, P.E., Plattner, R.D., Shackelford, D.D. and Desjardins, A.E. (1992) Fumonisin B1 production by species other than *Fusarium moniliforme* in section *Liseola* and some related species. *Applied and Environmental Microbiology* 58, 984–989
- [98] Nelson P.E., Plattner R.D., Shackelford D.D., Desjardins A.E., (1992), Fumonisin B1 production by *Fusarium* species other than *F. moniliforme* in section *Liseola* and by some related species, *Appl. Environ. Microbiol.*, 58, 986–989.
- [99] Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A (2004) Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol* 18:803–811
- [100] Nogowski L. Effect of the myco-estrogen zearalenone on carbohydrate and lipid metabolism indices in ovariectomized female rats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 75, 1996. 156–163
- [101] Norred W., Plattner R.D., Vesonder R.F., Bacon C.W., Voss K.A., (1992), Effect of selected secondary metabolites of *Fusarium moniliforme* on unscheduled synthesis of DNA by rat primary hepatocytes, *Food Chem. Toxicol.*, 30, 233–237.
- [102] O'Brien M, Nielsen KF, O'Kiely P, Forristal PD, Fuller HT, Frisvad JC (2006) Mycotoxins and other secondary metabolites produced in vitro by *Penicillium paneum* Frisvad and *Penicillium roqueforti* Thom isolated from baled grass silage in Ireland. *J Agric Food Chem* 54:9268–9276
- [103] Ohmomo S, Kitamoto HK, Nakajima T (1994) Detection of roquefortines in *Penicillium roqueforti* isolated from moulded maize silage. *J Sci Food Agric* 64:211–215
- [104] OMS. (2002) Evaluation of Certain Mycotoxins in Food. Fifty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report 906, 16–27.
- [105] Oswald I.P., Comera C., (1998), Immunotoxicity of mycotoxins, *Rev. Med., Vet.*, 149, 585–590
- [106] Panaccione D.G, Coyle C.M. Abundant respirable ergot alkaloids from the common airborne fungus *Aspergillus fumigatus*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 71(6), 2005. 3106–3111.
- [107] Parent-Massin, Ficheux, and Galtier (2013). Mycotoxines et sécurité alimentaire. *EMC - Pathologie Professionnelle et de L'environnement* 8, 1– 1
- [108] Pfohl-Leskowicz, A., Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I.N., Castegnaro, M., 2002. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours, a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Add. Contam.* 19, 282–302.
- [109] Pfohl-Leskowicz, A., Tozlovanu, M., Manderville, R., Peraica, M., Castegnaro, M., Stefanovic, V., 2007. New molecular and field evidences for the implication of mycotoxins but not aristolochic acid in human nephropathy and urinary tract tumor. *Mol. Nutr. Food Res.* 51, 1131–1146.

- [110] Placinta C.M., D'Mello J.P.F., MacDonald A.M.C., 1999, A review of worldwide contamination of cereal grain and animal feed with *Fusarium* mycotoxins, *Anim. Feed Sci. Technol.*, 78, 21-37
- [111] Pohland A.E., Nesheim S., Friedman L., (1992), Ochratoxin A, a review, *Pure, Appl. Chem.*, 64, 1029-1046.
- [112] Polonelli L, Lauriola L, Morace G (1982) Preliminary studies on the carcinogenic effects of *Penicillium roqueforti* (PR toxin) on rats. *Mycopathologia* 78:125-127
- [114] Popiel J, Nicpon J, Sapikowski G (2004) Effect of the dry feed contaminated with moulds on the prevalence of alimentary tract disorders in cats. *Polish J Vet Sci* 7:149-151
- [115] Rand TG, Giles S, Flemming J, Miller JD, Puniani E (2005) Inflammatory and cytotoxic responses in mouse lung exposed to purified toxins from buildings isolated *Penicillium brevicompactum* Dierckx and *P. chrysogenum* Thom. *Toxicol Sci* 87:213-222
- [116] Rheeder, J.P., Marasas, W.F.O., Thiel, P.G., Sydenham, E.W., Shephard, G.S., van Schalkwyk, D.J. (1992) *Fusarium moniliforme* in corn in relation to human esophageal cancer in Transkei. *Phytopathology* 82, 353-357.
- [117] Rheeder, J.P., Marasas, W.F.O. and Vismer, H.F. (2002) Production of fumonisin analogs by *Fusarium* species. *Applied and Environmental Microbiology* 68, 2101-2105.
- [118] Sadler, T.W., Merrill, A.H., Stevens, V.L., Sullards, M.C., Wang, E. and Wang, P. (2002) Prevention of fumonisin B1-induced neural tube defects by folic acid. *Teratology* 66, 169-176.
- [119] Schneeweis I, Meyer K, Hörmansdorfer S, Bauer J (2000) Mycophenolic acid in silage. *Appl Environ Microbiol* 66:3639-3641
- [120] Schollenberger M., Müller H.M., Rüfle M., Suchy S., Planck S., Drochner W., (2005), Survey of *Fusarium* toxins in foodstuffs of plant origin marketed in Germany, *Int. J. Food Microbiol.*, 97 (3), 317-326
- [121] Schollenberger M., Müller H.M., Rüfle M., Suchy S., Plank S., Drochner W., (2006), Natural occurrence of 16 *Fusarium* toxins in grains and feedstuffs of plant origin from Germany, *Mycopathologia*, 161 (1), 43-52.
- [122] Seeling K, Dañnicke S, Ueberschär KH, Lebzien P, Flachowsky G (2005) On the effects of *Fusarium* toxin-contaminated wheat and the feed intake level on the metabolism and carry over of zearalenone in dairy cows. *Food Addit Contam* 22(9):847-855
- [123] Shephard, G.S., Sydenham, E.W., Thiel, P.G., Gelderblom, W.C.A. (1990) Quantitative determination of fumonisins B1 and B2 by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Liquid Chromatography* 13, 2077-2087.
- [124] Shephard, G.S., Thiel, P.G., Stockenström, S. and Sydenham, E.W. (1996) Worldwide survey of fumonisin contamination of corn and corn-based products. *JAOAC International* 79, 671-687.
- [125] Shier WT, Shier AC, Xie W, Mirocha CJ (2001) Structure-activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins. *Toxicon* 39:1435-1438
- [126] Skorska-Wyszynska E, Jakimiuk E, Gajecka M, Mlynarczyk J, Obremski K, Gajecki M (2004) Preliminary evaluation of influence of zearalenone on cocultures of granulosa and internal theca cells of ovarian follicles in bitches in vitro culture. *Polish J Vet Sci* 7:305-309
- [127] Skaar I (1996) Mycological survey and characterisation of the mycobiota of big bale grass silage in Norway. PhD Dissertation. Norwegian College of Veterinary Medicine, Norway
- [128] Sinha K.K., Bhatnagar D. *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*. Marcel Dekker : New York, 1998, 520 p.
- [129] Silvotti, L., Petterino, C., Bonomi, A. and Cabassi, E. (1997) Immunotoxicological effects on piglets of feeding sow diets containing aflatoxins. *Veterinary Record* 141, 469-472.
- [130] Sorenson, W.G., Gerberik, G.F., Lewis, D.M. and Castranova, V. (1986) Toxicity of mycotoxins for the rat pulmonary macrophages in vitro. *Environmental Health Perspectives* 66, 45-53.
- [131] Sugita-Konishi Y., Nakajima M., Tabata S., Ishikuro E., Tanaka T., Norizuki H., Itoh Y., Aoyama K., Fujita K., Kai S., Kumagai S., (2006), Occurrence of aflatoxins, ochratoxin A, and fumonisins in retail foods in Japan, *J Food Prot.*, 69 (6), 1365-1370
- [132] Tabuc Cristina. Flore fongique de différents substrats et conditions optimales de production des mycotoxines. Sous la direction de Sesan Tatiana et Bailly Jean-Denis. Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, 2007. 190p. Ressource numérique disponible sur : oatao.univ-toulouse.fr/7652

- [133] Tiemann U, Tomek W, Schneide F, Vanselow J (2003) Effects of the mycotoxins a- and b-zearalenol on regulation of progesterone synthesis in cultured granulosa cells from porcine ovaries. *Reprod Toxicol* 17:673–681
- [134] Tüller G, Armbruster G, Wiedenmann S, Hañichen T, Schams D, Bauer J (1998) Occurrence of roquefortine in silage – toxicological relevance to sheep. *J Anim Physiol Anim Nutr* 80:246–249
- [135] Turcotte JC, Hunt PJB, Blaustein JD (2005) Estrogenic effects of zearalenone on the expression of progesterone receptors and sexual behavior in female rats. *Horm Behav* 47:178–184
- [136] Turner, P.C., Sylla, A., Diallo, M.S., Castegnaro, J.J., Hall, A.J. and Wild, C.P. (2002) The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 17, 5441–5448.
- [137] Turner, P.C., Moore, S.E., Hall, A.J., Prentice, A.M. and Wild, C.P. (2003) Modification of immune function through exposure to dietary aflatoxin in Gambian children. *Environmental Health Perspectives* 111, 217–220.
- [138] Ueno Y, Kubota K, Ito T, Nakamura Y (1978) Mutagenicity of carcinogenic mycotoxins in *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res* 38:536–542
- [139] Vedrenne Emeline. Vers la synthèse totale de la paulitine. Etude de nouvelles réactions de métathèse. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2006. Français. pastel-00001926
- [140] Vlata Z, Porichis F, Tzanakakis G, Tsatsakis A, Krambovitis E (2006) A study of zearalenone cytotoxicity on human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol Lett* 165:274–281
- [141] Wagener RE, Davis ND, Diener UL (1980) Penitrem A and roquefortine production by *Penicillium commune*. *Appl Environ Microbiol* 39:882–887
- [142] Waskiewicz A (2006) Selected mycotoxins in human and animal tissue as a result of food and feed contamination. PhD Thesis, Agricultural University, Poznan, Poland
- [143] Watzl, B., Neudecker, C., Hansch, G.M., Rechkemmer, G. and Pool-Zovel, B.L. (1999) Short-term moderate aflatoxin exposure has only minor effects on the gut-associated lymphoid tissue of Brown Norway rats. *Toxicology* 138, 93–102.
- [144] Wild, C.P., Rasheed, F.N., Jawla, M.F.B., Hall, A.J., Jansen, L.A.M. & Montesano, R. (1991) In-utero exposure to aflatoxin in West Africa. *The Lancet*, 337, 1602.
- [145] Wild, C.P. & Turner, P.C. (2002) The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis*, 17, 471–481.
- [146] Williams, J.H., Phillips, T.D., Jolly, P.E., Stiles, J.K., Jolly, C.M. & Aggarwal, D. (2004) Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 1106–1122.
- [147] Williams BA, Mills KT, Burroughs CD, Bern HA (1989) Reproductive alterations in female C57BL/6 mice exposed neonatally to zearalenone, an estrogenic mycotoxin. *Cancer Lett* 46:225–230
- [148] Wilson BJ (1971) Miscellaneous *Penicillium* toxins. In: Ciegler S, Kadis S, Ajl SJ (eds) *Microbial toxins*. Academic, New York, pp 459–521
- [149] Wu, F., Groopman, J.D. & Pestka, J.J. (2014) Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annual Review of Food Science and Technology*, 5, 351–372.
- [150] Yeh, F., Yu, M.C., Mo, C., Luo, S., Tong, M.J. & Henderson, B.E. (1989) Hepatitis B Virus, Aflatoxins, and Hepatocellular Carcinoma in Southern Guangxi, China. *Cancer Research*, 49, 2506–2509.
- [151] Yu Z, Zhang L, Wu D, Liu F (2005) Anti-apoptotic action of zearalenone in MCF-7 cells. *Ecotoxicol Environ Safe* 62:441–446
- [152] Zinedine A, Soriano JM, Moltto-breve JC, Manès J (2007) Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol* 45:1–18