

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 76

CONTAMINATION DES ALIMENTS
PAR LES MYCOTOXINES :
METHODES DE PREVENTION,
DE LUTTE ET DE DECONTAMINATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mme. Malika EL ASSAOUI
Née le 30 Septembre 1993 à Khemisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Aflatoxine – Fumonisine – Moisissure – Mycotoxines –
Ochratoxine.

JURY

Mr. M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie
Mr. Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie
Mme. S. EL HAMZAOU
Professeur de Microbiologie
Mr. A. DAMI
Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005 Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie



Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique

Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJÏ Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 O.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES

Je dédie cette thèse à....





A ma très chère mère EL BOUCHARI MILOUDA,

A mon très cher père EL ASSAOUI EDDAOUI,

A mes très chers frères : RACHID, ADIL, AYOUB ET MUSTAPHA.

Vous êtes la lumière qui illumine mon chemin, tous les mots ne peuvent exprimer l'amour que je vous porte. Je remercie dieu de vous avoir dans ma vie et je l'implore pour qu'il puisse vous garder à mes cotés éternellement.





*A MON MARI ET L'AMOUR DE MA VIE : ABDEL HAKIM EL
IDRISSI*

Pour ta tendresse, tes conseils judicieux, ta présence et tes encouragements, je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus profonds.

*A mes grands parents, A mes tantes et oncles , A tous mes cousins et
cousines, A tous les membres de ma famille ,*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection
la plus sincère.*





A mes très chers ami(e)s :

Mille mercis pour votre soutien et votre présence dans ma vie. Que les liens qui nous unissent subsistent à jamais. Une dédicace spéciale aux personnes qui m'ont accompagné pendant mes moments de crise et de joie : Le temps qu'on a passé ensemble restera toujours

dans mon cœur, vous êtes le meilleur cadeau que j'ai reçu vers la fin de mon cursus et que je compte garder éternellement, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

Aux familles : EL ASSAOUI, EL BOUCHARI, EL IDRISSI

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.





A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail :

*DR BENSOUDA OUSSAMA, DR EL OUEDGHIRI
MARIA, MME ZAHRA MOUMEN, DR KAMILIA ELLAIA ET
MON EQUIPE DE TRAVAIL...*

ET A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

*A TOUS MES MAITRES DE L'ENSEIGNEMENT PRIMAIRE, DE
L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE, ET DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR.*





REMERCIEMENTS



À notre Maître et Président de Thèse

Pr Mimoun Zouhdi :

Professeur de microbiologie

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Votre amabilité et votre modestie m'ont vraiment marqué lorsque vous m'avez accueilli dans votre bureau. Veuillez trouver en ces quelques mots l'expression de mes vifs remerciements et mon respect.





A notre Maître et Directeur de Thèse

Pr Yassine Sekhsokh :

Professeur de microbiologie

*Votre sympathie et votre dévouement sont les qualités
qui m'ont poussé à vous solliciter et vous ne m'avez pas déçu,
sachez que je vous en demeure redevable.*

*Votre rigueur, conseils et suivi permanent m'ont permis d'achever ce
travail avec fluidité. Je vous remercie pour votre soutien, votre
amabilité et pour avoir accepté d'encadrer ce travail.*





A notre Maître et Juge de thèse

Pr ABDELLAH DAMI

Professeur de BIOCHIMIE

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous Vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

Veillez accepter, ce travail avec toute notre estime et haute vénération.





A notre Maître et Juge de thèse

Pr Sakina EL HAMZAOUI :

Professeur de microbiologie

*Vos séances de cours ont été un vrai plaisir par la clarté et
l'enthousiasme qui y régnaient.*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi
le jury de ce modeste travail, je vous en remercie.*



LISTE
DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AFB1	: Aflatoxines B1
AFB2	: Aflatoxines B2
AFG1	: Aflatoxines G1
AFG2	: Aflatoxines G2
AFM1	: Aflatoxines M1
AFNOR	: Association Française de Normalisation
ATA	: Aleucie toxique alimentaire
Aw	: Activité de l'eau
CCM	: Chromatographie couche mince
CEN	: Comité Européen de Normalisation
CIRC	: Centre International de Recherche contre le Cancer
CLHP	: Chromatographie liquide à haute performance
CLPG	: Chromatographie liquide en phase gazeuse
CMA	: Concentration Maximale Autorisée (ou Admissible).
CPG	: Chromatographie gazeuse
CYP3A4	: Cytochrome P3A4.
DJA	: Dose Journalière Admissible (ou Autorisée).
DON	: Déoxynivalénol
DRO	: Dérivés Réactifs de l'Oxygène.
DSETO	: Dose Sans Effet Toxique Observable.
ELISA	: Enzyme-liked immunoSorbent Assay
FAO	: L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation

FDA	: Food and Drug Administration
FIL	: Fédération Interprofessionnelle Laitière
GST	: Glutathion S-transférase
IARC	: Ggence internationale de recherche sur le cancer
JEFCA	: Joint Expert Committee of Food and Additives
MKB	: Maladie de Kaschin-Beck.
NEB	: Néphropathie Endémique des Balkans
NIV	: Nivalénol
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OTA	: Ochratoxine A
OTB	: Ochratoxine B
OTC	: Ochratoxine C
OTα	: Ochratoxine α
OTβ	: Ochratoxine β
PCR	: Polymerase Chain reaction (Réaction en chaîne par polymérase).
PEPCK	: Phosphoénolpyruvate carboxykinase
TCIN	: Néphropathie Tunisienne
TCT	: Les trichothécènes
UE	: Union Européenne
UHT	: Ultra-Haute Température.
ZEN	: Zéaralénone

LISTE
DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Structures chimiques des principales aflatoxines	8
Figure 2: Métabolisme de l'aflatoxine B1 dans le foie	11
Figure 3: <i>Bioconversion de l'AFB1 exo-8,9-époxyde</i>	13
Figure 4: Mécanisme de l'effet toxique de l'aflatoxine B1	15
Figure 5: Structure chimique de l'ochratoxine A	19
Figure 6 : Structure générale des ochratoxine	20
Figure 7: Métabolisme de l'OTA dans le foie	22
Figure 8 : Structures chimiques des fumonisines	30
Figure 9 : Métabolisme de la biosynthèse des bases sphingoïdes	31
Figure 10 : Structure chimique de la zéaralénone	33
Figure 11 : structure de DON et NIV	36
Figure 12 : Structure de la patuline	39
Figure 13 : Observation microscopique du mycélium de <i>Penicillium sp</i>	43
Figure 14 : Conidies d' <i>Aspergillus sp</i>	44
Figure 15 : Schéma récapitulatif des deux modes de reproduction chez les Ascomycètes.....	46
Figure 16 : <i>P. notatum</i> au microscope électronique	47
Figure 17 : Schéma des différentes dispositions de verticilles chez <i>Penicillium sp</i>	48
Figure 18 : schéma d'une tête aspergillaire	50
Figure 19 : Observation microscopique de l'appareil végétatif de <i>Fusarium verticillioides</i> et de macroconidies de <i>Fusarium graminearum</i>	53
Figure 20 : Observation au microscope d' <i>Alternaria alternata</i>	55
Figure 21 : A: Sclérote de <i>Claviceps microcephala</i> , B : Stroma de <i>Claviceps sp</i>	57

Figure 22 : Effet de la température et l'activité de l'eau sur le développement des champignons du genre <i>Aspergillus nigri</i>	61
Figure 23 : Taux de contamination alimentaire des principales mycotoxines dans différentes régionsdu monde	64
Figure 24 : Contamination le long des chaînes alimentaires et moyennes de prévention	66
Figure 25 : Estimation des apports d'AFM1, en nanogrammes (ng), par individu et par an, selon le type de produit laitier consommé	68
Figure 26 : Candidose buccale causee par <i>Candida albicans</i>	87
Figure 27 : Différents stades du syndrome de Raynaud	96
Figure 28 : Exemple de lésions purpuriques	99
Figure 29 : Adulte atteint dela MKB	102
Figure 30 : Enfant atteint d'ascite	105
Figure 31 : Plan d'échantillonnage pour un lot de 250 tonnes	108
Figure 32 : Déroulement d'un cycle de PCR	110
Figure 33 : Différentes étapes du test ELISA	112
Figure 34 : Rangement idéal du réfrigérateur	125

Liste des tableaux

Tableau I: Désignation des ochratoxines en fonction des différents groupements R1, R2, R3, R4 et R5 de la figure 7	21
Tableau II : Différents effets de l'OTA sur le tube proximal et le tube collecteur	25
Tableau III : Toxines sécrétées par les principaux genres de moisissures	41
Tableau IV : Quelques toxines produites suivant l'espèce de <i>Penicillium</i>	49
Tableau V : Quelques toxines produites suivant l'espèce d' <i>Aspergillus</i>	51
Tableau VI : Quelques toxines produites suivant l'espèce de <i>Fusarium</i>	54
Tableau VII : Quelques toxines produites suivant l'espèce d' <i>Alternaria</i>	56
Tableau VIII : Quelques alcaloïdes produits suivant l'espèce de <i>Claviceps</i>	58
Tableau IX: Activité de l'eau optimale pour la croissance de certaines espèces de champignons <i>Aspergillus sp.</i> et <i>Penicillium sp.</i>	61
Tableau X : Résultats des investigations effectuées par l'équipe de l'INH sur la présence des mycotoxines dans les aliments.....	71
Tableau XI : Principaux champignons, mycotoxines et denrées associées	75
Tableau XII : DJA des principales mycotoxines.....	76
Tableau XIII: Comparaison entre le projet marocain de réglementation des principales mycotoxines et la réglementation européenne en vigueur.....	78
Tableau XIV : Résidus de mycotoxines dans le lait de vache recevant des aliments contaminés ou des doses orales journalière de toxines	84
Tableau XV : Modes d'action et effets identifiés des principales mycotoxines.....	90
Tableau XVI : Récapitulatif des caractéristiques de la NEB chez l'Homme	92

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. HISTORIQUE	3
II. EPIDEMIOLOGIE DES MYCOTOXINES	6
1 Principales mycotoxines.....	7
1.1 Aflatoxines.....	7
1.1.1 Définition	7
1.1.2 Structures chimiques	7
1.1.3 Cinétique et devenir de l'aflatoxine B1 dans l'organisme.....	9
1.1.4 Toxicité des aflatoxines	10
1.1.4.1 Génotoxicité	12
1.1.4.2 Hépatotoxicité	14
1.1.4.3 Immunotoxicité	16
1.1.4.4 -Hématotoxicité.....	16
1.1.5 Exposition humaine aux aflatoxines.....	17
1.1.5.1 Intoxication aiguë	17
1.1.5.2 Intoxication chronique.....	17
1.1.6 Mécanisme d'action	17
1.2 Ochratoxine.....	18
1.2.1 Définition	18
1.2.2 Structures chimiques.....	19
1.2.3 Autres ochratoxines	20
1.2.4 Cinétique et devenir de l'ochratoxine A.....	22
1.2.5 Toxicité de l'ochratoxine A	23

1.2.5.1. Néphrotoxicité.....	24
1.2.5.2. Génotoxicité	26
1.2.5.3. Immunotoxicité	27
1.2.5.4. Tératogénicité.....	27
1.2.5.5. Neurotoxicité	27
1.2.5.6. Cancérogénèse.....	28
1.2.6 Mécanisme d'action	28
1.3 Fumonisine.....	29
1.3.1 Définition	29
1.3.2 Structures chimiques	29
1.3.3 Mécanismes d'action	32
1.4 Zéaralénone.....	33
1.4.1 Définition	33
1.4.2 Structure chimique.....	33
1.4.3 Toxicocinétique.....	34
1.4.4 Toxicité	34
1.5 Trichotécènes	35
1.5.1 Définition	35
1.5.2 Structures chimiques.....	36
1.5.3 Mécanismes d'action	37
1.6 Patuline	38
1.6.1 Définition	38
1.6.2 Structure chimique	39

1.6.3 Toxicité	39
1.6.4 Usage thérapeutique	40
1.7 Autres mycotoxines	40
2 Champignons toxinogènes	41
2.1 Généralités sur les mycètes	41
2.1.1 Classification des mycètes	42
2.1.2 Caractères morphologiques des champignons	43
2.2 Principales moisissures toxinogènes	46
2.2.1 Genre <i>Penicillium</i>	46
2.2.2 Genre <i>Aspergillus</i>	50
2.2.3 Genre <i>Fusarium</i>	52
2.2.4 Genre <i>Alternaria</i>	55
2.2.5 Genre <i>Claviceps</i>	57
3 Voie de contamination	59
4 Facteurs favorisant la croissance des mycotoxines	59
4.1 Généralités	59
4.1.1 Facteurs physiques	60
4.1.2 Température	60
4.1.3 Activité de l'eau (Aw)	60
4.2 Facteurs chimiques	62
4.2.1 Composition gazeuse	62
4.2.2 Traitements agricoles	62
4.2.3 Nature du substrat	62

4.3 Facteurs biologiques.....	63
5 Répartition géographique des principales mycotoxines.....	64
III. MYCOTOXINES DANS L'INDUSTRIE AGRO ALIMENTAIRE.....	65
1 Origine.....	66
1.1 Conditions de contamination	66
1.2 . Principales denrées concernées	67
1.2.1 Céréales.....	67
1.2.2 Fruits et légumes	67
1.2.3 Produits laitiers.....	68
1.2.4 Oléagineux	69
1.2.5 Viande et Charcuteries.....	69
1.2.6 Filière viticole	69
1.2.7 Denrées alimentaires marocaines	69
1.2.7.1. Céréales et dérivés.....	69
1.2.7.2. Fruits secs	72
1.2.7.3. Epices	72
1.2.7.4. Lait pasteurisé.....	73
1.2.7.5. Olives noires de table.....	74
2 Moisissures et Mycotoxines dans la chaine alimentaire	74
3 Réglementations des mycotoxines et impact économique.....	76
3.1 Évaluation du risque chez l'Homme	76
3.1.1 Estimation de la Dose Journalière Admissible.....	76
3.1.2 Réglementation en alimentation humaine.....	77

3.2 Impact économique	79
3.2.1 Sur l'agriculture.....	79
3.2.2 Sur l'élevage.....	79
IV. DEVENIR DES MYCOTOXINES DANS L'ORGANISME	80
1 Absorption.....	81
2 Distribution.....	81
3 Métabolisme	82
4 Elimination	83
4.1 Excrétion urinaire et fécale	83
4.2 Excrétion dans le lait	83
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES	85
1 Allergies	86
2 Mycoses.....	86
3 Mycétisme	87
4 Mycotoxicoses	88
5 Autres Manifestations cliniques	89
5.1 Lésions causées par les mycotoxines	89
5.2 Implication avérée des mycotoxines dans des épidémies humaines	91
5.2.1 Néphropathie Endémique des Balkans	91
5.2.1.1 Origine et causes	91
5.2.1.2 Symptomatologie	91
5.2.1.3 Traitement et prise en charge	92
5.2.2 Ergotisme	94

5.2.2.1	Origine et causes	94
5.2.2.2	Symptomatologie	95
5.2.2.3	Forme gangréneuse	95
5.2.2.4	Forme convulsive.....	97
5.2.2.5	Traitement et prise en charge	97
5.2.3	Aleucie Toxique Alimentaire.....	98
5.2.4	Hépatocarcinome.....	100
5.3	Implication supposée des mycotoxines dans des maladies humaines.....	102
5.3.1	Maladie de Kaschin-Beck	102
5.3.2	Kwashiorkor.....	103

VI. MOYENS DE LUTTE ET DE PREVENTION

1	Analyse et surveillance	107
1.1	Généralités	107
1.2	Echantillonnage.....	107
1.3	Détection et quantification des moisissures toxigènes	108
1.3.1	Limites	108
1.3.2	Principe de la PCR.....	109
1.4	Méthodes d'analyse des mycotoxines	110
1.4.1	Généralités	110
1.4.2	Description des méthodes physico-chimiques	111
1.4.3	Méthodes immunologiques.....	112
1.4.4	Analyse des biomarqueurs d'exposition chez l'Homme	113
2	Procédés de mise en oeuvre dans la lutte contre les mycotoxines.....	114

2.1 Rappels	114
2.2 Lutte contre la croissance fongique.....	115
2.2.1 Avant la récolte	115
2.2.2 Pendant la récolte	120
2.2.3 Après la récolte.....	120
2.2.4 À la transformation par les industriels.....	121
2.3 Méthodes de détoxification ou de décontamination des aliments.....	126
2.3.1 Traitements chimiques.....	126
2.3.2 Traitements physiques	126
2.3.3 Traitements biologiques.....	127
CONCLUSION	128
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION

Les maladies d'origine alimentaire constituent à l'heure actuelle l'un des problèmes de santé publique les plus répandus à l'échelle internationale. Leurs répercussions sur la santé et sur l'économie mondiale sont de plus en plus largement reconnues. Ces maladies sont causées par divers agents en particulier les microorganismes pathogènes.

La prévention des risques de contamination des produits alimentaires par les mycotoxines constitue un enjeu majeur pour l'ensemble des opérateurs des filières de l'agroalimentaire. Dans plusieurs régions du monde, les mycotoxines posent actuellement un sérieux problème de sécurité sanitaire des aliments. Les cas d'intoxications ont de tout temps défrayé la chronique et peuvent avoir des conséquences économiques très graves. Parmi la multitude de contaminants connus à nos jours, les mycotoxines sont des substances naturelles produits par métabolisme secondaire des moisissures. Elles ont une composition chimique très variable, ce qui fait que leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques sont extrêmement variées. La plupart sont hépatotoxiques, néphrotoxiques, génotoxiques ou immunosuppresseurs exerçant un pouvoir toxique réel pour le consommateur (Homme et animal) une fois introduites même en faible concentration dans l'aliment.

Ces mycotoxines se retrouvent dans une large variété de produits agricoles dont les céréales, les fruits secs, le café, et partout dans le monde la contamination peut être provoquée par certaines conditions environnementales au champ, des procédés mal maîtrisés de récolte, de stockage et de transformation. Parmi les différentes sortes de mycotoxines, une vingtaine d'entre elles sont considérées comme présentant un risque pour le consommateur et comme ayant un impact sur l'économie de nombreux pays.

Cette thèse a pour objet de contribuer à une meilleure connaissance des mycotoxines, de leurs effets toxiques ainsi que des méthodes de gestion des risques liés à leur présence dans les produits alimentaires. Dans ce travail je m'intéresserai aux différentes mycotoxines rencontrées, ainsi qu'aux facteurs influençant leur production par les champignons mycotoxinogènes, leurs devenir dans l'organisme, leurs méthodes d'analyses et de dosages, ainsi que leurs réglementations et leur impact économique et je terminerai par l'étude de la mise en place de stratégies efficace de lutte, de réduction et de décontamination des mycotoxines dans les productions agricoles.

I. HISTORIQUE

Les intoxications provoquées par la consommation de denrées alimentaires moisies sont connues depuis longtemps.

Les chroniques religieuses du Moyen Age relatent déjà le feu de saint Antoine, ou Mal des Ardents, à l'origine d'hallucination, puis de gangrènes des extrémités suivies de mort, chez des consommateurs de pain préparé avec de la farine contaminée par ascomycète (*Claviceps purpurea*), parasite de nombreuses graminées, notamment le seigle. L'ergotisme, responsable alors du décès de plusieurs dizaines de milliers de personnes, était dû aux nombreux alcaloïdes sécrétés par ce champignon, substances dérivées de l'acide lysergique (famille de l'ergotamine) et qui, plus tard seront à l'origine de précieux médicaments, notamment contre la migraine. Aujourd'hui, grâce aux contrôles rigoureux opérés sur les farines destinées à l'alimentation, l'ergotisme a pratiquement disparu, mais des cas sporadiques d'ergotisme subsistent encore dans des régions à faible niveau de vie du nord de l'Inde. En 1900, au Japon, la consommation du « riz jaune » qui peut être contaminé par une espèce de *Penicillium*, entraîna de très graves intoxications, notamment hépatiques [1].

Entre 1942 et 1947, une autre intoxication collective sévère qui avait lieu dans l'Est de la Russie : l'ATA (aleucie toxique alimentaire) décima les populations de villages entiers par suite de consommation de farines provenant de céréales (blé, orge) contaminées par des moisissures appartenant aux genres *Fusarium* et *Trichoderma*. Les toxines élaborées par ces espèces seront isolées plus tard et étudiées sous le nom de trichothécènes.

Toutes ces « épidémies » sont passées plus ou moins inaperçues des « autorités sanitaires » de ces époques, et il faut attendre l'année 1960 pour que l'on prenne conscience que ces moisissures ne sont pas que de simples souillures sur des denrées alimentaires et qu'elles peuvent être toxiques. En effet, aux environs de Londres, des élevages de dindonneaux ont été atteints d'une grave intoxication, appelée autrefois « maladie X de dindons », provoquée par l'ingestion de tourteaux d'arachide en provenance du Brésil. Pour la première fois, la relation a été établie entre une intoxication et la présence d'une moisissure (*Aspergillus flavus*) parasitant les champs d'arachide. Un an plus tard, les Anglais isolèrent une des molécules responsables, l'aflatoxine B1.

Les recherches ultérieures amenèrent à la découverte d'autres aflatoxines et aboutirent à la mise en évidence d'un pouvoir cancérogène intense de certaines de ces toxines, entraînant ainsi le début de travaux scientifiques d'envergure. Aujourd'hui, la liste de ces mycotoxines est impressionnante (300 environ) et ne cesse d'augmenter [1].

Au Maroc, bien que l'on signalait dès 1945 à l'institut national d'hygiène une intoxication de porcs par une alimentation moisie d'après Ninard et Hinterman, cité par lafont (1970), les premières recherches scientifiques faisant mention de la contamination des denrées alimentaires par des champignons toxigènes n'ont vu le jour qu'au milieu des années 70 où un nombre de produits incluant des céréales, des légumineuses et des épices se sont révélées susceptibles d'héberger des spores d'*Aspergillus* toxigènes. L'ergotisme est cité dans l'ancien testament, la T-2 ou ZEN (Zéaralénone) seraient responsables du déclin de la civilisation 5 siècle avant J-C et certains tombaux Egyptiens contenant de l'ochratoxine A auraient causé la mort mystérieuse d'archéologues s'y étant aventurés [2].

D'autres travaux ont montré la contamination des olives par *A.flavus* et *A.Ochraceus* producteurs respectifs d'aflatoxines et ochratoxines. Les investigations faites par Zinedine ont mis à jour la toxigénèse de deux moisissures les plus fréquentes sur fruits secs et des olives noirs commercialisés au Maroc par l'Ochratoxine A [3], et les céréales et les épices par certains mycotoxines notamment les aflatoxines, Zéaralénone, l'OTA et la fumonisine B1 [4]. Les mycotoxines sont susceptibles d'engendrer des effets délétères sur la santé ; il importe donc, pour les pouvoirs publics, de disposer de données et d'outils d'analyse permettant de prévenir les risques liés à cette contamination.

II. EPIDEMIOLOGIE DES MYCOTOXINES

1 Principales mycotoxines

1.1 Aflatoxines

1.1.1 Définition

Les aflatoxines (AF) sont des métabolites secondaires de différentes souches de moisissures du genre *Aspergillus*, contaminant naturel de l'alimentation humaine et animale.

Dans le mot aflatoxine, la première syllabe « a » a été dérivée du genre *Aspergillus*, le second « fla » à partir de l'espèce *flavus* et le terme « toxine ».

Par contre les aflatoxines M1 et M2 ont tenus leur appellation du fait de leur détection dans le lait des vaches laitières nourries par une alimentation contaminée. Cependant, les autres aflatoxines (par exemple, P1, Q1, B2a, G2a) ont été décrites, particulièrement en tant que produits de biotransformation des métabolites principaux chez les mammifères [5].

1.1.2 Structures chimiques

Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches (un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes). Les plus courantes sont l'AFB1, l'AFB2, l'AFM1, l'AFG1 et l'AFG2 (**Figure 1**). Le cycle lactone de l'AFB1 semble être responsable en majorité de sa toxicité.

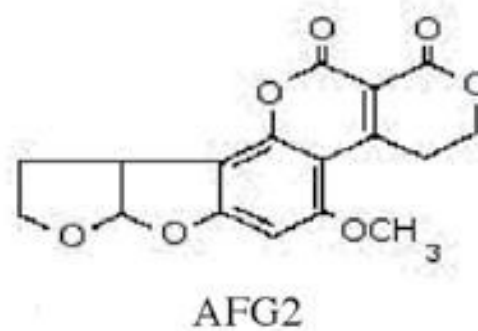
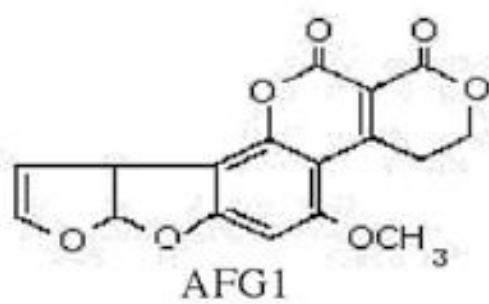
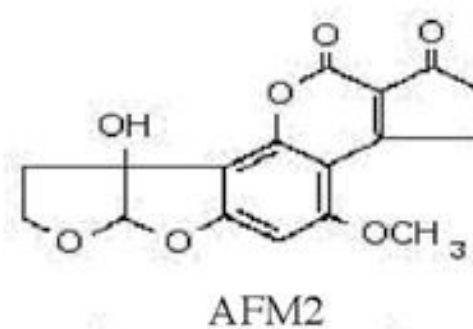
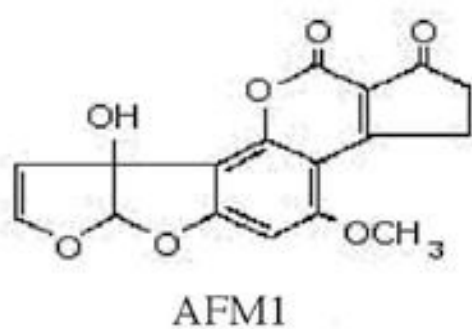
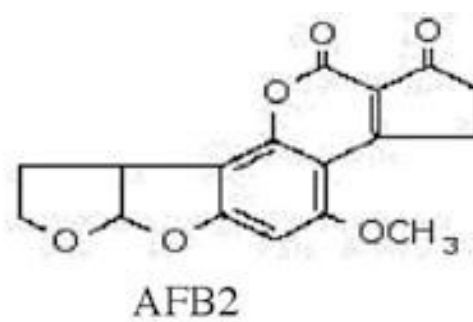
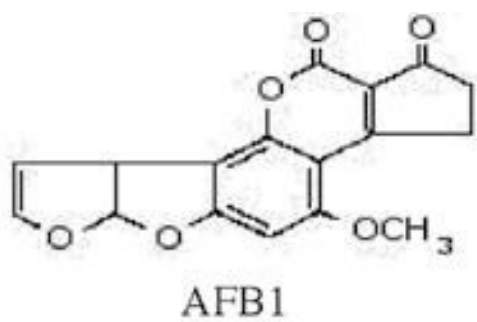


Figure 1 : Structures chimiques des principales aflatoxines [5].

1.1.3 Cinétique et devenir de l'aflatoxine B1 dans l'organisme:

L'AFB1 est une petite molécule lipophile. Des études menées chez le rat on montré que l'absorption se réalise par diffusion passive au niveau du duodénum et qu'elle est importante puisque plus de 70% des doses administrées par voie orale ont pu être détectées après élimination dans les urines et les fèces [6].

Après son absorption, la forme circulante de l'AFB1 est majoritairement liée à l'albumine par la formation d'une base de Schiff avec un résidu lysine, le métabolisme et l'élimination des toxiques sont essentiellement réalisés par le foie et les reins [7].

La phrase I de la métabolisation de l'AFB1 correspond au processus de bioactivation par oxydation via des mono-oxygénases à cytochrome P450. Elle est principalement réalisée dans le foie mais la muqueuse gastro-intestinale possède aussi les enzymes capables de bioactiver l'AFB1 [6].

D'après une étude menée in vitro sur la fraction microsomale d'hépatocytes humains, il existerait un rôle prépondérant de l'isoforme cyp 1A2 dans les réactions d'oxydation de l'AFB1 en AFM1 (4-hydroxy AFB1) et AFB1 8,9 époxyde.

Le cyp3A4 a une affinité plus modeste, il présente deux sites de liaison pour l'AFB1 et se trouve impliqué dans la formation de l'AFQ1 (3 α -hydroxy AFB1, peu toxique) et, dans une moindre mesure, dans celle de l'AFB1 8,9 -époxyde [8]. Toutefois, l'expression prépondérante de cyp3A4 au niveau hépatique en fait un acteur majeur de la métabolisation de l'AFB1. L'O-déméthylation de l'AFB1 conduit à l'aflatoxine P1 (AFP1) qui est ensuite détoxifiée par une UDP-glucuronyl-transférase. L'aflatoxine est un métabolite issu de la réduction réversible de la fonction cétone en C1 de l'AFB1 via une réductase NADPH dépendante cytosolique [9].

La phase II du métabolisme correspond à la détoxification de l'AFB1. Elle est principalement assurée par une réaction de conjugaison avec le glutathion réalisée par des glutathion S-transférase (GST) sur la fonction époxyde [10]. L'AFB1 8,9-époxyde est aussi détoxifié par des époxydes hydrolases conduisant à l'AFB1-dialdéhyde ensuite transformé en AFB1-dialcool par l'AFB1-aldéhyde réductase [11].

Les glutathion-conjugués et glucurono-conjugués sont éliminés majoritairement dans la bile et aussi dans les urines. Les adduits aflatoxine- guanine sont aussi retrouvés dans les urines et peuvent servir de bio-traceur comme les adduits aflatoxine-albumine plasmatiques [12].

L'AFM1 demeure une molécule toxique et se trouve excrétée dans les urines et aussi dans le lait. Le risque existe alors pour l'homme consommateur de lait de vache ou de ses dérivés, mais aussi pour les jeunes animaux allaités. L'AFM1 pose donc un problème de santé publique car c'est une substance toxique classée dans le groupe 2B par l'IARC comme un cancérigène potentiel [13,14].

1.1.4 Toxicité des aflatoxines :

Les aflatoxines ont différentes propriétés toxiques. Elles sont mutagènes, carcinogènes et tératogènes. L'AFB1 est de loin la plus toxique des mycotoxines. L'AFB1 est principalement transformée dans le foie en 8 métabolites: l'époxyde-AFB1, l'AFM1, l'AFB2, l'AFQ1, l'AFP1, l'aflatoxicol, l'aflatoxicol H1 et l'aflatoxicol M1 (*Figure 2*). Ces métabolites à l'exception de l'époxyde et de l'AFM1 sont généralement moins toxiques. Le foie semble être la principale cible de l'AFB1 [15]. Elle est d'ailleurs prouvée comme responsable, en partie, du cancer du foie. En effet, les aflatoxines agissent comme des intercalants à l'ADN en créant des liaisons avec les bases guanines et entraînent la formation de cellules cancéreuses.

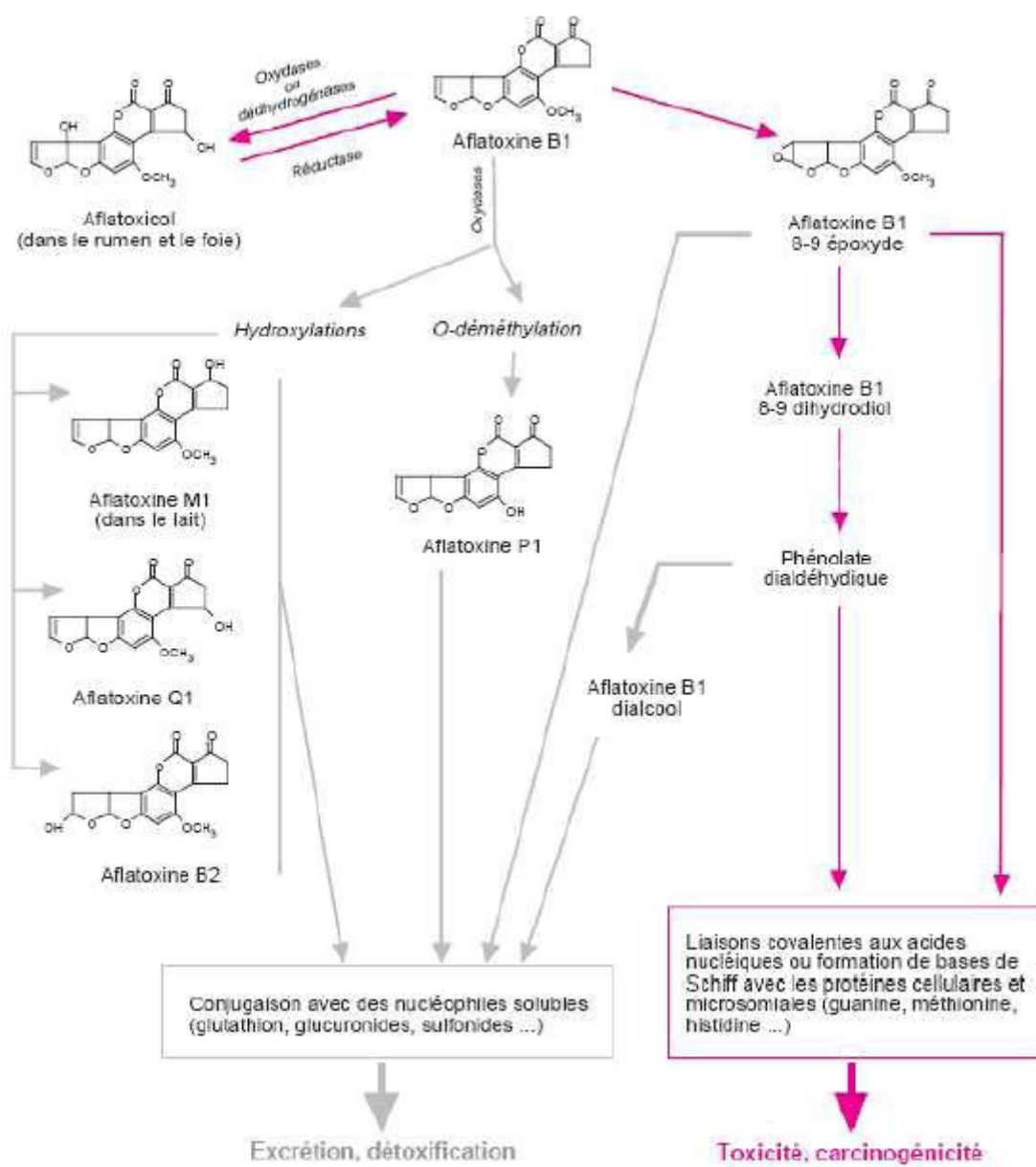


Figure 2: Métabolisme de l'aflatoxine B1 dans le foie [16].

1.1.4.1 Génomotoxicité

Les aflatoxines provoquent différentes lésions de l'ADN: aberrations chromosomiques, formation de micro-noyaux, échange de chromatides sœurs, cassures de chromosomes, modification de la synthèse d'ADN [17]. Ces effets sont principalement liés à l'action toxique des époxydes formés par l'action du système enzymatique réactionnel des mono oxygénases à cytochromes P450. C'est la fonction exo-époxyde qui est le site hautement réactionnel de l'AFB1 8,9-époxyde conduisant à la formation d'adduits à l'ADN et ARN en position N7 de la guanine, ayant pour conséquence l'altération de la synthèse d'acides nucléiques (transcription, blocage de l'ARN polymérase II) et de la synthèse peptidique (traduction, blocage de la synthèse des ARNr, ARNt et ARNm).

L'AFB1 8,9-époxyde peut aussi se lier à des protéines (protéines nucléaires, liaison aux histones H3) et en modifier la structure et les fonctions comme l'altération du transport des électrons et de la respiration cellulaire (cytochrome b et c) [18].

La liaison de l'AFB1 8,9-époxyde aux protéines portant une séquence de translocation nucléaire (sur les résidus de lysine) aggraverait les effets toxiques de la molécule en facilitant le transport à proximité de l'ADN. La liaison aux protéines cytosoliques, non transloquées vers le noyau ou les mitochondries, formerait un stock d'AFB1 potentiellement toxique [19] (**Figure3**).

Les publications portant sur les effets carcinogènes des aflatoxines discutent surtout de l'importance de l'AFB1 8,9-époxyde mais il est important de préciser que les formes époxydes des AFG1 et AFM1 et de l'aflatoxicol conduisent aussi à la formation d'adduit à l'ADN.

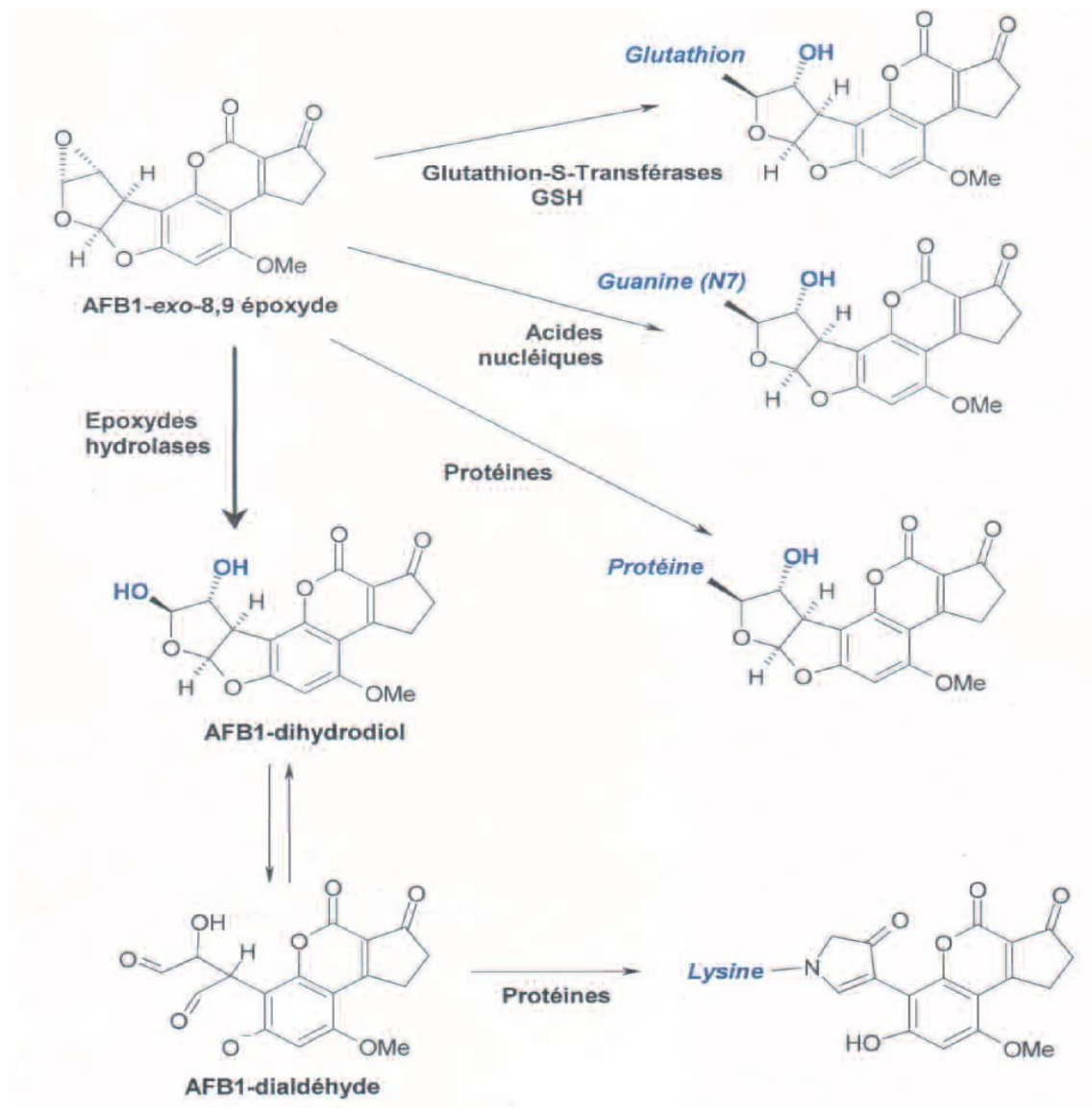


Figure 3: Bioconversion de l'AFB1 *exo*-8,9-époxyde [19].

1.1.4.2 Hépatotoxicité

En raison de ses capacités de bioactivation, le foie est l'organe cible principal des aflatoxines. La principale conséquence d'une intoxication grave par les aflatoxines est la nécrose hépatique qui se traduit par une forte augmentation des transaminases plasmatiques. Cette nécrose est associée d'une infiltration de cellules inflammatoires. La réduction du nombre d'hépatocytes et leur dysfonctionnement provoquent une stéatose et une cholestase avec l'augmentation des taux plasmatiques en bilirubine, phosphatases alcalines (PAL) et γ – glutamyl transférase (γ -GT). Ce qui entraîne une apparition et une prolifération des canalicules biliaires et le développement d'une fibrose hépatique. Des études expérimentales ont démontré la grande variation de sensibilité des espèces animales à l'AFB1, la souris étant une espèce relativement résistante aux aflatoxines en comparaison avec le rat, le lapin ou le porc. La sensibilité entre les individus d'une même espèce est également variable [19] (*Figure 4*).

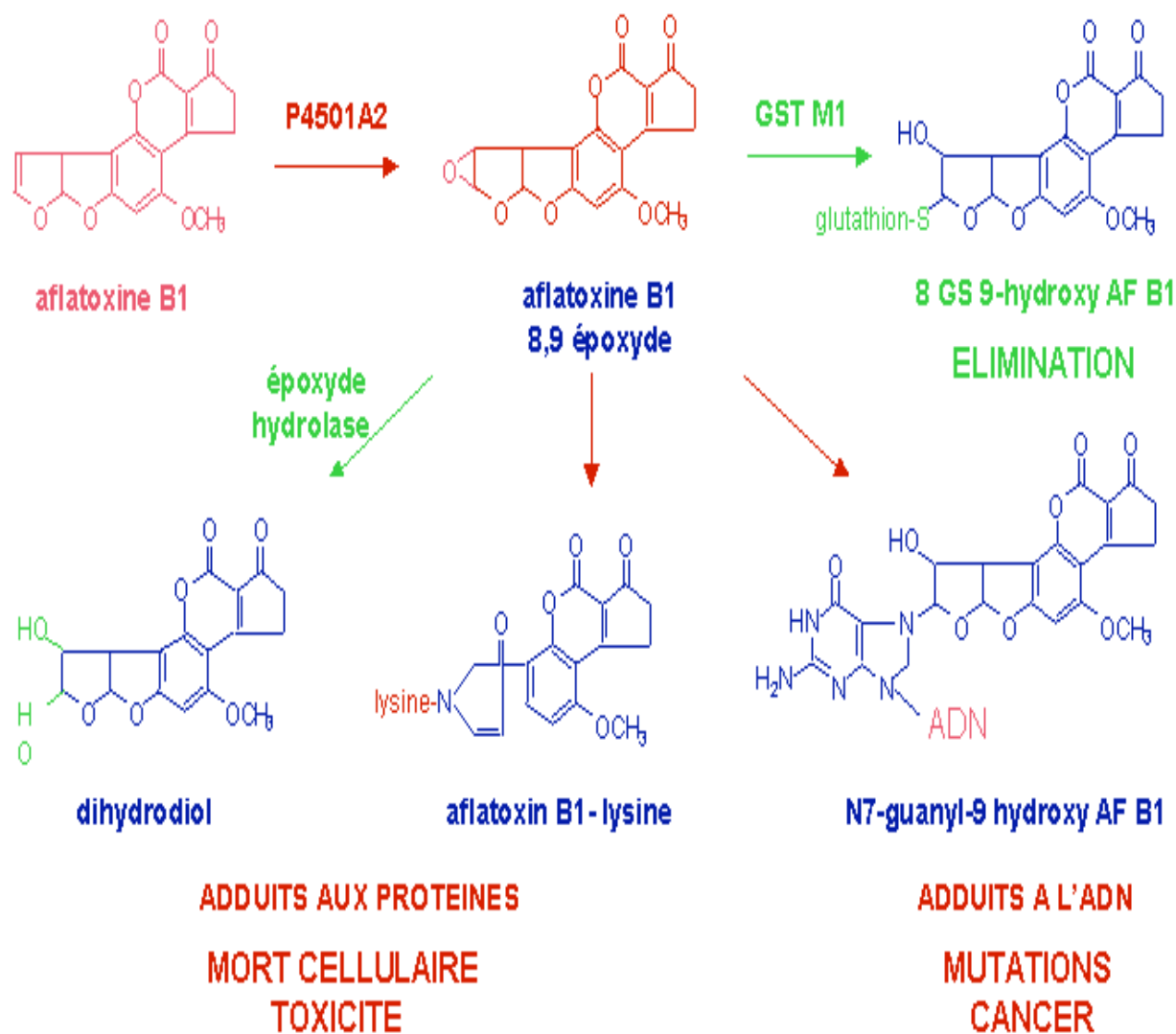


Figure 4: Mécanisme de l'effet toxique de l'aflatoxine B1 [19].

L'exposition à l'AFB1 peut aboutir à un cancer hépatique surtout lorsqu'elle est associée une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Une interaction synergique significative entre ces deux hépatocarcinogènes a été démontrée.

Chez l'homme, des études conduites sur des populations chinoises ont permis de mettre en évidence une mutation du gène suppresseur de tumeur p53 (codon 249) dans un cas sur deux de carcinome hépatocellulaire associé à une exposition aux aflatoxines.

Cette mutation est une délétion qui modifie le cadre de lecture de ce gène suppresseur de tumeur, l'inactive et augmente la possibilité d'activation d'oncogènes. D'autres études épidémiologiques menées en Afrique ont aussi établi que le risque de cancer hépatique est associé au cumul des expositions aux aflatoxines [20,21].

1.1.4.3 Immunotoxicité

Chez l'animal, l'AFB1 exerce des propriétés immunosuppressives affectant en particulier l'immunité à médiation cellulaire par inhibition de la phagocytose, diminution de la production de radicaux oxygénés et altération de la production de cytokines. Son effet sur l'immunité à médiation humorale s'observe pour des expositions plus élevées, variables d'une espèce animale à l'autre [22,23].

Les effets immunosuppresseurs de l'AFB1 semblent dus à l'altération de la synthèse d'acides nucléiques et de protéines avec diminution de la prolifération, de la maturation cellulaire et de la production des cytokines. La réactivation d'infections parasitaires et la diminution de l'efficacité vaccinale ont été mises en évidence expérimentalement sur plusieurs modèles animaux après administration d'AFB1 (lapin, souris, porc), mais pas chez le poulet et la dinde vaccinés contre la maladie de Newcastle [24].

1.1.4.4 -Hématotoxicité

L'AFB1 exerce des effets hématotoxiques secondaires se caractérisant par des altérations dans les fonctions de la moelle osseuse (une myélotoxicité qui affecte les lignées des granulocytes et des monocytes) et l'anémie consécutive à une aflatoxicose serait due à une aplasie médullaire, une hémolyse, mais aussi à une diminution de l'absorption du fer. L'altération des fonctions hépatiques conduit à la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation et à des troubles de l'hémostase.

1.1.5 Exposition humaine aux aflatoxines

1.1.5.1 Intoxication aiguë

Les effets se manifestent par une hépatite aiguë, Les symptômes cliniques typiques mais non spécifiques incluent jaunisse, dépression, anorexie, et diarrhée. La mortalité a atteint 25% lors d'intoxications en Inde. Deux syndromes humains d'étiologie indéfinie ont été reliés à l'ingestion d'aliments contaminés par les aflatoxines : le Kwashiorkor et le syndrome de Reye, car aucune cause n'a pu être identifiée et de plus, ces mycotoxines ont été retrouvées chez ces patients.

Le Kwashiorkor associe hypoalbuminémie et immunosuppression. Le syndrome de Reye associe encéphalopathie et dégénérescence graisseuse des viscères. Néanmoins ces cas ayant été observés chez des populations en malnutrition, le métabolisme des aflatoxines peut être modifié [25].

La dernière intoxication aiguë reconnue s'est déroulée d'avril à septembre 2004 dans les provinces du centre et de l'est du Kenya durant laquelle 341 cas ont été diagnostiqués conduisant à 123 décès. A la suite de cet épisode, l'OMS a tenu un atelier de travail en 2005 sur la stratégie de santé publique à adopter afin de prévenir l'exposition aux aflatoxines.

1.1.5.2 Intoxication chronique

La plupart des études épidémiologiques tendent à montrer l'existence d'une corrélation entre une exposition chronique à l'aflatoxine via le régime alimentaire et une prévalence du cancer primitif du foie. Néanmoins, cette relation est modulée par d'autres facteurs qui influencent ce risque de cancer, notamment l'infection virale à l'hépatite B (HBV). Chez les enfants dans certaines régions africaines, une altération de la croissance et de quelques paramètres immunitaires a également été observée.

1.1.6 Mécanisme d'action :

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

Les effets toxiques aigus ainsi que les effets cancérigène et mutagène de l'AFB1 impliquent une liaison covalente de l'AFB1-8,9-époxyde avec l'ADN, l'ARN et les protéines. L'AFB1-8,9-époxyde a une affinité très marquée pour l'ADN avec lequel il produit des adduits préférentiellement avec la guanine en position N7. L'AFB1 est époxydée soit en dérivé exo, soit en dérivé endo. Seule la forme exo se fixe sur la guanine pour donner un adduit. Le taux d'adduits formés in vivo a été corrélé à l'incidence des tumeurs. La présence des adduits à l'ADN est à l'origine des mutations. Il s'agit essentiellement de transversions G en T où la guanine est remplacée par la thymine. Dans les régions pour lesquelles il existe une contamination importante des aliments par l'AFB1, approximativement 55 % des hépatocarcinomes présentent une mutation de type AGG→AGT dans le codon 249 du gène p53 suppresseur des tumeurs. Il faut noter que moins de 4 % des hépatocarcinomes des pays développés, dans lesquels l'exposition à l'AFB1 est faible, contiennent ce type de mutations [28]. Outre l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs (p53), les aflatoxines peuvent activer les protooncogènes c-myc et c-HA-ras.

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

Parmi les multiples effets biologiques des aflatoxines, on retrouve également un découplage de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries. Les effets immunotoxiques semblent être dus à l'altération de la synthèse d'acides nucléiques et de protéines, accompagnée d'une diminution de la prolifération, de la maturation et de la production des cytokines [26].

1.2 Ochratoxine

1.2.1 Définition

Les ochratoxines sont des métabolites de moisissures appartenant aux genres *Aspergillus* ou *Penicillium*. Leur présence est liée au climat, particulièrement lors de la récolte et aux conditions de stockage après récolte. Parmi les neuf ochratoxines décrites, seules l'ochratoxine A et très rarement l'ochratoxine B ont été retrouvées sur des produits végétaux. Compte tenu de la prévalence et de la toxicité de l'ochratoxine A, seule cette dernière sera traitée.

L'ochratoxine A est produite sous les climats froids et tempérés par *Penicillium verrucosum* et par *Aspergillus carbonarius* et en régions chaudes et tropicales par *Aspergillus ochraceus*. *Penicillium verrucosum*, spécifiquement associé aux céréales stockées, est très commun en Europe du Nord et au Canada. *Aspergillus ochraceus* est le champignon le plus commun dans le café vert et les épices.

Il est également retrouvé sur les graines de cacao, le soja, les cacahuètes, le riz et le maïs. Quant à *Aspergillus carbonarius*, il est susceptible entre autres de contaminer le raisin. Bien que les infections fongiques puissent avoir lieu avant et après récolte, la synthèse de l'ochratoxine A se fait surtout lors du stockage. Les denrées alimentaires à haut risque de contamination par l'ochratoxine sont les céréales (maïs, orge, blé, sorgho, avoine et riz). D'autres denrées peuvent être contaminées comme les graines de cacao, le vin, le jus de raisin, la bière, des épices et la viande de porc. Les aliments pour animaux peuvent aussi être contaminés par l'ochratoxine A, les abats (sang, rognons) d'animaux ayant consommé de tels aliments peuvent alors présenter des résidus d'OTA.

L'ochratoxine A est connue pour sa néphrotoxicité. Elle serait l'un des facteurs potentiels à l'origine de troubles rénaux chez l'homme connus sous le nom de Néphropathie Endémique des Balkans (NEB). Elle s'avère également immunotoxique, tératogène et neurotoxique. Son pouvoir cancérogène est établi chez l'animal, mais les preuves sont encore insuffisantes chez l'homme.

1.2.2 Structures chimiques

Les ochratoxines constituent une famille de toxines contenant une isocoumarine parfois chlorée couplée par une liaison amide à une molécule de L-phénylalanine. Parmi les 3 ochratoxines existantes (OTA, OTB, OTC), l'OTA est la plus fréquemment rencontrée (**Figure 5**).

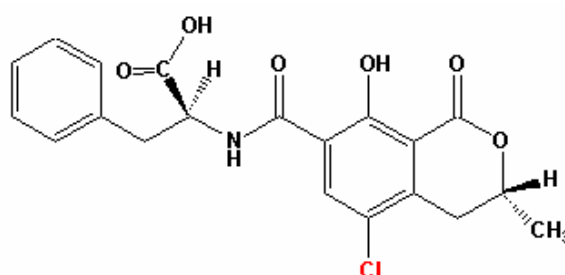


Figure 5: Structure chimique de l'ochratoxine A [26].

1.2.3 Autres ochratoxines

Plusieurs métabolites apparentés à l'OTA ont été identifiés : l'ochratoxine B l'analogue déchloré de l'OTA, l'ochratoxine C l'ester éthylique de l'OTA et l'ochratoxine α , dérivé isocoumarinique de l'OTA ainsi que son analogue déchloré, l'ochratoxine β (OT β) [27].

La **figure 6** présente la structure générale de ces différentes ochratoxines et le **tableau I** récapitule pour chacune la composition des groupements caractéristiques.

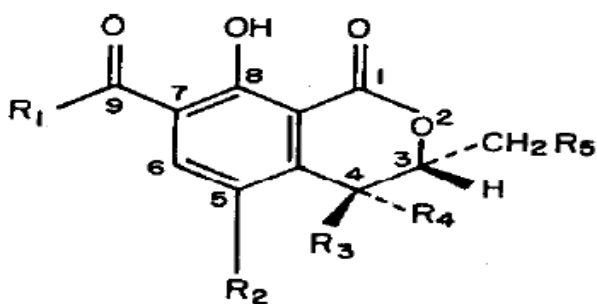


Figure 6 : Structure générale des ochratoxine [27].

Tableau I: Désignation des ochratoxines en fonction des différents groupements R1, R2, R3, R4 et R5 de la **figure 7** [28].

Nom	R1	R2	R3	R4	R5
Ochratoxines naturelles					
Ochratoxine A	phénylalanine	C1	H	H	H
Ochratoxine B	Phénylalanine	H	H	H	H
Ochratoxine C	Ester éthylique, phénylalanine	C1	H	H	H
Ester méthylique d'ochratoxine A	Ester méthylique, phénylalanine	C1	H	H	H
Ester méthylique d'ochratoxine B	Ester éthylique, phénylalanine	H	H	H	H
Ochratoxine α	OH	C1	H	H	H
Ochratoxine β	OH	H	H	H	H
4-R-hydroxyochratoxine	Phénylalanine	C1	H	OH	H
4-S-hydroxyochratoxine	Phénylalanine	C1	OH	H	H
10-hydroxyochratoxine	phénylalanine	C1	H	H	OH
Analogue tyrosine de l'OTA	Tyrosine	C1	H	H	H
Analogue sérrique de l'OTA	Sérine	C1	H	H	H
Analogue hydroxyproline de l'OTA	hydroxyproline	C1	H	H	H
Analogue lysine de l'OTA	Lysine	C1	H	H	H

1.2.4 Cinétique et devenir de l'ochratoxine A

L'OTA est absorbée tout d'abord au niveau de l'estomac. Elle peut également être absorbée dans l'intestin grêle où elle est hydrolysée en ochratoxine α ou OT α (non toxique) par la carboxypeptidase A et la chymotrypsine. Au niveau du foie, l'OTA est transformée en métabolites mineurs qui permettent une détoxification partielle (**Figure 7**).

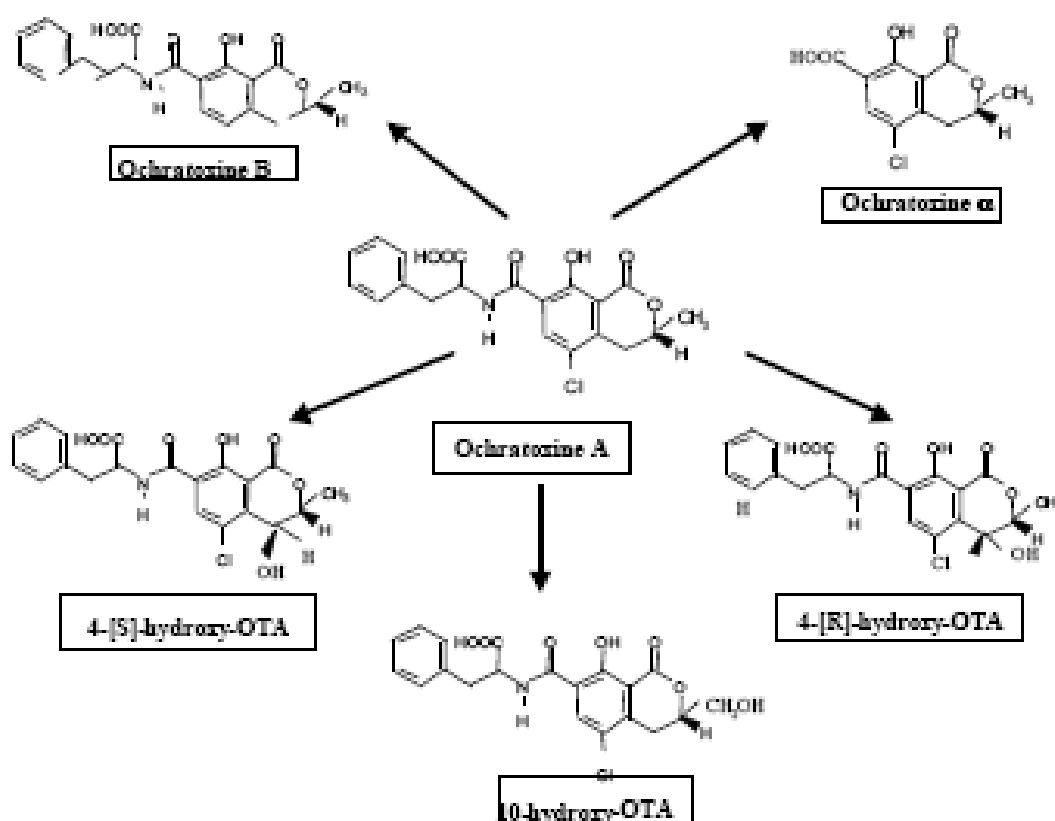


Figure 7: Métabolisme de l'OTA dans le foie [29].

Une fois elle atteint la circulation sanguine, l'OTA se lie à plus de 99% aux protéines de sérum (principalement l'albumine), qui facilite son absorption passive sous la forme non ionisée et explique en partie sa longue demi-vie dans le corps. Les érythrocytes contiennent seulement des traces d'OTA.

Le rôle de l'albumine dans la cinétique de la distribution d'OTA a été illustré par Stojkovic et al qui ont démontré la forte liaison de la toxine à deux petites protéines de sérum (de masse moléculaire de l'ordre 20 000 Da). Cette fixation d'OTA est plus spécifique que celle avec l'albumine. Puisque de telles petites molécules peuvent passer par la membrane glomérulaire, les auteurs ont conclu que cette attache pourrait être appropriée à l'effet néphrotoxique prédominant d'OTA pour les mammifères. La liaison spécifique sur cette macromolécule a été saturée à une concentration en OTA de 10- 20 ng/ml de sérum, tandis que sur l'albumine de sérum la saturation de la liaison est atteinte seulement au-dessus de plusieurs centaines de microgrammes par millilitre de sérum. En plus de ces protéines rapportées, d'autres protéines pas encore caractérisées de sang semblent être impliquées dans le transport d'OTA. La demi-vie après l'ingestion orale d'OTA, est plus courte qu'après injection intraveineuse, le plus probablement en raison du passage par le foie et de l'élimination après par la bile, avant de rejoindre la circulation systémique sanguine. Parmi tous les modèles étudiés, l'homme semble avoir la plus longue demi-vie sérique.

L'OTA est un composé toxique cumulatif avec une absorption relativement rapide et une élimination lente. Chez toutes les espèces, l'excrétion fécale et urinaire joue des rôles importants dans l'épuration de la toxine du plasma [10]. La contribution relative de chaque système d'excrétion est influencée par la voie d'administration, la dose, le degré de liaison avec les protéines plasmatiques et la circulation entérohépatique de l'OTA. En plus des voies d'excrétion rénale et fécale, l'excrétion mammaire de lait semble être relativement importante [30].

1.2.5 Toxicité de l'ochratoxine A

Le rein est l'organe cible primaire. L'ochratoxine A est néphrotoxique pour toutes les espèces animales étudiées jusqu'à nos jours. En plus d'être néphrotoxique, les études expérimentales sur des animaux indiquent que l'ochratoxine A est hépatotoxique, immunosuppresseur, un puissant tératogène, et un carcinogène [31].

L'OTA cause également des défauts de naissance chez des animaux de laboratoire tels que les rats, hamster et souris. En termes de santé animale et humaine, l'OTA peut être considéré comme le plus important des mycotoxines de *penicillium*. La DL50 par voie orale est 22mg/kg chez le porc.

L'ochratoxine A perturbe la physiologie cellulaire de multiples manières, mais il semble que les effets primaires sont associés aux enzymes impliquées dans le métabolisme, notamment de la phénylalanine, la plupart du temps par inhibition de l'enzyme impliquée dans la synthèse du complexe phénylalanine-tRNA [32]. En outre, il inhibe la production mitochondriale de l'adénosine triphosphate et stimule la peroxydation des lipides. D'autre part l'OTA inhibe l'activité de l'acétylcholinestérase [33].

1.2.5.1. Néphrotoxicité

La néphropathie est l'effet toxique majeur de l'ochratoxine A. Cette molécule est potentiellement néphrotoxique chez tous les mammifères non ruminants. Des études épidémiologiques effectuées au Danemark, en Hongrie, en Scandinavie et en Pologne, ont montré que l'OTA joue un rôle majeur dans l'étiologie de la néphropathie porcine. Cette maladie est une néphrite chronique progressive qui se produit chez les populations qui vivent dans les secteurs encadrant le fleuve de Danube. Dans une étude bulgare, la contamination des aliments par l'ochratoxine et la présence de l'ochratoxine dans le sérum humain étaient plus habituelles dans les familles avec des tumeurs de néphropathies endémiques et d'appareil urinaire que dans les familles non affectées [34]. Il s'agit d'une tubulonéphrite interstitielle chronique affectant la population dans certaines régions du Sud-est Européens, Croatie, Bosnie, Bulgarie, Roumanie [35]. Elle serait également mise en cause dans la néphropathie Tunisienne (TCIN) affectant la population en Tunisie [36]. L'ochratoxine-A a été rattachée à la néphropathie endémique balkanique, maladie chronique mortelle des reins survenant dans des régions délimitées de la Bulgarie, de l'ancienne Yougoslavie et de Roumanie [37]. Récemment, des foyers de néphropathie ont été découverts en Tunisie et en Algérie.

L'OTA est un puissant inhibiteur de l'activité de la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) rénale *in vivo*, et en conséquence de la néoglucogenèse rénale. En outre, elle diminue l'activité respiratoire et de capture du Ca^{2+} par la mitochondrie, alors que la concentration calcique intracytosolique reste élevée. Une augmentation de l'activité de la pompe à Ca^{2+} ATP-dépendante au niveau du réticulum endoplasmique du cortex rénal a été observée *in vivo*, ce qui permettrait de restaurer l'homéostasie calcique cytoplasmique [39]. Cette augmentation de

l'activité de la pompe à Ca^{2+} est incompatible avec l'hypothèse d'une peroxydation lipidique qui inhiberait cette activité.

L'OTA a plusieurs sites d'action tout au long du néphron. Elle n'agit pas majoritairement sur le tube proximal comme les autres néphrotoxines ; en revanche, il semble que les parties post-proximales du néphron constituent la cible principale lors d'une exposition aiguë [38].

Tableau II : Différents effets de l'OTA sur le tube proximal et le tube collecteur [38].

	Tube proximal	Tube collecteur
Faible dose	- Inhibition non compétitive du système de transport dans des anions organiques. - Inhibition du système de transport des cations organiques. - Prolifération cellulaire et hypertrophie - Diminution de la réabsorption des protéines	- Blocage de canaux ioniques de la membrane plasmatique et de l'échange $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ - Altération de l'homéostasie du PH et du Cl^-, et du transport transépithélial des électrolytes et H^+ ^{55, 57}
Forte dose	- Diminution de la viabilité cellulaire - Membrane plasmatique perméable - Inhibition de la synthèse d'ADN - Inhibition de la synthèse protéique - Inhibition de la prolifération cellulaire - Détachement cellulaire et diminution générale du transport	- Diminution de la viabilité cellulaire - Membrane plasmatique perméable - Inhibition de la synthèse protéique - Inhibition de la prolifération cellulaire - Détachement cellulaire

1.2.5.2. Génomotoxicité

L'OTA a longtemps été considérée comme non génomotoxique du fait des résultats négatifs ou peu concluants, des tests de mutagénicité. Dès la fin des années 1990, une théorie différente est adoptée. La compréhension de la génomotoxicité de l'OTA et les recherches expérimentales ont contredit cette affirmation [40].

En 1991, Henning et al ont mis en évidence une activité mutagène importante de l'OTA métabolisée par des hépatocytes sur des souches bactériennes *Salmonella typhimurium* TA 1535, 1538, ainsi que des lymphocytes humains (in vitro). Ils ont observé une augmentation de l'incidence des échanges matériels génétiques entre chromatides sœurs. La preuve de la génomotoxicité de l'OTA a été formellement démontrée par l'utilisation de système in vivo. Des cassures de simple-brin ont été observées au niveau de l'ADN de rein, de foie, de rate des rongeurs, ainsi que des aberrations chromosomiques ont été observées sur le chromosome X de lymphocytes humains cultivés en présence de 15mM d'OTA. Ce type d'aberration se retrouve chez les patients souffrant de la NEB.

Les adduits à l'ADN causés par l'OTA ont été mis en évidence dans plusieurs études de génomotoxicité. D'autres travaux ont été publiés confirmant que l'activité cytotoxique de l'OTA conduirait à des lésions de l'ADN. Toujours concernant la toxicité de l'OTA, des études réalisées par El Adlouni [41] ont permis d'observer que la biotransformation de cette mycotoxine implique le « cytochrome P450-dépendant » qui génère, par libération de radicaux libres et l'implication de certaines enzymes, une peroxydation des lipides et une formation d'intermédiaires métaboliques toxiques actifs qui se manifestent au niveau : De la coagulation sanguine

- Du métabolisme glucidique
- De lésions oxydatives
- De l'inhibition de la protéosynthèse par inhibition de l'ARN-synthétase.

Néanmoins, les formes d'OTA impliquées dans son pouvoir génomotoxique ne sont pas exactement connues. Certains de ces métabolites sont représentés (**figure 5**). Les études doivent se poursuivre pour connaître précisément le mode d'action de l'OTA les métabolites reliées à la génomotoxicité.

1.2.5.3. Immunotoxicité

L'OTA présente, dans certaines conditions, un effet immunosuppresseur puissant. Cet effet est observé à faible ou forte dose. Des nécroses des tissus lymphoïdes ont été rapportées, indiquant la grande sensibilité de ces tissus à l'OTA ; mais aussi une atteinte de l'immunité humorale et cellulaire a été mise en évidence. L'ochratoxine inhibe la prolifération des lymphocytes T et B périphériques et stoppe la production de l'interleukine (IL2) ainsi que les récepteurs. De plus, elle supprime l'activité de cellules tueuses (Killer) ainsi que la production d'interféron.

L'OTA administrée à divers animaux provoque des effets variables au niveau de la moelle osseuse et de la réponse immunitaire. Ainsi, cette molécule peut être à l'origine de :

- Lymphopénie.
- Régression du thymus.
- Suppression de la réponse immunitaire.

Suite à toutes les recherches faites, l'OTA est clairement donnée comme agent immunosuppresseur.

1.2.5.4. Tératogénicité

L'administration d'OTA chez l'animal est tératogène. Elle peut traverser le placenta et provoquer des anomalies morphologiques diverses chez les embryons de rat, souris, hamster, porc et poulet. Toutefois, la gravité des malformations dépend de la voie d'administration et de la période gestative.

Les mécanismes de la tératogénicité induite par l'OTA n'ont pas été clairement définies mais il semble que le développement embryonnaire serait affecté à la fois par un effet direct de la molécule sur le fœtus et par un effet indirect via la mère [43].

1.2.5.5. Neurotoxicité

Chez le rat l'administration d'OTA pendant la période de gestation induit des malformations du système nerveux central. De même, Eskola et al ont rapporté que l'OTA

peut être considérée comme cause possible de certaines lésions ainsi que des dégâts au niveau cérébral. Cette substance s'avère donc hautement toxique pour les cellules nerveuses et aptes d'atteindre le tissu neural (cerveau et rétine) [40].

1.2.5.6. Cancérogénèse

Plusieurs études ont porté sur le développement de cancers expérimentaux chez les animaux nourris pendant quelques semaines avec des doses d'OTA variables. Il s'agit de tumeurs hépatiques mais surtout rénales [42]. Ainsi, l'OTA seule peut entraîner, chez les rongeurs la formation de cancers du rein, du foie et des glandes mammaires. Il a été rapporté qu'une alimentation contaminée par cette toxine induit des adénomes rénaux et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris et les rats, et elle est suspectée d'avoir des effets homologues chez les êtres humains surtout que sa durée de vie chez ces derniers est dix fois plus longue que chez rats. Suite à ces études, IARC a classé en 1993,

l'OTA comme une molécule cancérogène possible pour les humains (Groupe 2B) [14]. Le comité mixte d'experts de l'OMS et de la FAO sur les additifs alimentaires (JECFA) recommande à titre provisoire de limiter l'absorption hebdomadaire d'ochratoxine A à 100 ng/kg de poids corporel [43].

1.2.6 Mécanisme d'action :

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

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

phosphoénol-pyruvate-kinase, une enzyme clé dans le métabolisme des glucides au niveau du cortex rénal.

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

Les contradictions évidentes dans les mécanismes d'action probables rapportés semblent indiquer de larges variations de la toxicité de l'OTA dans les différentes cultures cellulaires et les différentes espèces animales [26].

1.3 Fumonisine

1.3.1 Définition :

Les fumonisines sont un groupe de mycotoxines récemment caractérisées produites par *F. moniliforme*, une moisissure présente dans le monde entier et fréquemment retrouvée sur le maïs et ces dérivés. D'après Sweeney et Dobson, elle est synthétisée par la condensation de l'alanine avec un précurseur dérivé d'acétate [44].

1.3.2 Structures chimiques

Les fumonisines constituent un groupe de mycotoxines structurellement reliées. La fumonisine B1 (FB1) est le diester en positions 14 et 15 de l'acide 1, 2, 3-propane tricarboxylique et du 2-amino-12,16- diméthyl-3, 5, 10, 14, 15- pentahydroxyéicosane. La fumonisine B2 (FB2) est l'analogue du désoxy C-10 de la FB1.

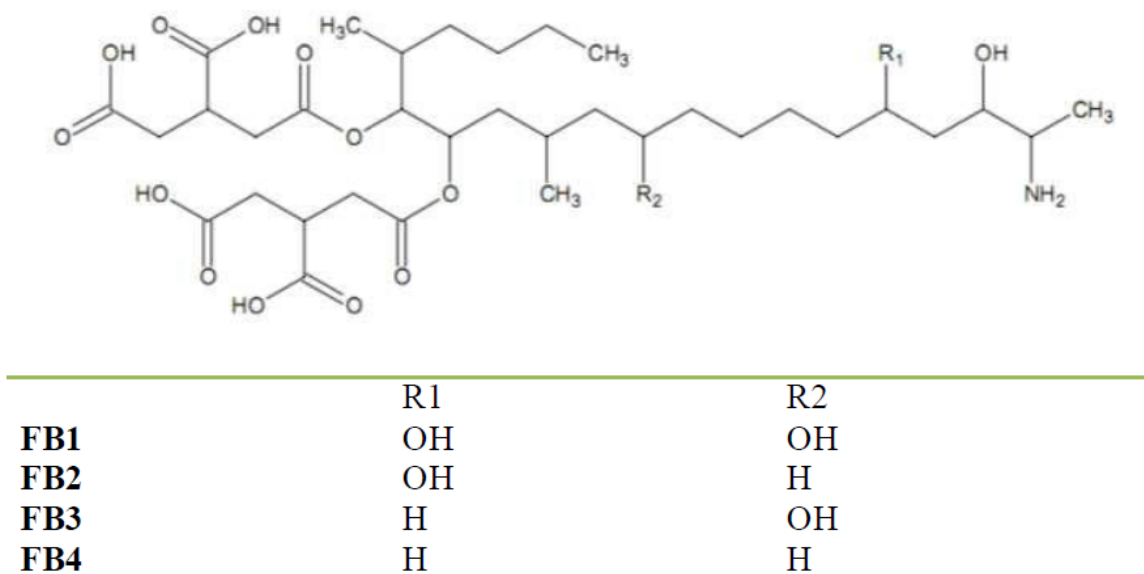


Figure 8 : Structures chimiques des fumonisines [44].

➤ Toxicité

Chez l'homme, la FB1 est immunotoxique et peut induire des effets indésirables sur le système cardiovasculaire. De manière générale, les fumonisines provoquent des lésions profondes du foie, du tractus gastro- intestinal, du système nerveux et des poumons [45]. La FB1 agit sur la voie de biosynthèse des sphingolipides en inhibant de façon compétitive l'activité de la céramide synthase. Cette perturbation de la synthèse des sphingolipides entraîne une accumulation de bases sphingoïdes (la sphinganine et la sphingosine) et une déplétion en céramide et en sphingolipides complexes (*Figure9*).

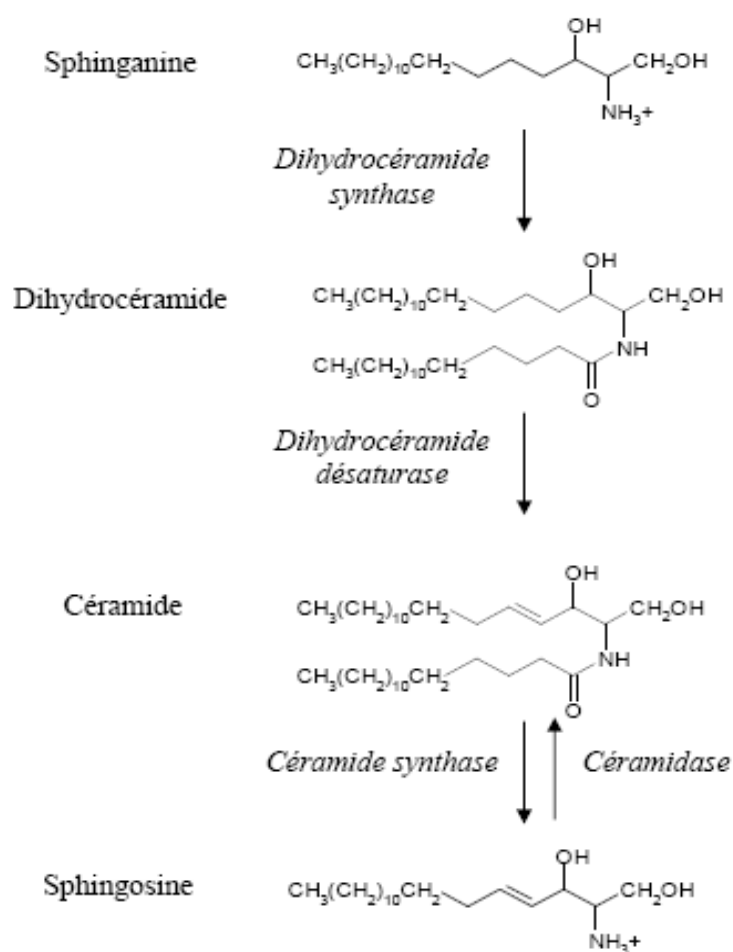


Figure 9 : Métabolisme de la biosynthèse des bases sphingoïdes [45].

Chez l'animal, après administration par voie orale, la FB1 est faiblement absorbée et se retrouve majoritairement dans les fèces. La biodisponibilité de la FB1 est évaluée de 1 à 6% selon l'espèce [46]. La majeure partie de la toxine absorbée se retrouve dans le foie et les reins.

Chez le porc, à dose élevée, elles peuvent également inhiber l'action des macrophages pulmonaires responsables de l'élimination des pathogènes [47] et induisent une pathologie caractéristique : l'œdème pulmonaire [48].

1.3.3 Mécanismes d'action

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

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

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

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

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

Les mécanismes supposés de cancérogenèse peuvent impliquer la régénération compensatoire continue des cellules suite à l'apoptose provoquée par la FB1. Les autres mécanismes possibles impliqués incluent des lésions oxydatives et la peroxydation des lipides. La disruption du métabolisme des sphingolipides, déjà impliquée dans les effets toxiques et l'apparition de maladies liées à la FB1, semble jouer un rôle dans l'action cancérogène de la FB1 [26].

1.4 Zéaralénone

1.4.1 Définition

La Zéaralénone (ZEA) est une mycotoxine à effet oestrogénique se développant dans les céréales (maïs, shorgo, orge, blé, riz, avoine), principalement au champ (flore du champ), lors du stockage du maïs ou dans l'orge dans la phase de germination au cours du maltage. Des souches isolées à partir de bananes peuvent également produire la zéaralénone. Les espèces de champignons productrices appartiennent pour la plupart au genre *Fusarium*: *F.graminearum*, *F. culmorum*, *F. crookwellense*, *F. equiseti*, *oxysporum*. Ainsi *Dactylium dendroïdes* utilisé pour la production de galactose oxydase a été identifié comme *Fusarium graminearum*. Leur systématique repose actuellement essentiellement sur des critères morphologiques mais les méthodes moléculaires devraient permettre une clarification. Ces espèces ont des biologies différentes et sont aussi bien phytopathogènes, saprophytes qu'épiphytes. Toutes les souches ne sont pas productrices, et leur capacité à produire des toxines fusariennes n'est pas spécifique d'une espèce; un même composé peut être synthétisé par des voies différentes [49].

Par ailleurs, il a été montré que, dans des conditions d'humidité très élevées (74%), *Aspergillus oryzae*, *A. parasiticus* et *A. versicolor* pouvaient également produire la toxine dans des grains de blé.

1.4.2 Structure chimique

La ZEA est une lactone de l'acide résorcyclique (**Figure 10**).

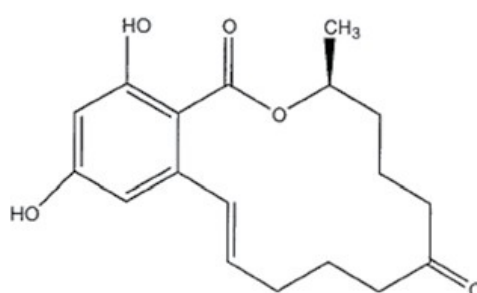


Figure 10 : Structure chimique de la zéaralénone [49].

1.4.3 Toxicocinétique

Les différentes études de pharmacocinétique et de métabolisme montrent que la zéaralénone est absorbée rapidement après administration orale et peut être métabolisée en α - et β -zéaralénol par le tissu intestinal. La ZEA et ses dérivés ont la capacité de se fixer de façon compétitive sur les récepteurs oestrogéniques cellulaires. La ZEA est donc un perturbateur endocrinien. Sa fixation est due à sa capacité à adopter une conformation similaire aux oestrogènes naturels tels que le 17 β -estradiol. L'énantiomère R de la ZEA, n'ayant pas la même conformation, n'a aucune activité oestrogénique [50].

Les différentes propriétés d'absorption, de distribution, de biotransformations et d'excrétion de la ZEA chez différents animaux ont été résumées par plusieurs métabolites tels que les α et β zéaralénols et α et β zéaralénols peuvent être formés. Ils peuvent ensuite subir une glucurono-conjugaison [51]. L' α - zéaralénol est un métabolite 3 à 4 fois plus actif que la molécule initiale. Le porc est particulièrement sensible à la ZEA [4]. Le taux de survie de l'embryon est notamment diminué pour les femelles en gestation ayant ingéré de la ZEA [52].

1.4.4 Toxicité

➤ Immunotoxique

Plusieurs altérations des paramètres immunologiques ont été montrées *in vitro* après exposition de lymphocytes à la zéaralénone : inhibition de la prolifération lymphocytaire après stimulation par un mitogène, augmentation de la production d'IL-2 et d'IL-5 [53]. Par contre, aucune étude réalisée *in vivo* ne montre l'immunotoxicité de la zéaralénone.

➤ Toxicité pour la reproduction

L'effet toxique le plus préoccupant de la zéaralénone est son caractère de perturbateur endocrinien à activité oestrogénique. Chez l'homme, la ZEA est suspectée d'une vague de changements pubertaires chez des milliers de jeunes enfants à Porto-Rico. Plusieurs études *in vitro* ont montré que la zéaralénone ainsi que certains de ses métabolites se lient de façon compétitive aux récepteurs aux oestrogènes (ER). Cette liaison à des récepteurs spécifiques a été également démontrée *in vivo* dans l'utérus, les glandes mammaires, le foie et l'hypothalamus de différentes espèces.

1.5 Trichotécènes

1.5.1 Définition

Les moisissures productrices de trichotécènes sont du genre *Fusarium* et contaminent principalement les céréales (blé, maïs, orge, sarrasin, seigle, millet, avoine, riz), mais également les fruits (bananes).

Certaines conditions de température et d'humidité ainsi que le rapport oxygène/dioxyde de carbone de l'atmosphère leur sont favorables, elles sont capables de résister à des climats rigoureux ; leur développement et la production de toxines sont même fortement stimulés par les épisodes de refroidissement, et neutralisés par l'acidité (le cas des ensilages). Les contaminations peuvent survenir en cours de culture ou lors des récoltes, mais aussi lors d'un stockage des céréales en conditions humides, avant séchage des grains. Des contaminations par des *Fusarium* ont été rapportées dans toutes les régions du monde, principalement dans les régions à climat tempéré d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie où tous les pays semblent affectés, aucune région ni aucun type de culture céréalière ne semblant épargnés.

Dans les années 70, plus de quarante trichotécènes sont isolés et classés. Ils sont séparés en quatre groupes en 1977, en fonction des substituants qui se trouvent sur la molécule :

- Le groupe A est constitué par les trichotécènes qui n'ont pas de fonction cétone en C8. Les plus importants sont la toxine T-2, le diacétoxyscirpénol (DAS) et la toxine HT-2.
- Le groupe B est constitué par les trichotécènes ayant une fonction cétone en C8. Les plus importants sont le nivalénol (NIV), le déoxynivalénol (DON) et la fusérénone-X.
- Le groupe C regroupe les trichotécènes ayant un époxyde supplémentaire entre C7 et C8 tels que la crotocine.
- Le groupe D regroupe les trichotécènes ayant un macrocycle entre C4 et C15 tels que les verrucarines, les roridines et les satrotoxines.

Les trichotécènes constituent une famille de plus de soixante métabolites de sesquiterpène produits par un certain nombre de genres fongiques, y compris *Fusarium*, *Myrothecium*, *Phomopsis*, *Stachybotrys*, *Trichothecium*, et d'autres. Les trichothécènes des groupes A et B sont les plus fréquemment retrouvés dans les denrées alimentaires. L'exposition aux TCT des groupes C et D est plus fréquente par voies cutanée et respiratoire.

1.5.2 Structures chimiques

Les TCT appartiennent au groupe des sesquiterpénoïdes qui possèdent un squelette tricyclique (appelé trichothécane) formé par un cyclopentane, un cyclohexane, un cycle à six chaînons oxygénés et quatre groupements méthyles.

Tous les trichothécènes naturels possèdent une double liaison (ou pont olefinique) en C9, C10 ainsi qu'un groupement époxy en C12, C13 (époxy-trichothécènes).

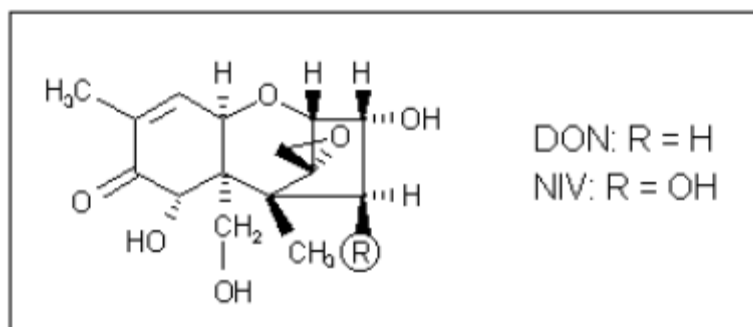


Figure 11 : structure de DON et NIV [52].

➤ Toxicocinétique

Chez l'homme, la toxine T-2 injectée dans la lumière intestinale passe rapidement dans le sang et est métabolisée sous forme de toxine HT-2 et autres produits de déstérification. Elle est ensuite distribuée dans l'organisme où elle se localise de préférence dans les reins, le foie, la rate et la graisse. Elle est excrétée par l'urine, la bile et les fèces [46].

La biodisponibilité du DON est extrêmement variable selon les espèces animales, allant de 10% chez les ovins à plus de 50% chez le porc [46].

➤ Toxicité des trichothécènes

Les trichothécènes du groupe A (T2, HT2, DAS...), provoquent de sévères intoxications avec ulcérations des muqueuses et de la peau, hématotoxicité et immunotoxicité, se manifestant par une diminution du nombre de cellules sanguines circulantes, principalement des globules blancs et des plaquettes et un affaiblissement des défenses immunitaires à de très faibles niveaux de contamination. Les symptômes de la maladie comprennent la fièvre, les vomissements, l'inflammation aiguë du tube digestif et divers désordres sanguins.

La toxine T-2 est probablement à l'origine de l'aleucie toxique alimentaire [14], maladie qui a touché des milliers de personnes en Sibérie pendant la seconde guerre mondiale. Elle provoque, chez l'animal, une perte de poids, des vomissements, des dermatoses sévères et des hémorragies pouvant entraîner la mort. La toxine T-2 possède des propriétés immunosuppressives intervenant à la fois sur le système immunitaire des cellules et sur le nombre de macrophages, de lymphocytes et d'érythrocytes [54]. Elle inhibe la synthèse protéique et la synthèse d'ADN et d'ARN [15].

Les principaux effets toxiques des trichothécènes du groupe B (DON, NIV) se traduisent par une diminution de la consommation alimentaire et du gain de poids. Chez les animaux de production, ceci conduit à une perte économique pour l'éleveur. Le déoxynivalénol, mycotoxine de *Fusarium* probablement la plus répandue, contamine diverses céréales, en particulier le maïs et le blé, dans les pays développés comme les pays en développement. Les syndromes émétiques et le refus de nourriture provoqués chez le bétail par la présence de DON dans les aliments ont conduit à donner à cette mycotoxine le nom de toxine émétique.

L'ingestion de DON a provoqué des accès aigus de mycotoxicoses chez l'homme en Inde, en Chine et dans les campagnes japonaises. L'épisode qui a eu lieu en Chine en 1984-1985 était déclenché par du maïs et du blé moisi; les symptômes, apparus dans les cinq à trente premières minutes, se présentaient sous la forme de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, vertiges et céphalées.

1.5.3 Mécanismes d'action

En comparaison avec les autres mycotoxines, les trichothécènes sont parmi les plus actifs biologiquement. En contraste avec les aflatoxines, les trichothécènes n'ont pas besoin d'activation

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

Les trichothécènes macrocycliques sont les plus cytotoxiques de la famille des trichothécènes. Ce sont des inhibiteurs puissants de la synthèse des protéines et des activateurs de différentes kinases via un mécanisme appelé « le stress ribotoxique ». Ils peuvent ainsi provoquer l'augmentation des concentrations de cytokines proinflammatoires ainsi que l'apoptose [26].

1.6 Patuline

1.6.1 Définition

La patuline est une mycotoxine susceptible d'être retrouvée à l'état de contaminant naturel dans un grand nombre d'aliments d'origine végétale notamment issus des fruits et particulièrement la pomme. A ce titre, la patuline fait l'objet d'une réglementation drastique pour tous les aliments de cette filière et spécifiquement pour les jus et compotes de pomme destinés aux enfants et aux personnes âgées. Néanmoins, de grandes incertitudes existent quant au devenir de cette mycotoxine dont le suivi analytique est difficile dans les matrices biologiques. En effet, la liaison avec les groupements thiols des peptides et des protéines interdit toute détection ultérieure de la toxine, de ses métabolites ou de ses composés d'addition.

La patuline, est produite par différentes moisissures mais elle a été isolée la première fois comme principe actif antimicrobien pendant les années 40 à partir de *Penicillium patulum* (appelée avant *Penicillium urticae*, maintenant *Penicillium griseofulvum*). Le même métabolite a été également isolé chez d'autres espèces et auquel différents noms ont été données comme le clavacine, le claviformine, l'expensine, le mycoine c, et le pencidine.

Cependant, pendant les années 50 et 60, il est devenu évident que, en plus de son activité antibactérienne, antivirale, et antiprotozoaire, la patuline était toxique aux plantes et animaux,

excluant son utilisation clinique comme antibiotique. Pendant les années 60, la patuline a été reclassifiée comme mycotoxine.

1.6.2 Structure chimique

La patuline, est une lactone hétérocyclique insaturée de poids moléculaire 154, et de formule brute $C_7H_8O_4$ répondant à la structure 4-hydroxy-2H-furo [3,2-c] pyrane-2(6H)-one. Caractérisée par un point de fusion de $111^{\circ}C$ et un maximum d'absorption à 275 nm, elle est soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques, à l'exception du benzène et de l'éther de pétrole. Elle est stable en milieu acide mais perd son activité en milieu alcalin.

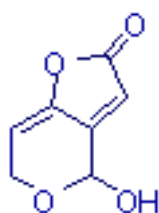


Figure 12 : Structure de la patuline [55].

1.6.3 Toxicité

Les études entreprises concernant la toxicité chronique de la patuline, peu nombreuses et relativement anciennes, ont surtout démontré, à doses moyennes, des désordres intestinaux avec ulcérations, distension, hémorragies, des perturbations de la fonction rénale et potentiellement des effets carcinogènes et mutagène. Les signes cliniques d'une toxicose sont caractéristiques d'un syndrome nerveux. Les animaux souffrent d'hyperesthésie, d'une incoordination des organes moteurs, de paraplégie pouvant entraîner la mort.

La paralysie des réservoirs gastriques est à l'origine de troubles généraux de l'ingestion et de la digestion avec des conséquences importantes sur la production laitière ou la croissance. A l'échelle moléculaire, la patuline altère la Perméabilité ionique et/ou la communication intracellulaire, engendrant un stress oxydatif et la mort cellulaire. La patuline n'a pas de pouvoir cancérogène in vivo chez l'animal. C'est la raison pour laquelle cette toxine a été classée par le CIRC dans le groupe 3 des produits pour lesquels il est impossible de se prononcer quant à la cancérogénicité pour l'homme [55]

Néanmoins, une étude récente entreprise chez le rat exposé à la patuline durant 90 jours, rapporte des perturbations des hormones stéroïdes circulantes corrélées à des atteintes testiculaire et thyroïdienne. L'exposition alimentaire de l'homme reste très inférieure, pour les enfants comme pour les populations végétariennes, à la dose journalière maximale tolérable provisoire fixée en 1996 par le JECFA à 400 ng/kg de poids corporel.

La réglementation en vigueur pour la présence de patuline dans les aliments dérivés de la pomme peut apparaître comme particulièrement protectrice au regard des niveaux d'exposition observés.

1.6.4 Usage thérapeutique :

Les propriétés antibiotiques de la patuline ont entraîné son introduction en thérapeutique vétérinaire et humaine. Elle fut ainsi utilisée avec succès dans la brucellose bovine et contre les agents des rhumes et bronchites mais sa neurotoxicité l'a fait abandonner chez l'homme, en dépit de quelques succès dans le traitement local de plaies infectées et pour la cicatrisation des blessures de la cornée.

1.7 Autres mycotoxines

Plusieurs mycotoxines sont éventuellement rapporté dans la littérature, ainsi, aujourd'hui la liste des mycotoxines est impressionnante (400 environ) et ne cesse d'augmenter, appartenant à différentes familles chimiques avec des caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques très diverses [1].

Les alcaloïdes de l'ergot du seigle produits par *Claviceps purpurea* responsables de l'ergotisme étaient l'un des produits les plus importants intervenant dans les intoxications alimentaires au moyen âge. *Penicillium roqueforti* et *Penicillium camemberti* (*Penicillium caseicola*), espèces utilisées pour la fabrication des fromages, produisent un certain nombre de métabolites toxiques, y compris l'acide pénicillinique, le roquefortine, les isoflumigaclavines A et B, la toxine PR, et l'acide cyclopiazonique [56].

Plusieurs mycotoxines induisent des tremblements comme réponse neurologique chez des animaux de ferme, la plupart de ces substances convulsivogènes contiennent une partie d'indole modifiée et sont produites par certaines espèces d'*Aspergillus*, de *Penicillium*, et de

Claviceps. Les toxines jaunes de riz (Citrinine, citreoviridine, luteoskyrine, rugulosine, rubroskyrine, et composés reliés) sont connues pour avoir aggravé le shoshin-kakke, une forme particulièrement maligne de bérubéri au Japon en début du 20ème siècle [57].

2 Champignons toxinogènes

2.1 Généralités sur les mycètes

Les mycètes sont des organismes eucaryotes, uni ou pluricellulaires, comprenant des espèces microscopiques (ou moisissures) et des espèces macroscopiques (champignons supérieurs). Les micromycètes représentent entre 20 000 et 50 000 espèces de la mycoflore. Ils sont constitués de filaments mycéliens (hyphes) et d'organes fructifères capables decoloniser divers substrats. Ils sont ubiquitaires, non photosynthétiques et hétérotrophes, c'est-à-dire qu'ils nécessitent une source extérieure de carbone et d'azote pour leur croissance. Les mycotoxines sont principalement synthétisées par cinq espèces toxinogènes de champignons microscopiques : *Aspergillus*, *Penicillium*, *Claviceps*, *Fusarium* et *Alternaria*,, **tableau (III)** [58].

Tableau III : Toxines sécrétées par les principaux genres de moisissures [59].

Micromycètes	Toxines
<i>Aspergillus</i>	Aflatoxines, Ochratoxine A Stérigmatocystine
<i>Fusarium</i>	Trichothécènes, Zéaralénone Fumonisines, Fusarine Moniliformine
<i>Penicillium</i>	Citrinine, Patuline, Pénitrem A Acide cyclopiazonique Ochratoxine A
<i>Alternaria</i>	Acide ténuazonique Alternariol
<i>Claviceps</i>	Alcaloïdes de l'ergot

2.1.1 Classification des mycètes

Les avis diffèrent quant à la classification des mycètes, du fait de la complexité de l'appareil végétatif et de la très grande variété d'espèces. Néanmoins, la nomenclature la plus couramment admise est fondée sur la composition des parois, sur la structure des filaments et des spores produites au cours des cycles de reproduction sexuée et asexuée. Selon cette nomenclature, les mycètes sont répartis en 4 embranchements :

- Les Zygomycètes (Mucorales) sont des champignons inférieurs, à hyphes noncloisonnés et dont les zygosporos flagellées sont contenues à l'extérieur d'une cellule renflée.
- Les Ascomycètes (Pézizes, Morilles...) sont des champignons supérieurs septés dont les ascospores sont contenues à l'intérieur d'un sac, aussi nommé asque.
- Les Basidiomycètes (Amanites...) sont également des champignons supérieurs septés dont les basidiospores sont portées par des cellules spécialisées appelées basides.
- Les Deutéromycètes sont des champignons microscopiques septés dont seul le mode de reproduction végétative (asexuée) est connu. Les Deuteromycota sont aussi nommés *Fungi imperfecti*, ou champignons imparfaits. Ce type de moisissures ne forme pas un groupe naturel mais un ensemble artificiel de champignons inclassables du fait de l'absence de reproduction sexuée connue. La plupart des Deutéromycètes sont des formes imparfaites d'Ascomycètes. Les Deutéromycètes sont divisés en 3 classes [60, 61, 62].
- Les Blastomycètes réunissent les levures dont la reproduction se fait par bourgeonnement.
- Les Hyphomycètes dont les appareils reproducteurs sont dispersés (ex : genre *Monilia*).
- Les Coelomycètes dont les appareils reproducteurs sont regroupés (ex : Mélanconiales).

2.1.2 Caractères morphologiques des champignons

➤ Système végétatif

Tous les champignons sont des organismes eucaryotes, c'est-à-dire que leurs cellules possèdent un noyau typique (avec membrane nucléaire, chromatine...). Leur paroi cellulaire est épaisse et ne contient pas de cellulose mais un autre glucide : la chitine, polysaccharide azoté souple et résistant. Tout mycète possède un appareil végétatif constitué de filaments (ou hyphes) regroupés en thalle filamenteux appelé mycélium (**figure 13**). C'est grâce à ce mycélium que le champignon peut se fixer sur un substrat et y proliférer [63]. Sa croissance est apicale, elle se fait par allongement du filament à son extrémité (par mitose).

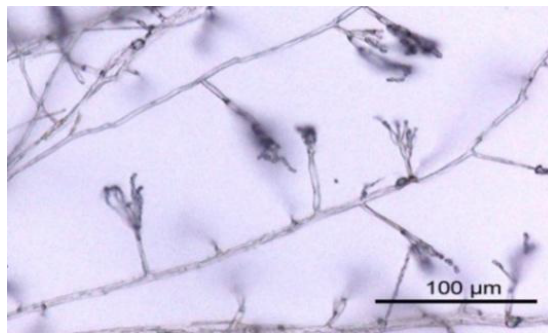


Figure 13 : Observation microscopique du mycélium de *Penicillium sp* [64].

Le thalle peut être siphonné ou cloisonné :

- Thalle siphonné : les filaments constituant le mycélium sont non cloisonnés. Ce type de thalle est caractéristique des champignons appartenant aux Zygomycètes.
- Thalle cloisonné ou septé : les cellules du thalle sont séparées par des cloisons. Il peut y avoir soit un noyau par cellule soit plusieurs, dans ce cas on parle d'article et non de cellule. Ce système est spécifique des Deutéromycètes et des champignons supérieurs appartenant aux Ascomycètes et aux Basidiomycètes [65].

➤ Spores

Les spores peuvent être constituées d'une ou plusieurs cellules, dans ce cas on parle d'organe. Elles participent au cycle de vie du champignon à travers les différents modes de reproduction (sexuée ou asexuée). Ce sont les unités de dissémination du champignon. Les spores issues de la reproduction asexuée peuvent être de deux types :

- Les spores asexuées endogènes sont produites à l'intérieur des sporanges, sortes de sacs fermés et portés par les sporangiophores. A maturité, les sporanges se déchirent, libérant ainsi les endospores. Ces spores sont spécifiques des champignons inférieurs, tels que les Mucorales.
- Les spores asexuées exogènes, autrement nommées conidies (**figure 14**), sont produites par bourgeonnement à partir de cellules spécialisées en forme de bouteille : les phialides. Ces phialides sont portées par des organes appelés conidiophores. Les conidies sont caractéristiques des formes anamorphes des mycètes. Au niveau génétique, les conidies sont haploïdes, c'est-à-dire qu'elles ne contiennent qu'un seul exemplaire de chaque chromosome.

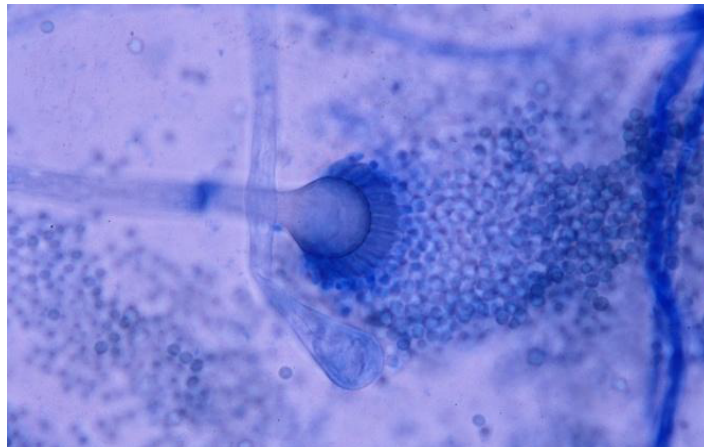


Figure 14 : Conidies d'*Aspergillus sp* [66].

La dissémination des spores se produit soit par expulsion (parfois violente) des organes qui les contiennent soit par chute au sol, sous l'effet de la gravité. D'autres sont dispersées grâce au vent ou aux insectes. Les spores peuvent subsister plusieurs mois voire plusieurs années dans l'environnement. L'air ambiant contient toujours des spores en suspension, en quantité plus ou moins importante selon la saison. Les espèces les plus présentes dans l'air ambiant appartiennent aux genres *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium* et *Alternaria*.

➤ Reproduction des mycètes

Pour un même champignon, selon ses conditions de vie, deux types de processus peuvent être à l'origine de la production des spores (aussi nommée fructification) :

- **La reproduction sexuée** : Elle concerne les champignons téléomorphes, ou formes parfaites. Les gamètes mâles et femelles sont produits par des organes différenciés et spécialisés, appelés gamétocystes. Il y a par la suite fusion des gamètes, par caryogamie, permettant l'obtention d'une cellule œuf diploïde contenant un nombre pair de chromosomes. Ce zygote va se diviser par méiose et donner des spores haploïdes, ne possédant qu'un seul exemplaire de chromosomes [67].

- **La reproduction asexuée** : Ce type de reproduction concerne les formes imparfaites, ou anamorphes (*Deuteromycota*). En général, elle se manifeste lorsque les conditions de vie sont difficiles (hiver, sécheresse). Le noyau des spores est issu directement du noyau du thalle par simple mitose. Les cellules obtenues sont identiques aux cellules-mères haploïdes. Par conséquent, tous les thalles engendrés sont des clones du thalle parent (**figure 15**).

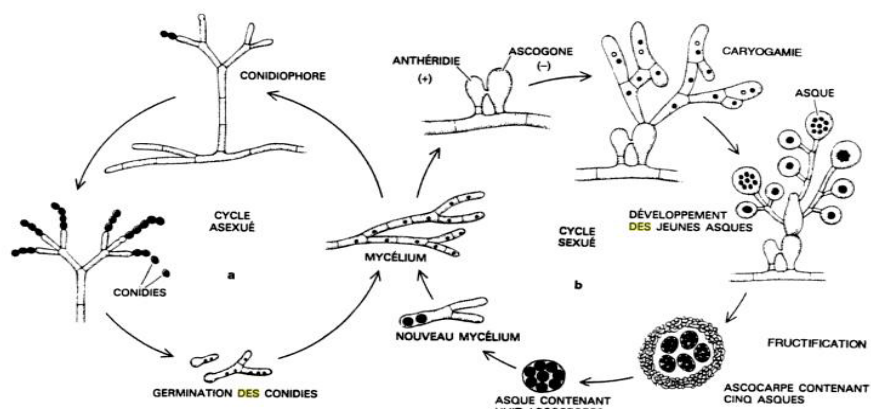


Figure 15 : Schéma récapitulatif des deux modes de reproduction chez les Ascomycètes [68].

Chez la majeure partie des mycètes, les formes anamorphes et téléomorphes coexistent. Ces champignons, possédant à la fois le mode de reproduction sexuée et asexuée, sont désignés sous le terme de holomorphes. Les Deutéromycètes regroupent uniquement les formes anamorphes des champignons, les formes téléomorphes de ces champignons n'étant pas connues voire inexistantes [69].

2.2 Principales moisissures toxigènes

2.2.1 Genre *Penicillium*

Le genre *Penicillium* comprend entre 150 et 300 espèces, réparties en quatre sous-genres appartenant à la division des Deutéromycètes. Les formes téléomorphes de certaines d'entre elles sont connues et appartiennent à l'embranchement des Ascomycètes dont les genres les plus représentatifs sont *Eupenicillium* et *Talaromyces* [70].

2.2.1.1 Critères d'identification microscopiques et macroscopiques

Les colonies présentent un aspect duveteux voire poudreux, de couleur vert-de-gris et, plus rarement, blanche. Morphologiquement, les individus du genre *Penicillium* se distinguent par leur organisation en pinceau (*Penicillius* en latin). Le thalle cloisonné porte les conidiophores, simples ou ramifiés, se terminant par un pénicille. Les conidiophores peuvent être groupés en faisceaux lâches ou rassemblés en corémies (colonne de conidiophores). Les

phialides (cellules conidiogènes) sont disposées en verticilles à l'extrémité des conidiophores (**figure 16**). Les phialides donnent naissance aux spores qui s'alignent alors en chaînes [63].

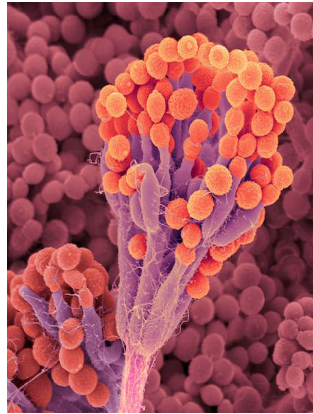


Figure 16 : *P. notatum* au microscope électronique [71].

Plusieurs dispositions sont possibles (**figure 17**):

- ***Penicillium* monoverticillé** : les phialides sont insérées directement sur le stipe
Exemple : *Penicillium restrictum*, *Penicillium glabrum*.

- ***Penicillium* biverticillé** : on observe la présence d'une rangée de métules (cellules stériles). Exemple : *Penicillium funiculosum*, *Penicillium purpurogenum*.

- ***Penicillium* triverticillé** : il se caractérise par la présence de deux rangées de métules.
Exemple : *Penicillium verrucosum*, *P. expansum*, *P. griseofulvum*.

- ***Penicillium* quadriverticillé** : cette disposition est plutôt rare et se distingue par trois
Rangées de métules insérées sur les conidiophores [73].

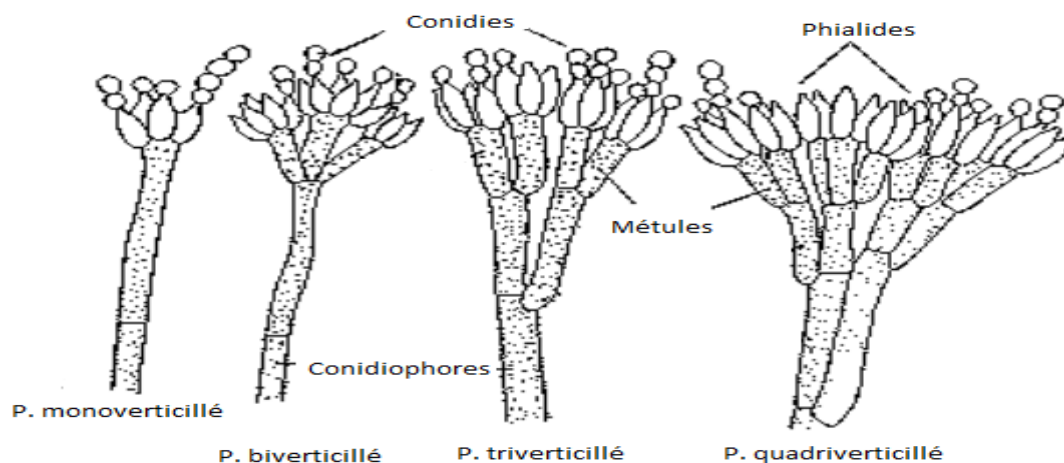


Figure 17 : Schéma des différentes dispositions de verticilles chez *Penicillium sp* [72].

➤ Habitat

Genre polyphage et saprophyte, *Penicillium* est responsable de nombreuses dégradations. Il est très commun dans l'environnement ; on le retrouve aussi bien dans le sol et les matières organiques en décomposition que dans les denrées alimentaires telles que les céréales, les arachides et les produits laitiers. C'est un contaminant très fréquent des régions tempérées;sa croissance est optimale pour des températures comprises entre 20 et 27°C et pour une humidité importante. On le retrouve également poussant sur des matériaux de construction dans des environnements endommagés par l'eau, ainsi que dans l'air intérieur et la poussière domestique [74].

➤ Intérêt

Plusieurs espèces de *Penicillium* sont capables de produire des mycotoxines (**Tableau IV**)

Tableau IV : Quelques toxines produites suivant l'espèce de *Penicillium* [75, 76, 77]

Micromycètes	Toxines
<i>Aspergillus</i>	Aflatoxines, Ochratoxine A Stérigmatocystine
<i>Fusarium</i>	Trichothécènes, Zéaralénone Fumonisines, Fusarine Moniliformine
<i>Penicillium</i>	Citrinine, Patuline, Pénitrem A Acide cyclopiazonique Ochratoxine A
<i>Alternaria</i>	Acide ténuazonique Alternariol
<i>Claviceps</i>	Alcaloïdes de l'ergot

Les espèces de *Penicillium* étant les moisissures les plus répandues dans le milieu intérieur, de nombreuses pathologies leurs sont associées. Elles peuvent être causées par le champignon lui même ou par les toxines qu'il produit. Les infections sont habituellement provoquées par l'inhalation de spores et se rapportent donc le plus souvent aux voies respiratoires inférieures et supérieures. Par ailleurs, les *Penicillia* peuvent être responsables d'inflammation de la cornée (kératomycose), d'onychomycose et d'infection de l'oreille externe [78].

Chez les personnes immunodéprimées (par exemple, les personnes atteintes par le VIH), les *Penicillia* sont à l'origine d'infections systémiques touchant les organes profonds comme le foie, la rate, et les ganglions [79]. Si certaines espèces sont pathogènes, d'autres ont un intérêt industriel. C'est le cas de *Penicillium camemberti* et *Penicillium roqueforti*, indispensables à la fabrication de certains fromages bleus. *Penicillium griseofulvum* a quant à lui un intérêt médical car il joue un rôle dans la synthèse d'un antifongique : la griséofulvine. On peut aussi citer *Penicillium notatum*, producteur de la « pénicilline », découverte par

Alexander Flemming et qui a permis de donner naissance à des antibiotiques majeurs (amoxicilline, pipéracilline...).

2.2.2 Genre *Aspergillus*

Le genre *Aspergillus* est classé dans la division des Deutéromycètes. De même que pour les *Penicillia*, certaines formes sexuées d'*Aspergillus* spp sont connues et appartiennent à la division des Ascomycètes, dont les genres les plus notables sont *Eurotium* et *Emericella*. Environ 180 espèces, réparties en 18 groupes, composent le genre *Aspergillus* [80]. Sur ces 180 espèces, une vingtaine est pathogène pour l'Homme et l'animal.

➤ Critères d'identification microscopiques et macroscopiques

Les colonies d'*Aspergillus* spp, duveteuses ou poudreuses, à développement rapide, sont le plus souvent de couleurs vives et variées. L'appareil végétatif d'*Aspergillus* spp est formé de filaments mycéliens cloisonnés et ramifiés. Se dressent sur ces filaments végétatifs les conidiophores qui se terminent par une vésicule de forme variable. La forme et la taille de cette vésicule sont spécifiques de l'espèce en question. Les phialides peuvent être insérées directement sur la vésicule : dans ce cas on parlera de « tête unisériée ». Si les cellules conidiogènes sont précédées de métules, on parlera de « tête bisériée ». L'ensemble phialides/métules forme le stérigmate. Le stérigmate, la vésicule et les spores constituent la « tête aspergillaire » (**figure 18**). Les spores sont insérées en chaîne sur les phialides. Elles sont unicellulaires, de forme globuleuse, ou elliptique, et de couleurs variables [81].

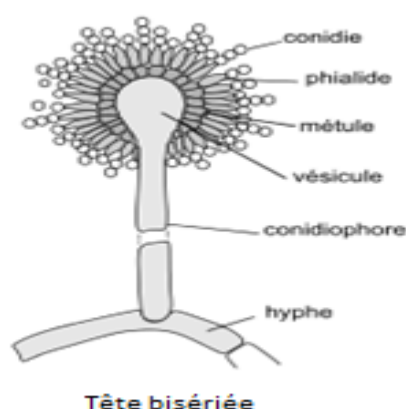


Figure 18 : schéma d'une tête aspergillaire [64].

➤ Habitat

À l'instar des *Penicillia*, les *Aspergilli* sont cosmopolites et omniprésents dans l'environnement intérieur, surtout dans la poussière. Leur dissémination est d'autant plus facile qu'une « tête aspergillaire » est capable de produire au cours de sa vie jusqu'à 104 spores. La répartition géographique des *Aspergilli* est assez vaste. Ils sont le plus souvent présents dans les zones tropicales et subtropicales, donc adaptés à des climats chauds et à des milieux pauvres en eau [82]. La température optimale de croissance de la plupart des espèces d'*Aspergillus* se situe entre 25 et 40°C. La plupart des *Aspergilli* poussent à 20-25°C. Les espèces thermophiles, comme *Aspergillus fumigatus*, se développent au-delà de 35°C et parfois même jusqu'à 57°C (65). C'est pourquoi ils se développent très bien dans les produits alimentaires dits « secs » (salaisons, blé, farines, arachide...).

➤ Intérêt

De nombreuses espèces d'*Aspergillus* sont connues pour leur disposition à produire des toxines fongiques responsables de pathologies chez l'Homme et l'animal (**Tableau v**) :

Tableau V : Quelques toxines produites suivant l'espèce d'*Aspergillus* (76)

Espèces	Toxines produites
<i>Aspergillus carneus</i>	Citrinine
<i>Aspergillus clavatus</i>	Acide kojique, Patuline, Xanthocilline
<i>Aspergillus flavus</i>	Aflatoxines B1 et B2, Acide aspergillique Acide cyclopiazonique, Acide kojique
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Fumigaclavine, Fumagiline, Fumitoxine Fumitremorgine A et C, Gliotoxine
<i>Aspergillus niger</i>	Malformine, Naftoquinone
<i>Aspergillus ochraceus</i>	Acide kojique, Ochratoxines, Acide pénicillique, Acide sécalonique A
<i>Aspergillus oryzae</i>	Acide cyclopiazonique, Acide kojique
<i>Aspergillus parasiticus</i>	Aflatoxines B1 et B2, G1 et G2, Acide aspergillique Acide kojique
<i>Aspergillus terreus</i>	Citrinine, Patuline, Territrem, Terréine, Terrétonine
<i>Aspergillus versicolor</i>	Stérigmatocystine
<i>Aspergillus sydowii</i>	Stérigmatocystine, Griséofulvine
<i>Aspergillus candidus</i>	Candiduline

Quelques espèces d'*Aspergillus* sont responsables d'infections opportunistes, connues sous le nom d'aspergilloses. Elles apparaissent préférentiellement chez les sujets fragiles contractant par exemple des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), des emphysèmes, des cancers bronchopulmonaires ou chez les patients soumis à des traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, chimiothérapie) [65].

➤ Les espèces à l'origine d'aspergilloses sont [83] :

- *Aspergillus fumigatus* : c'est l'agent responsable de l'aspergillose bronchopulmonaire, qui est une réaction allergique au champignon, et d'aspergillomes (colonisation d'une cavité tuberculeuse).
- *Aspergillus flavus* : il est responsable d'aspergilloses pulmonaires ou généralisées.
- *Aspergillus niger* : il est à l'origine d'otites, de sinusites et d'infections cutanées.
- *Aspergillus terreus* : il est impliqué dans l'apparition d'aspergilloses pulmonaires et cérébrales chez les patients immunodéficients [84].

D'autres espèces sont utilisées dans l'industrie agro-alimentaire et dans l'industrie des biotechnologies, impliquée dans la production d'acides organiques, d'enzymes et de pigments [63, 85]. *Aspergillus niger* est employé pour la synthèse d'acides alimentaires comme l'acide citrique et l'acide gluconique, ainsi que pour la production d'enzymes (alphaamylase, lipase, pectinase...). *Aspergillus oryzae* est utilisé dans les pays asiatiques pour la production de produits fermentés à base de soja.

2.2.3 Genre *Fusarium*

Les *Fusaria* sont des champignons filamenteux saprophytes appartenant aux Deutéromycètes. Certaines formes sexuées (*Gibberella*, *Nectria*) sont connues et rattachées à l'embranchement des Ascomycètes. C'est un genre qui comprend entre 50 et 100 espèces anamorphes. Le genre *Fusarium* tire son nom du latin « *fusus* » qui signifie fuseau, en référence à la forme des conidies.

➤ Critères d'identification microscopiques et macroscopiques

Les *Fusaria* se développent rapidement et produisent des colonies planes, d'aspect cotonneux, voire floconneux, et de couleurs claires : crème, blanche, saumon, violette, brune, jaune (86) Le principal caractère microscopique de reconnaissance des *Fusaria* réside dans la présence de macroconidies fusiformes et cloisonnées. Les différentes espèces se distinguent essentiellement par la forme de leurs conidies. Les conidiophores, parfois très ramifiés, forment sur le thalle des coussinets (sporodochies) et portent des grappes de spores. Les cellules conidiogènes peuvent produire différents types de spores :

- **Les microconidies** : elles sont de petite taille et peuvent être uni- ou bicellulaires. Elles sont de différentes formes : fusiformes, ovoïdes, cylindriques, solitaires ou groupées. On peut citer en exemple *Fusarium verticillioides* (**figure 19**).



Figure 19 : Observation microscopique de l'appareil végétatif de *Fusarium verticillioides* et de macroconidies de *Fusarium graminearum* [64].

- **Les macroconidies** : ce sont des conidies pluricellulaires, cloisonnées, fusiformes et de grande taille. La cellule basale est pédicellée et la cellule apicale forme un crochet, idéal pour la dissémination. Elles sont fréquemment regroupées en grappe. On retrouve les macroconidies notamment chez *Fusarium graminearum*.

- **Les chlamydospores** : ce sont des spores résistantes ne se détachant pas de la moisissure. Elles ne sont pas produites par toutes les espèces de *Fusarium*. Elles peuvent être terminales ou intercalaires et peuvent résister des années dans le sol, préservant ainsi le champignon [88].

➤ Habitat

Les *Fusaria* sont cosmopolites, on les retrouve dans toutes les régions du monde, des régions tropicales et désertiques aux régions tempérées, leur température idéale de croissance étant située entre 22 et 37°C. Du fait de l'existence de chlamydospores chez certaines espèces, la conservation du mycélium dans le sol et sa dissémination sont facilitées [59].

➤ Intérêt

Le genre *Fusarium* rassemble un grand nombre d'espèces phytopathogènes [89]. Il a un impact économique important car c'est un contaminant de nombreuses céréales (blé, avoine, orge), de légumes et d'arbres fruitiers. Il se développe préférentiellement sur les végétaux sénescents ou stressés. Il est impliqué dans la pourriture des tiges, des fruits et du système racinaire [90]. De par leur capacité à produire des mycotoxines (**Tableau VI**), les *Fusaria* sont susceptibles de causer des infections et des intoxications graves chez l'Homme et chez les animaux, surtout d'élevage. Ces infections sont réunies sous le terme de fusarioses.

Tableau VI : Quelques toxines produites suivant l'espèce de *Fusarium* [76].

Espèces	Toxines produites
<i>Fusarium culmorum</i>	Trichothécènes B, Zéaralénone, Culmorine, Fusarine C
<i>Fusarium avenaceum</i>	Moniliformine, Fusarine C
<i>Fusarium graminearum</i>	Trichothécènes B, Zéaralénone
<i>Fusarium oxysporum</i>	Acide fusarique, Moniliformine, Oxysporine
<i>Fusarium poae</i>	Trichothécènes A, Fusarine C
<i>Fusarium proliferatum</i>	Moniliformine
<i>Fusarium sporotrichioides</i>	Trichothécènes A, Zéaralénone, Fusarine C
<i>Fusarium verticillioides</i>	Fumonisines, Fusarine C, Moniliformine, Naftoquinone, Gibberelines

La Zéaralénone, notamment sécrétée par *Fusarium graminearum*, présente un intérêt vétérinaire car c'est un perturbateur endocrinien mimant l'action des oestrogènes. Elle est supposée être à l'origine de problèmes de reproduction (infertilité, avortement) chez l'animal. Chez l'Homme, les effets de *Fusarium spp* sont divers. Quelques espèces sont à l'origine d'infections systémiques, d'autres sont impliquées dans des kératites, des allergies, dans des mycoses unguéales ou des otomycoses. Les patients immunodéprimés (diabétiques, grands brûlés) sont des cibles privilégiées de ces champignons opportunistes. *Fusarium verticillioides* est responsable de fusarioses disséminées chez les personnes atteintes par le VIH [91,92].

2.2.4 Genre *Alternaria*

Ces mycètes filamenteux imparfaits appartiennent à la division des Deutéromycètes. Environ une cinquantaine d'espèces est identifiée, mais on estime qu'il en existe plus du double. *Clathrospora*, *Lewia*, *Pleospora* sont les formes sexuées du genre *Alternaria*, elles sont rattachées aux Ascomycètes. *Alternaria alternata* est le chef de file de ce genre.

➤ Critères d'identification microscopiques et macroscopiques

Au niveau macroscopique, les colonies d'*Alternaria spp* ont un aspect de velours, de couleur noire ou grise. Au niveau microscopique, les conidiophores courts et cloisonnés sont de couleur foncée. A leur extrémité se situent des chaînes simples ou ramifiées de spores (**figure 20**). Les spores, initialement ovales, prennent une forme de massue en vieillissant. Elles sont pluricellulaires et divisées par des cloisons longitudinales ou transversales [93].



Figure 20 : Observation au microscope d'*Alternaria alternata* [64]

➤ Habitat

Le genre *Alternaria* est aussi un genre ubiquitaire, on le retrouve dans toutes les régions duGlobe. Les espèces d'*Alternaria* peuvent croître à des températures allant de 0 à 32°C, bien que leur température optimale de croissance soit comprise entre 22 et 27°C. Ce champignon est considéré comme une des moisissures aéroportées extérieures les plus importantes. Il est aussi très présent dans la poussière des environnements intérieurs.

➤ Intérêt

Certains *Alternaria spp* sont saprophytes. Toutefois, certaines espèces peuvent devenir des agents pathogènes opportunistes responsables de maladies atteignant plantes, insectes et êtres humains. De nombreuses espèces sont des phytopathogènes de plantes cultivées ou d'ornementation. La gamme de plantes concernées par les alternarioses est très vaste, allant des céréales (*Alternaria triticina*) aux cultures maraîchères et fruitières [94]. Par exemple : *Alternaria brassicae* est l'agent responsable de la « maladie de la tache noire du chou » (*Brassica oleracea*). Chez l'Homme, les *Alternaria spp* sont principalement responsables d'affections cutanées, d'otites, de kératites et d'allergies sévères. *Alternaria alternata* est connue pour être un puissant allergène, déclenchant d'importantes réactions (asthme ou rhinite) durant les mois d'été. Seule une dizaine d'individus du genre *Alternaria* est productrice de toxines fongiques (**Tableau VII**) :

Tableau VII : Quelques toxines produites suivant l'espèce d'*Alternaria* [95, 96, 97].

Espèces	Toxines produites
<i>Alternaria brassicicola</i>	Alternariol, Alternariol monométhylether
<i>Alternaria oryzae</i>	Acide ténuazonique
<i>Alternaria solani</i>	Alternariol, Alternariol monométhylether, Acide ténuazonique
<i>Alternaria radicina</i>	Acide ténuazonique, Altertoxines I, II, III
<i>Alternaria cassiae</i>	Altertoxines I, II, III
<i>Alternaria tenuissima</i>	Tentoxine

Mais toutes les espèces ne sont pas indésirables; certaines ont une utilité dans le contrôle des plantes invasives. En effet, *Alternaria alternata* a un pouvoir herbicide efficace envers l'Amarante réfléchie, « mauvaise herbe » comestible [98].

2.2.5 Genre *Claviceps*

Les espèces du genre *Claviceps* ne sont pas classées dans la division des Deutéromycètes. En effet, le mode de reproduction sexuée a été identifié chez tous les individus de ce genre. C'est donc un genre prenant place à part entière dans la famille des Clavicipitacées, division des Ascomycètes. Il regroupe une cinquantaine d'espèces produisant plus de cinquante alcaloïdes différents [99]. L'espèce la plus représentative est *Claviceps purpurea*, agent responsable de la maladie de l'ergot du seigle chez les végétaux et de l'ergotisme chez l'Homme et l'animal [67].

➤ Critères d'identification

Les différentes espèces se distinguent par la couleur, la forme et la taille du sclérote, aussi nommé ergot. Le sclérote est la forme de résistance du champignon durant l'hiver. Son enveloppe protectrice est rigide et de couleur brun-violacé à noir. Les caractéristiques morphologiques du sclérote dépendent de l'hôte. Il est composé d'un amas compact de filaments mycéliens. Au printemps, le sclérote germe et cet agglomérat, dénommé stroma, devient l'organe dans lequel se réalise l'élaboration des ascocarpes, producteurs de spores (**figure 21**). Si le sclérote est la forme sexuée du *Claviceps spp*, la sphacélie en est la forme végétative.



Figure 21 : A: Sclérote de *Claviceps microcephala*, B : Stroma de *Claviceps sp* [64].

➤ Habitat

Claviceps est un genre qui prolifère dans les zones tempérées car sa croissance nécessite des températures comprises entre 5 et 20°C. Une température de 12°C est idéale pour le développement des sclérotés et la production de spores. Par ailleurs, les temps frais et humides favorisent la germination des ergots [100].

➤ Intérêt

Les individus du genre *Claviceps* sont pour la plupart des agents saprophytes phytopathogènes se développant dans les organes reproducteurs de végétaux appartenant principalement aux cypéracées et graminées (riz, orge, avoine...). L'éventail de plantes concernées est vaste, on estime que *Claviceps spp* est le parasite de plus de 400 espèces de végétaux. Chez l'Homme, *Claviceps purpurea* est responsable de l'ergotisme, anciennement appelé « Mal des Ardents ». Il était provoqué par l'ingestion de farines contaminées par les alcaloïdes produits par le sclérote de *Claviceps spp* (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : Quelques alcaloïdes produits suivant l'espèce de *Claviceps* [99, 101]

Espèces	Toxines produites
<i>Claviceps fusiformis</i>	Clavine, Elymoclavine
<i>Claviceps paspali</i>	Acide lysergique, Chanoclavine
<i>Claviceps purpurea</i>	Acide lysergique, Chanoclavine, Ergotamine, Agroclavine Ergocriptine, Ergosine, Chanoclavine
<i>Claviceps africana</i>	Clavine, Dihydroergosine

La maladie entraînait une gangrène des membres et une brûlure des tissus, expliquées par le pouvoir vasoconstricteur des toxines de l'ergot. À cela s'ajoutait des effets neurologiques tels que des hallucinations, des crises convulsives et dépressives. De nos jours, les cas d'ergotisme sont rares voire inexistantes. Malgré leurs effets toxiques, les alcaloïdes de l'ergot ont des propriétés thérapeutiques indéniables. Les propriétés vasoconstrictrices de

l'ergotamine et de ses dérivés hémisynthétiques sont détournées actuellement pour traiter les cas d'hypotensions orthostatiques et de crises migraineuses. La bromocriptine, bloquant la lactation chez les femmes ne voulant pas allaiter, doit son utilisation à son action anti-dopaminergique. D'autre part, en association avec la lévodopa, il permet l'atténuation des symptômes de la maladie de Parkinson.

3 Voie de contamination:

L'exposition de l'Homme aux mycotoxines et aux champignons s'effectue essentiellement par ingestion d'aliments contaminés. Néanmoins, une exposition par inhalation ou par voie cutanée demeure possible. Les mycotoxines n'étant pas volatiles aux basses températures, une contamination par voie respiratoire peut se produire lors de l'inhalation de particules contenant des toxines (conidies, poussière de substrat, fragments microscopiques de mycélium...). En milieu de travail, les voies respiratoires et cutanées sont souvent atteintes par des mycotoxicoses et des mycoses [102].

4 Facteurs favorisant la croissance des mycotoxines

4.1 Généralités :

Les mycotoxines peuvent être produites à tous les stades de la chaîne alimentaire depuis le champ jusqu'au produit fini [29]. La contamination peut survenir au champ (avant récolte), lors du transport, pendant le stockage ou au cours de la transformation. La mycotoxine peut aussi être présente alors que l'agent responsable a disparu, soit du fait de l'évolution de la mycoflore, soit du fait de traitements technologiques. Trois principaux facteurs interviennent à la colonisation fongique et par suite à la contamination des aliments par les mycotoxines. Ces facteurs sont d'ordre physique, chimique et biologique [103].

4.1.1 Facteurs physiques

Ils constituent l'ensemble des conditions environnementales comme la température, la disponibilité en eau, l'infestation par les insectes et l'attaque par les rongeurs. En général, les conditions favorisant la toxinogénèse sont plus restrictives que celles permettant la croissance des moisissures.

4.1.2 Température

La température joue un rôle prépondérant sur la croissance et la physiologie des moisissures et, en outre sur la compétition entre les espèces. Compte tenu des températures habituellement rencontrées dans les denrées alimentaires, comprises généralement entre 0 °C et 35°C, et dans la mesure où les autres facteurs de l'environnement ne jouent pas de rôle limitant, des moisissures sont susceptibles de s'y développer. La plupart des champignons sont mésophiles avec des optima de croissance variant de 25 °C à 35°C.

En général, la température optimale de croissance pour la plupart des champignons se situe vers 25°C. C'est le cas des champignons du genre *Aspergillus* dont l'intervalle de croissance correspond à une température allant de 12 °C à 39 °C avec un optimum se fixant à 24°C. D'autre part, certaines espèces de champignons sont psychrophiles ou psychrotolérantes et sont capables de se développer à des températures relativement basses comme les champignons du genre *Penicillium* dont l'intervalle de température varie de 4 °C à 31 °C avec un optimum vers 12°C. La température permettant une toxigénèse optimale est en général voisine de la température optimale de croissance, pour la plupart des mycotoxines [29, 104].

4.1.3 Activité de l'eau (Aw)

Il s'agit d'un paramètre dont l'influence est déterminante sur le développement des moisissures ainsi que sur la production de mycotoxines. Dans un premier temps ce paramètre influence la germination des spores ; puis dans un second temps, le développement mycélien. Quelle que soit la nature de l'aliment aucun micro-organisme ne peut se développer lorsque l'(Aw) est inférieure à 0,65. Pour les *Aspergilli*, la croissance optimale selon les espèces se situe entre une (Aw) de 0,71 et une Aw de 0,98 alors que la plupart des *Penicillia* se développent à des (Aw) comprises entre 0,78 et 0,88 (**Tableau IX**).

Tableau IX: Activité de l'eau optimale pour la croissance de certaines espèces de champignons
Aspergillus sp. et *Penicillium sp.*

Champignons	<i>Aw minimales</i>	<i>Aw maximales</i>
Aspergillus carbonarius	0,88	0,98
Aspergillus niger	0,90	0,98
Aspergillus japonicus	0,90	0,98
Aspergillus ochraceus	0,83	0,87
Aspergillus parasiticus	0,82	0,98
Penicillium cyclopyrium	0,82	0,86
Penicillium viridicatus	0,83	0,86
Penicillium flavus	0,84	0,99

Parmi les multiples interactions entre la température et les autres facteurs, le couple « température-humidité » revêt une importance particulière dans la croissance des champignons et par suite dans la production des mycotoxines. La *figure 22* illustre un exemple de l'interaction (T°C-Aw) dans le cas des *Aspergillus* de la section nigri.

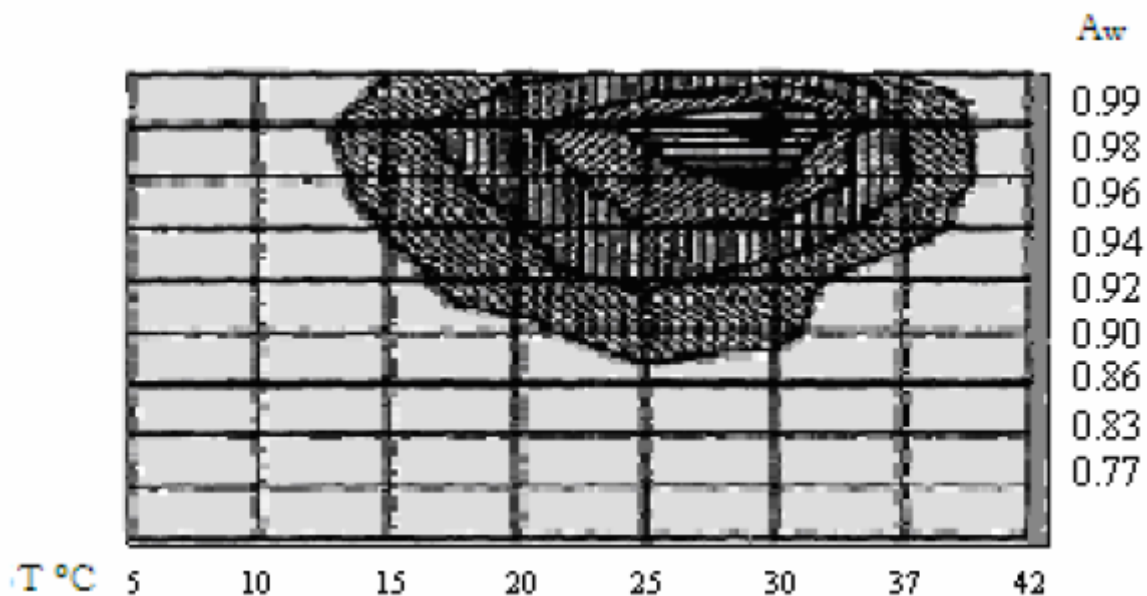


Figure 22 : Effet de la température et l'activité de l'eau sur le développement des champignons du genre *Aspergillus nigri* [105].

4.2 Facteurs chimiques

4.2.1 Composition gazeuse

La plupart des moisissures sont aérobies. La réduction de la pression partielle en oxygène et surtout l'accroissement de la teneur en CO₂ a un effet dépresseur important sur la toxigénèse [106]. La production d'aflatoxines dans l'arachide, est modérément réduite entre 21 et 5% d'O₂. Elle est pratiquement inhibée lorsque la proportion en O₂ est inférieure à 1%. L'augmentation de la teneur en CO₂ (20%), provoque une chute importante de la production d'aflatoxines. De même la production de la patuline et d'acide pénicillique est réduite par des basses concentrations d'oxygène tandis que la croissance des souches toxigènes n'est pas affectée. Toutefois, après conservation dans une atmosphère confinée, dans laquelle les moisissures peuvent plus ou moins se développer, la remise à l'air libre ou la ventilation provoque rapidement une intense toxigénèse [107].

4.2.2 Traitements agricoles

Plusieurs facteurs additionnels peuvent influencer la production des mycotoxines dans le champ. Il peut s'agir des pratiques agricoles comme le labourage et la rotation de récolte, les fongicides utilisés (le traitement des céréales par un fongicide réduit la croissance des moisissures tandis que le stress causé sur la moisissure par le traitement fongicide peut stimuler la synthèse des toxines), la variété de la plante et les différences géographiques [108]. En outre la culture biologique peut poser un risque pour la production accrue de mycotoxine comme cela a été proposé par Edwards (2003) [109].

4.2.3 Nature du substrat

La toxigénèse dépend beaucoup plus étroitement que la croissance de la composition chimique de la denrée sur laquelle les moisissures se développent. Sur une denrée alimentaire, on trouve souvent une espèce dominante et donc ses toxines. Par exemple, *Penicillium verrucosum* est le producteur principal d'OTA dans les céréales tandis que *Penicillium nordicum* contamine souvent les produits riches en protéines, produits fermentés à base de viande, ou de fromage. Cependant en général, la biogénèse des aflatoxines, de l'OTA, de la

stérigmatocystine et de l'acide pénicillique, est favorisée tout d'abord par la présence de glucides dans le substrat, puis de lipides et enfin la présence de protides qui ont une moindre influence. Le raisin à maturité présentant le maximum de glucides (glucose et fructose) a été en effet décrit comme étant un substrat idéal pour le développement des champignons ochratoxinogènes et pour la production de l'OTA, comparé à ce même substrat à des stades antérieurs de maturité. L'acidité est aussi une des propriétés du substrat qui joue un rôle important dans le développement fongique et la toxinogénèse [110].

4.3 Facteurs biologiques

Ils sont fondés sur les interactions entre la colonisation de l'espèce fongique toxinogène et le substrat. Les facteurs biologiques peuvent être liés à l'espèce fongique, à la spécificité de la souche et à l'instabilité des propriétés toxiques. Une même toxine peut être élaborée par différentes espèces quelque fois appartenant à différents genres, par exemple l'OTA ou la patuline qui sont produites par différentes espèces d'*Aspergillus* et de *Penicillium* ; et une même espèce peut produire plusieurs mycotoxines (par exemple OTA et citrinine par *Penicillium verrucosum* ; OTA et acide pénicillique pour *Aspergillus ochraceus* ; citrinine et patuline pour *Penicillium claviforme* ou *Aspergillus terreus*).

D'autres facteurs d'ordre biologique s'avèrent aussi très importants, il s'agit des insectes et des acariens qui sont des vecteurs de spores de moisissures qu'ils introduisent à l'intérieur même du grain par les lésions qu'ils créent. La contamination de l'arachide, du coton, du maïs par *Aspergillus flavus* produisant l'AFB1 avant la récolte est souvent liée à l'attaque par les insectes.

Durant le stockage, les échantillons de grain hébergeant des charançons révèlent en général une population fongique importante et parfois des mycotoxines (AFB1, OTA, citrinine dans le maïs ou l'orge). Et enfin, la présence de plusieurs espèces fongiques sur la même denrée a généralement un effet dépressif sur la production de toxine. Cela s'explique d'une part, par la compétition pour le substrat et d'autre part, par le fait que certaines souches peuvent dégrader la toxine. Bouraima et al. (1993) ont rapporté une compétition entre *A. flavus* et *A. ochraceus*, la présence de ces deux champignons conduit essentiellement vers la production de l'aflatoxine, les ochratoxines sont très peu produites ou totalement absentes. Ce

phénomène peut s'expliquer par le fait que dans la biogénèse des aflatoxines, *A. flavus* utilise la phénylalanine du support sur lequel il se développe. Lorsqu'il est plus abondant, il détournerait à son profit toute la phénylalanine ; l'OTA, un analogue de la phénylalanine ne pourrait alors être produit.

5 Répartition géographique des principales mycotoxines

L'apparition des mycotoxines dans un milieu résulte d'un processus complexe. La toxinogénèse ne peut pas s'expliquer uniquement par l'apparition de conditions environnementales favorables. Elle est avant tout soumise aux conditions de croissance fongique. C'est pourquoi la cartographie de la répartition des toxines à travers le monde est peu précise. La société BIOMIN (111, 112) a dressé en 2013 la carte des taux de contamination des mycotoxines dans différentes régions du monde (**figure 23**).

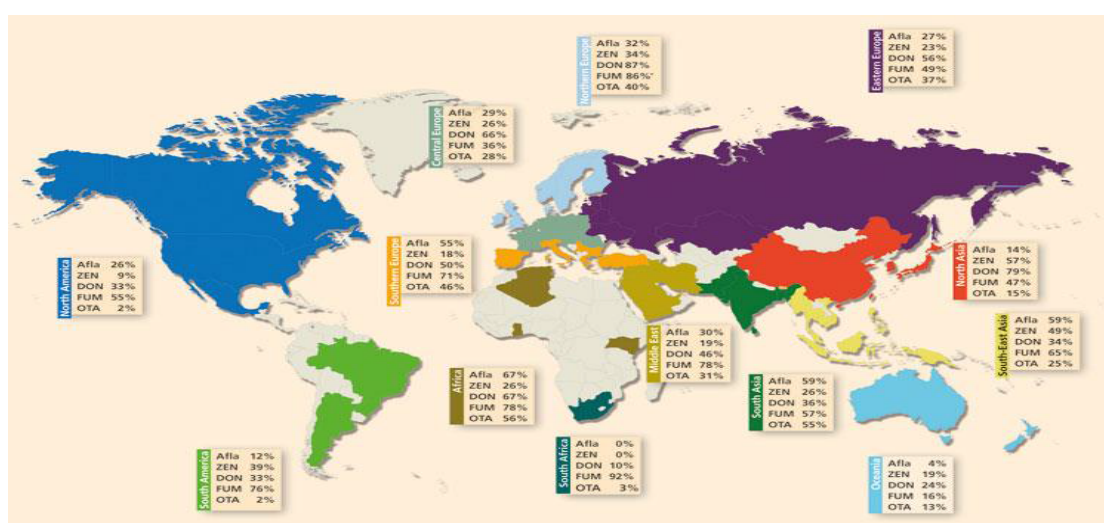


Figure 23 : Taux de contamination alimentaire des principales mycotoxines dans différentes régions du monde [111, 112].

*III. MYCOTOXINES
DANS L'INDUSTRIE
AGRO ALIMENTAIRE*

1 Origine

1.1 Conditions de contamination

Du champ jusqu' à l'assiette, de nombreuses espèces de moisissures sont susceptibles de se développer et de sécréter des toxines si les conditions environnementales sont favorables. L'infestation peut avoir lieu avant ou pendant le stockage (**figure 24**). Étant peu métabolisées par les organismes vivants, les toxines fongiques peuvent également se propager via les produits alimentaires d'origine animale (produits laitiers, viandes...), si l'animal a consommé auparavant un aliment lui-même contaminé [59].

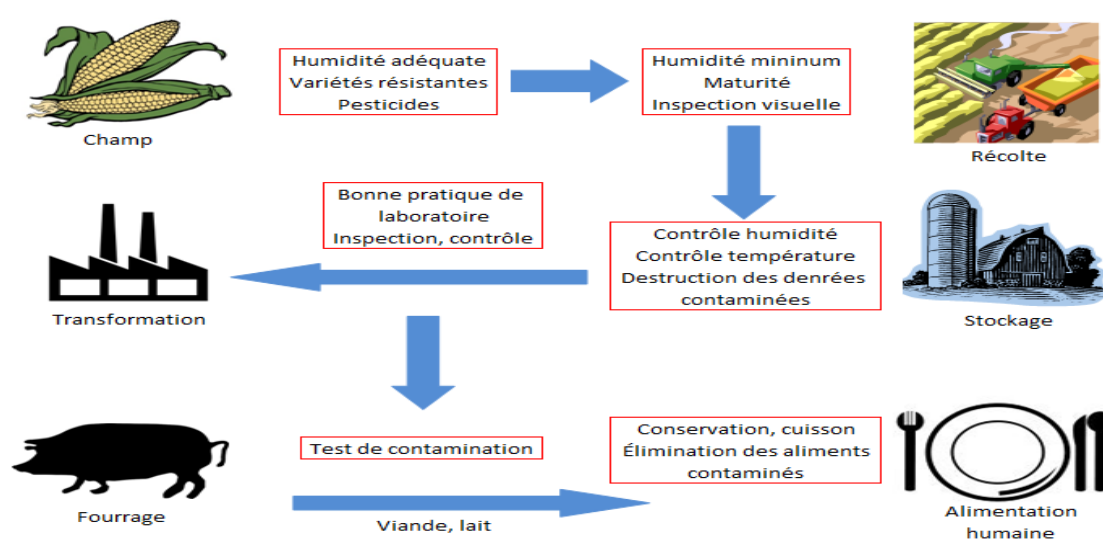


Figure 24 : Contamination le long des chaînes alimentaires et moyennes de prévention [59].

Comme précisé dans la Partie 1, les toxines fongiques sont principalement produites par cinq genres de champignons : *Fusarium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Claviceps* et *Alternaria*. Ils sont classés en quatre groupes, selon le lieu où ils se développent [59] :

- Les mycètes dont la croissance se produit sur des plantes sénescents ou stressés. C'est par exemple le cas de *Fusarium moniliforme* (Fumonisines) et *Aspergillus flavus* (Aflatoxines).

- Les champignons directement pathogènes pour la plante comme *Fusarium graminearum* (Zéaralénone).
- Les champignons présents dans le sol et dans les débris putréfiés, et qui proliféreront lors du stockage (*Aspergillus ochraceus* et *Penicillium viridicatum*).
- Les mycètes colonisant initialement la plante et prédisposant celle-ci à la propagation de la toxine lors de la récolte. C'est le cas de *Fusarium roseum*, producteur de Trichothécènes

1.2. Principales denrées concernées

1.2.1 Céréales

Les céréales sont des vecteurs importants de dissémination des toxines fongiques, car elles sont universellement consommées par les animaux et les Hommes. Elles sont contaminées soit au champ soit au moment du stockage, principalement par l'intermédiaire des insectes. L'infestation des céréales par les moisissures est favorisée dans les pays aux conditions climatiques chaudes et humides tels que l'Asie du Sud-est, les pays d'Afrique et d'Amérique du Sud. Dans ces pays, les Aflatoxines sont les contaminants les plus fréquents du maïs, du millet, du sorgho, du riz, etc. En Europe, c'est l'OTA qui prédomine dans les céréales. En effet, les *Penicillia* produisant l'OTA se développent de préférence dans les régions tempérées ou froides. Chaque année dans le monde, les pertes de céréales dues aux mycotoxines sont estimées à 55 millions de tonnes [59].

1.2.2 Fruits et légumes

Les fruits et légumes sont recouverts d'une multitude de moisissures à l'état de spores, capables de proliférer facilement si les conditions de stockage sont mauvaises. Le genre *Penicillium* est le contaminant majoritaire des fruits : *Penicillium digitatum* pousse sur les agrumes, *P. expansum*, quant à lui, prolifère préférentiellement sur les fruits des arbres du genre *Malus* (pommes) et dans les dérivés transformés de ces fruits (jus, compotes). Les jus de fruits insuffisamment stérilisés peuvent être contaminés par *Byssoschlamys spp* et *Humicola spp*, dont les spores résistent aux fortes températures [59].

1.2.3 Produits laitiers

Un grand nombre de micromycètes est utilisé dans la fermentation des fromages. Dans ce cas, les champignons ont été ajoutés intentionnellement (« moisissures nobles ») : on parle alors de contamination endogène (*Penicillium camemberti*, *Penicillium roqueforti*...). Dans le cas contraire, on parle de contamination exogène. De nombreuses souches sont responsables d'une contamination exogène des produits laitiers, les individus du genre *Penicillium* étant les plus fréquents. Le lait en poudre et les yaourts sont aussi concernés par la contamination de moisissures appartenant aux genres *Alternaria*, *Mucor*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Geotrichum* et *Rhizopus*. D'autres produits laitiers sont aussi touchés : le beurre rancit sous l'action d'*Aspergillus repens* et le lait peut être contaminé par l'AFM1, produite par *Aspergillus flavus* (**figure 25**).

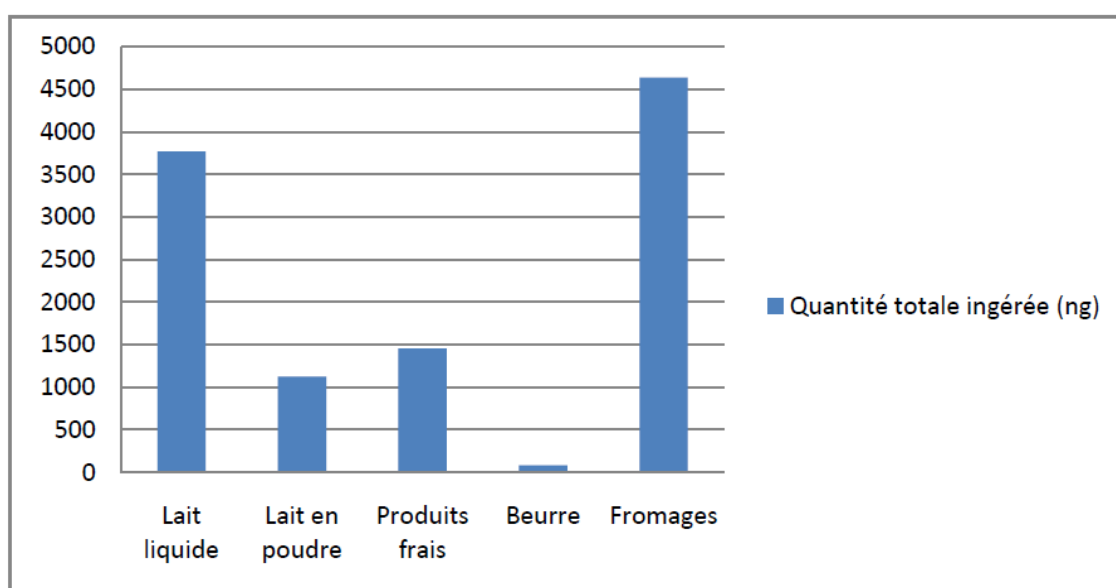


Figure 25 : Estimation des apports d'AFM1, en nanogrammes (ng), par individu et par an, selon le type de produit laitier consommé [59].

1.2.4 Oléagineux

Les genres *Penicillium*, *Fusarium* et *Aspergillus* sont couramment retrouvés dans les graines et les tourteaux (résidus obtenus après extraction des huiles). Les noix et les oléagineux sont les substrats privilégiés d'*Aspergillus flavus*, sous les climats chauds et humides. Par conséquent, les arachides, le colza, le coton et les huiles contiennent souvent des quantités importantes d'Aflatoxines [113]. Toutefois, les toxines sont en grande partie éliminées lors de l'extraction des huiles et de l'étape de purification [59].

1.2.5 Viande et Charcuteries

Les charcuteries ne sont pas des substrats naturels favorables aux champignons toxigènes. Néanmoins, des moisissures peuvent se multiplier, comme *Wallemia sebi*, qui produit le Walleminol A. La contamination des viandes résulte plutôt de la transmission des toxines par le biais de la chaîne alimentaire. L'Ochratoxine A est ainsi couramment retrouvée dans les muscles de porc et de volailles, et dans les abats [59].

1.2.6 Filière viticole

Les vins et jus de raisin sont considérés, après les céréales, comme la deuxième source de contamination en Ochratoxine A. Cette contamination du vin s'explique par la présence, au vignoble, de nombreux champignons producteurs d'Ochratoxines. La concentration d'OTA croît de plus en plus avec les étapes de la maturation du raisin. Les dates des vendanges ont donc une incidence directe sur la teneur en OTA dans le vin [114].

1.2.7 Denrées alimentaires marocaines

1.2.7.1. Céréales et dérivés

Au Maroc, les céréales occupent une importance sociale, économique et nutritionnelle pour la population. En raison des périodes de sécheresse qu'a connues le Maroc ces deux dernières décennies, la production céréalière a enregistré une diminution de 25 à 85 %, entraînant un approvisionnement auprès de pays tiers pour satisfaire le marché national. Ainsi le Maroc importe ses besoins en céréales de différents pays notamment la France, les USA, le Canada, le Brésil, la Russie et l'Australie.

Actuellement on estime qu'environ 25 % des céréales commercialisées à l'échelle internationale sont contaminées par des mycotoxines. Dès les années 70, les premières investigations faites à l'IAV Hassan II ont montré que certains produits agricoles marocains incluant les céréales se sont révélés susceptibles d'héberger des spores d'*Aspergillus* toxinogènes. Plus tard, une série d'analyse supportée par le Direction de la Répression des Fraudes entre 1991-1992 ont montré qu'un échantillon de maïs a été trouvé contaminé par 18 µg/kg d'AFB1, Dans une étude que nous avons effectuée sur la contamination de 60 échantillons de céréales commercialisés au Maroc par les mycotoxines ont montré que 40, 40 et 55% des échantillons analysés de maïs, de blé et d'orge sont respectivement contaminés par l'OTA.

En moyenne, le Maroc consomme un million de tonnes de maïs par année, il importe le maïs essentiellement des USA et de l'Argentine. Le maïs est considéré parmi les céréales à risque de contamination élevée par les moisissures toxinogènes, à la différence des autres céréales susceptibles d'être plus résistantes à la contamination par les moisissures, comme l'orge et le blé. Ce qui impose un contrôle régulier des taux des mycotoxines dans cette céréale. Le riz (*Oryza sativa* L.) est parmi les céréales dont la consommation est devenue importante au Maroc ces dernières années. Sur un potentiel de 25 000 ha dans la région du Gharb, la superficie cultivée varie entre 500 et 13 000 ha en fonction de la pluviométrie.

La population marocaine consomme 60 000 tonnes de riz par année (2 kg/personne/ an). A cause de la sécheresse, la production du riz a diminué considérablement de 44 000 tonnes en 1993 à 2500 tonnes en 1995, entraînant une extensive importation d'autres pays. Le riz est une céréale naturellement contaminée par les spores d'*A. ochraceus*. Ces données nous ont poussé à rechercher l'OTA dans le riz commercialisé dans la région de Rabat- Salé [115] (**Tableau X**).

Tableau X : Résultats des investigations effectuées par l'équipe de l'INH sur la présence des mycotoxines dans les aliments [115].

Aliments	N	Mycotoxine recherchée	% de contamination	Type d'extraction, purification et analyse	% d'échantillons > LMRs *
Céréales et dérivés					
Blé	20	OTA	40	IAC + HPLC	-
Farine de luxe	17	AFs	17,6	IAC + HPLC	-
Orge	20	OTA	55	IAC + HPLC	-
Maïs	20	AFs	80	IAC + HPLC	10
	20	OTA	40	IAC + HPLC	5
	20	ZEA	15	IAC + HPLC	-
	20	FB1	50	IAC + HPLC	10
Pain	100	OTA	48	ASE + HPLC	26
Riz	20	OTA	90	ASE + HPLC	15
Lait pasteurisé	54	AFM1	88.8	IAC + HPLC	7,4
Fruits secs					
Raisins	20	AFB1	20	IAC + HPLC	20
	20	OTA	35	IAC + HPLC	-
Pistaches	20	AFB1	45	IAC + HPLC	20
	20	OTA	-	IAC + HPLC	-
Figues	20	AFB1	5	IAC + HPLC	-
	20	OTA	65	IAC + HPLC	-
Arachide	20	AFB1	5	IAC + HPLC	-
	20	OTA	25	IAC + HPLC	-
Noix	20	AFB1	30	IAC + HPLC	20
	20	OTA	35	IAC + HPLC	-
Olives noires	25	OTA	36	Liquide-liquide + HPLC	-
Epices					
Poivre	15	AFs	47	IAC + HPLC	-
Cumin	14	AFs	57	IAC + HPLC	-
Gingembre	12	AFs	86	IAC + HPLC	-
Piment	14	AFs	100	IAC + HPLC	-

1.2.7.2. Fruits secs

La population marocaine consomme de grandes quantités de fruits secs directement ou sous forme d'ingrédients dans des préparations traditionnelles préparées pendant les festivités et le mois de Ramadan. Plusieurs fruits consommés dans le pays sont importés (pistaches, cacahuètes...) et peu d'informations sur leur qualité sont disponibles. Pour cela, des échantillons de raisins secs, de figues sèches, de noix et de cacahuètes ont été contrôlés pour leur pouvoir de renfermer de l'OTA. Les résultats ont montré que les incidences de l'OTA sont respectivement de l'ordre de 30, 65, 35, et 25%. Au Maroc, les techniques traditionnelles sont encore utilisées pour la transformation et la conservation des fruits. Ces pratiques sont des conditions optimales (température, humidité etc...) pour la croissance des moisissures et la production des mycotoxines. En effet, le séchage naturel qui consiste en l'exposition directe des fruits au soleil, est largement utilisé spécialement en milieu rural.

1.2.7.3. Épices

En général, certaines épices à l'état naturel constituent un milieu non favorable pour la croissance des moisissures et la production de mycotoxines. Les huiles essentielles du girofle et de la cannelle ont montré un effet inhibiteur sur la croissance d'*A. Parasiticus* et de *F. moniliforme*. L'addition des extraits du girofle dans les épices a montré une inhibition considérable de la production des aflatoxines. Cependant nous avons noté qu'au Maroc certaines épices commercialisées (le gingembre et le piment) sont frauduleusement additionnées par d'autres produits comme la farine du blé (luxé) en insistant sur un ajout volontaire d'un colorant artificiel pour procurer la couleur normale de l'épice. Les épices sont dotées de propriétés de préservation et elles sont utilisées également comme antioxydants. Elles sont aussi utilisées en médecine traditionnelle, ce qui fait que leur valeur marchande est assez élevée dans le marché international. Les épices sont produites par les pays ayant un climat tropical ou subtropical et dont la température, l'humidité et les précipitations sont importantes. Après leur récolte, les épices sont souvent laissées sur le sol dans une aire ambiante pour sécher. Ce qui constitue dans la majorité des cas des conditions idéales pour la croissance des moisissures et la production de mycotoxines. Les épices (poivre, piment, cumin, gingembre etc.) sont largement utilisées dans plusieurs pays du monde notamment en

Afrique et en Asie. En cuisine marocaine, les épices sont utilisées notamment pour la préparation de plats chauds et délicieux comme les «Tagines et la Tangia», le «Couscous», ou encore «Rfissa» etc, et ce dans le but développer des goûts particuliers ou une couleur adorée. Vu leur propriété antimicrobienne, certaines épices sont utilisées aussi dans la conservation traditionnelle de certains aliments comme le «Kaddid», le «Kliaâ» etc.

Dans une étude que nous avons effectuée sur l'incidence des aflatoxines dans les échantillons d'épices commercialisées au Maroc, les résultats ont montré que le piment et le gingembre était plus contaminés en comparaison avec le poivre et le cumin. Cependant le taux de contamination était faible et en dessous des normes internationales. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Bartine et Tantaoui-Elaraki qui ont trouvé que la croissance des souches de moisissures toxigènes d'*A. flavus* était très faible sur le curcumine, le poivre blanc et le poivre noir.

1.2.7.4. Lait pasteurisé

L'AFM1 est un dérivé hydroxylé de la molécule mère AFB1 formé par les enzymes associés au cytochrome P450 du foie. L'AFM1 est excrétée dans le lait des vaches laitières ayant été nourries par une alimentation contaminée par l'AFB1. L'AFM1 peut être détectée dans le lait 12–24 h après la première ingestion de l'AFB1. Même si l'AFM1 est moins toxique que la molécule mère, différentes études ont démontré que l'AFM1 a des propriétés carcinogéniques et génotoxiques, elle a été classée dans le Groupe 1. Au Maroc, une étude récente effectuée sur 54 échantillons de lait émanant de cinq sociétés produisant le lait pasteurisé à l'échelle nationale a montré un fort pourcentage de contamination de l'ordre de 88,8%. Les résultats ont montré également que 7,4% des échantillons totaux ont dépassé la limite maximale de résidus d'AFM1 (0,05 µg/l) fixée dans le lait liquide par la législation européenne en vigueur. Ces résultats indiquent indirectement que l'alimentation destinée aux vaches laitières est contaminée par l'AFB1. Bien que depuis les années 70, diverses stratégies aient été adoptées pour développer le secteur laitier au Maroc, la consommation du lait par la population marocaine reste au dessous des projections envisagées. En moyenne la consommation marocaine du lait est d'environ 64 L/personne/an (175 mL de lait/personne/jour). A partir de cette donnée, nous avons estimé la prise journalière (PJ) à

3,26 ng d'AFM1/personne/jour. Cette valeur est similaire à la PJ estimée par le comité pour la diète des pays de l'Amérique Latine (3,5 ng d'AFM1/p/j), cependant elle est considérée environ 32 fois supérieure à la PJ estimée pour la diète des pays Africains(0.1 ng d'AFM1/p/j).

1.2.7.5. Olives noires de table

La production d'olives au Maroc représente environ 6.9% de la production mondiale. Cependant le secteur reste moins développé. En effet, les méthodes traditionnelles de récolte, et le long stockage des fruits à des températures ambiantes (20-24 °C) agissent fortement sur la qualité des fruits. Les olives noires de tables sont préparées par un ancien processus qui consiste en un salage et un séchage. Les olives noires récoltées sont salées et remplies dans des sacs et laissés pour maturation spontanée à l'air libre. Ces conditions sont favorables à la croissance des moisissures. Gourama et al ont isolé à partir des olives des souches toxigènes d'*A. flavus* and *A. ochraceus* produisant les aflatoxines et les ochratoxines. Ces données nous ont poussé à rechercher l'OTA parmi des échantillons d'olives noires en vente chez les détaillants dans la région de Rabat-Salé. Les résultats ont montré que sur 25 échantillons totaux, 9 échantillons étaient contaminés par de faibles teneurs d'OTA [115].

2 Moisissures et Mycotoxines dans la chaine alimentaire

La prolifération des moisissures et la synthèse des mycotoxines peuvent avoir lieu avant ou après la récolte, durant l'entreposage, le transport, stockage ou la transformation du produit. Les conditions favorables à la prolifération des moisissures ne coïncident pas forcément avec celles de la toxinogénèse. La multicontamination de denrées par les mycotoxines est fréquente (multiproduction de différentes mycotoxines par une même espèce ou production d'une seule mycotoxine par plusieurs espèces de moisissures simultanément). Il est donc fréquent de trouver plusieurs mycotoxines présentes sur un même aliment, en particulier sur les céréales, vecteurs de mycotoxines très importants car elles sont universellement consommées par l'homme et par les animaux. Les mycotoxines étant peu métabolisées par les organismes vivants, elles peuvent également se retrouver dans les

produits d'origine animale (lait ou produits laitiers, charcuterie), par exemple, l'AFM1 se retrouve dans le lait de vache [4] (*Tableau XI*).

Tableau XI : Principaux champignons, mycotoxines et denrées associées [4].

Produits	<i>AFB1</i>	<i>OTA</i>	<i>FB1</i>	<i>ZEA</i>	<i>DON</i>
Infectés					
Céréales	*				
Avoine	*				*
Blé	*			*	*
Orge	*			*	*
Maïs	*	*	*	*	*
Riz	*	*	*	*	*
Seigle	*		*		*
Sorgho	*	*	*		*
Produits dérivés		*		*	*
Autres produits agricoles					
Cacao	*	*			
café	*	*			
Bière	*	*	*	*	*
Vin		*			
Fruits séchés	*	*		*	
Fruits secs	*	*			
Produits animaux					
Viande				*	
Laits	*			*	
Œuf				*	

3 Réglementations des mycotoxines et impact économique

3.1 Évaluation du risque chez l'Homme

3.1.1 Estimation de la Dose Journalière Admissible

La dose journalière admissible (DJA), ou dose journalière tolérée (DJT), désigne la quantité maximale théorique de substance qui peut être administrée, quotidiennement et pendant toute la vie, à un individu (sensible ou non) sans risque de provoquer l'apparition d'effets néfastes pour sa santé. La DJA s'exprime généralement en milligramme de substance ingérée par kilogramme de poids corporel, et par jour (mg/kg/j). L'estimation de la DJA sert à protéger le consommateur et à simplifier les échanges commerciaux au niveau international (Tableau XII).

Tableau XII : DJA des principales mycotoxines [59, 116].

Toxine	AFB1	AFM1	OTA	ZEA	Patuline	Fumonisines B
DJA (ng/kg/j)	0,15	0,2	14	100	400	2

Les DJA sont déterminées, au niveau mondial, par le JECFA ; composé d'experts de la FAO et de l'OMS, chargés d'évaluer l'innocuité à long terme des substances toxicologiques étudiées. Le calcul de la DJA passe d'abord par la détermination d'une Dose Sans Effet Toxique Observable (DSETO), chez l'animal le plus sensible à la substance en question. La DSETO correspond donc à la dose seuil en dessous de laquelle aucun effet nuisible n'est observé. Elle s'exprime également en mg/kg/j. La DJA est obtenue en divisant cette DSETO par un facteur de sécurité (de 100 à 1000). Ce facteur fournit une large marge de sécurité, afin de compenser l'absence d'expérimentation chez l'Homme et les différences de sensibilité Homme/animal. Si l'ingestion est inférieure à la DJA, on peut affirmer avec certitude qu'il n'existe aucun danger pour la santé. Par ailleurs, la consommation ponctuelle de doses

supérieures à la DJA ne pose théoriquement pas de problème compte tenu de la grande marge de sécurité appliquée [117].

3.1.2 Réglementation en alimentation humaine

Plusieurs pays ont établi ou proposé des limites réglementaires concernant les mycotoxines dans les aliments. Depuis 1974, certains pays de l'UE ont arrêté des taux limites d'aflatoxines. En mars 1999, en collaboration avec l'OMS, La FAO a parrainé la 3ème conférence mondiale sur les mycotoxines. La conférence a été organisée pour sensibiliser les décideurs aux risques sanitaires et aux effets économiques potentiels de la contamination des denrées alimentaires et des produits d'alimentation animale, et de promouvoir l'harmonisation des réglementations et les procédures de contrôle et pour recommander des stratégies permettant d'évaluer, de prévenir et de lutter contre la contamination par les mycotoxines. Les pays de l'Union européenne ont édité un règlement CE 98 pour limiter la présence des mycotoxines dans l'alimentation humaine. Ce règlement a été révisé plusieurs fois et chaque année la commission européenne publie ces réglementations d'une manière régulière, le dernier portant le N° CE 1881/2006 date du 19 décembre 2006.

Actuellement au Maroc, il n'ya pas des normes ou des limites réglementaires fixant les teneurs maximales des mycotoxines dans l'alimentation humaine et animale. Cependant, un projet de réglementation de ces toxines a été préparé vers la fin des années 90 par le comité interministériel pour le contrôle alimentaire et la répression des fraudes (CIPCARF) mais il n'a pas encore été adopté. Ce projet prévoit la normalisation des contaminants minéraux et organiques dans les aliments et fixe les concentrations maximales admissibles des mycotoxines dans certaines denrées destinées à l'alimentation humaine et animales. Même si d'après les documents de la FAO, ce projet est complet, mais certains limites proposées restent élevées et nécessitent une révision, d'autres limites sont encore absentes et nécessitent d'être ajoutées avant l'adoption définitive de ce projet.

Dans le tableau XIII nous avons essayé de faire une comparaison entre les limites proposées par les autorités marocaines et celle adoptées par les pays de l'UE [115].

Tableau XIII: Comparaison entre le projet marocain de réglementation des principales mycotoxines et la réglementation européenne en vigueur

Mycotoxine	Limites maximales européennes (µg/kg ou µg/l)	Limites maximales (Projet marocain)	Matrice alimentaire
AFB1	2	5	Céréales et dérivés
AFT	4	10	
AFM1	0,05 0.025	0,05 0,03	Lait et dérivés Lait pour nourrissons
AFB1	5	-	Epices
AFT	10		
OTA	2	-	Vins et boissons
	5	30	Céréales
	3	-	Dérivés de céréales
	10	-	Raisins secs
	10	-	Café soluble instantané
	0.5	-	Dérivés de céréales pour Nourrissons
ZEA	100	200	Céréales
	200	-	Maïs brut
	50	-	Pain
	20	-	Dérivés de céréales pour Nourrissons
Fumonisines	2000	-	Maïs brut
	1000	-	Farine de maïs
	200	-	Dérivés de maïs pour Nourrissons

3.2 Impact économique :

3.2.1 Sur l'agriculture

Il est très difficile d'évaluer avec certitude les pertes économiques dues aux toxines fongiques. *La Food and Drug Administration* (FDA) a estimé la perte due aux Aflatoxines, aux TCT et aux Fumonisines, à 392 millions de dollars en 2003 aux États-Unis [117]. Toujours d'après la FAO, 25 % des cultures vivrières mondiales seraient atteintes chaque année par des moisissures toxigènes, ce qui engendrerait une perte de près de un milliard de tonnes par an [118]. Ces pertes viennent amplifier le problème lié à une production insuffisante, ne permettant pas de répondre à la demande de l'ensemble de la population mondiale. Les pertes financières ne sont pas uniquement dues aux dommages subits par les cultures et les élevages, mais aussi aux retraits du marché de lots d'aliments contaminés et à l'application de CMA exigeantes. Une étude du JEFCA estime que l'application, par l'Union Européenne, de CMA trop basses d'Aflatoxines (4 µg/kg) sur les fruits secs (amandes, noisettes...) causerait une perte de 9 millions d'euros dans le monde [119]. Dans ce cas là, le pays exportateur de matières premières est le plus touché. Afin de limiter les pertes dues à une réglementation trop stricte, les CMA sont en constante évolution. Ainsi en 2007, l'EFSA a conclu que l'augmentation à 10 µg/kg des CMA d'Aflatoxines dans les fruits secs n'avait aucune conséquence sur le risque cancérogène induit par les Aflatoxines [120].

3.2.2 Sur l'élevage

Dans les pays d'Amérique du Nord, la production animale connaît des pertes énormes, estimées à des milliards de dollars chaque année [120]. La contamination des aliments destinés aux animaux est à l'origine d'une réduction de performance de production, d'effets délétères sur la santé de l'élevage, de troubles de la reproduction (ZEA) et d'un éventuel transfert de toxines dans les tissus comestibles de l'animal [121]. Tous ces facteurs ont un impact direct sur les pertes économiques liées aux moisissures.

*IV. DEVENIR DES
MYCOTOXINES DANS
L'ORGANISME:*

1 Absorption

Les effets biologiques des mycotoxines dépendent des doses ingérées, de la nature des toxines présentes, de la durée d'exposition aux mycotoxines et de l'état sanitaire de l'animal. L'absorption gastro-intestinale qui gouverne l'entrée des toxines dans le sang et leur distribution dans tout l'organisme s'effectuent selon trois processus :

- Diffusion simple des composés polaires dans la phase liquide.
- Diffusion dans la phase liquide des composés non ionisés.
- Transport actif.

Les molécules lipophiles ou de faible poids moléculaire comme les aflatoxines ou la ZEN sont candidates au transport par voie passive. La présence de groupements phénoliques et carboxylique dans les molécules d'OTA, de citrinine, des acides cyclopiazonique et pénicillique leur confère des propriétés acides à caractère hydrophile faible. La diffusion des formes non ionisées à travers de la membrane lipidique est la voie principale de l'absorption des mycotoxines [16].

2 Distribution

Après leur absorption au niveau gastro-intestinal, les mycotoxines passent dans le sang et réagissent avec les protéines plasmatiques. Il est important d'identifier ces interactions qui influencent énormément la distribution des mycotoxines dans les autres compartiments de l'organisme. Dans le cas de l'aflatoxine B1, il a été rapporté que le plasma contient plus de 90% de la toxine administrée à des rats, souris et singes. Les toxines sont liées au début à l'albumine, à côté de ces réactions réversibles, des liaisons covalentes ont été identifiées entre les résidus lysine de l'albumine sérique et les produits hydrolysés du métabolisme de l'aflatoxine B1. Pour d'autres mycotoxines telles l'OTA, il existe une compétition au niveau des sites protéiques entre cette toxine et d'autres composés tels que la phénylbutazone et le sulfaméthoxypyridazine, cette propriété pourrait être utilisée en thérapeutique humaine et vétérinaire.

Concernant le volume de distribution, il paraît que l'OTA, l'AFB1 et la CIT ont des volumes de distribution faibles chez l'homme. L'AFB1 se concentre au niveau du foie, probablement à cause de la grande perméabilité de la membrane des hépatocytes, ainsi que la grande activité métabolique du foie et les relations covalentes existantes entre cette mycotoxine et les macromolécules hépatiques. Chez les ruminants, les reins contiennent la plus grande concentration en AFB1 et ses métabolites hydroxydes [122]. Quant aux trichothécènes, beaucoup de recherches ont démontré que les résidus de DON ne s'accumulent pas chez les porcs. Chez les poceaux, exposés à une ration contenant 6 à 7,6 ppm de DON pendant une durée de trois à sept semaines, il a été constaté que la plupart des tissus contenaient moins de 10 ppm de résidus de DON.

Plusieurs études ont montré que la fumonisine B1 ne représente pas un sérieux problème, à cause de son absorption limitée ainsi que sa faible distribution au niveau des différents tissus (foie, rein et tractus gastro-intestinal) si elle est administrée par voie orale.

3 Métabolisme

Certaines mycotoxines sont rapidement métabolisées ou éliminées du fait de leurs durées de demi-vie biologique relativement courtes. En général, la biotransformation des mycotoxines se fait par voie enzymatique ce qui conduit à la formation de composés hydrosolubles non toxique. Ce processus de détoxification se produit au niveau du foie, mais aussi au niveau du rumen et de l'intestin. Cependant, cette biotransformation donne lieu parfois à des composés toxiques puisque le système d'oxydation enzymatique dont font partie les cytochromes P450, génère des produits plus toxiques que le xénobiotique de départ tels que les dérivés époxydes et hydroxydes.

4 Elimination

4.1 Excrétion urinaire et fécale

En fonction de l'efficacité de l'absorption gastro-intestinale et du métabolisme hépatique, les mycotoxines et leurs métabolites sont préférentiellement excrétés par les voies urinaire et fécale. Après administration orale, l'excrétion urinaire est plus efficace, dans le cas de mycotoxines hautement absorbées et métabolisées comme l'AFB1, la CIT, l'OTA, la patuline, et la ZEN.

L'excrétion fécale résulte d'un manque d'absorption par le tractus gastro-intestinal ou d'une grande efficacité d'élimination des toxines ou de leurs métabolites par le système biliaire. Ainsi l'AFB1 et la DON qui sont principalement exportées par la voie biliaire et sont faiblement absorbées dans l'intestin se retrouvent majoritairement dans les fèces (respectivement 61% et 54 à 75%) et sous forme de traces dans l'urine (1 à 3%). La T-2 qui est également peu absorbée est en quasi-totalité excrétée dans les fèces. En revanche, l'AFB1, l'acide cyclopiazonique, l'OTA ou la ZEN seraient significativement éliminés par la bile sous forme de métabolites conjugués et pourraient ainsi être davantage présentes dans les milieux liquides comme l'urine [7].

4.2 Excrétion dans le lait

L'excrétion lactée des toxines et de leurs métabolites représente une voie d'élimination par l'animal et peut s'effectuer par filtration intercellulaire, diffusion passive transmembranaire ou transport actif par l'intermédiaire de vésicules de sécrétion. D'après les résultats présentés dans le *tableau XIII*, il est clair que l'AFB1, l'OTA, la ZEN et leurs métabolites respectifs, notamment l'AFM1, présentent un risque potentiel pour le consommateur du fait de leur excrétion dans le lait chez la vache. Le taux de transfert des aflatoxines depuis l'aliment jusqu'au lait est faible et se situe entre 0,3 et 2,2%. Le DON, et la toxine T-2 ne sont retrouvés dans le lait que lorsqu'ils sont présents en quantité très importante dans la ration. On peut toutefois considérer les ruminants comme un filtre efficace à l'égard des mycotoxines puisque les taux de transfert dans le lait sont généralement inférieurs à 1%.

Tableau XIV : Résidus de mycotoxines dans le lait de vache recevant des aliments contaminés ou des doses orales journalière de toxines [7].

Mycotoxine	Dose	Durée de l'exposition (j)	Formes excrétées dans le lait	Concentration dans le lait (ppb)	Référence
AFB1	0,35 mg/kg	3	AFM1	0,10	Kiermeier (1973)
DON	1,8 mg/kg	1	DON	<4	Prehusky et al (1984)
	66 ppm	5	DOM-1	30	Côté et al (1986)
	880 ppm	3	DOM-1 conjuguée	220	Prehusky et al (1987)
FB1		14	FB1	0	Richard et al (1996)
OTA		4	OTA α	150	Ribelín et al (1978)
		4	OTA	100	
			OTA α	700	
T-2		15	T-2	10-160	Robison et al (1979)
ZEN		7	ZEN	481	Prehusky et al (1990)
			α -zéaralénol	508	
			β -zéaralénol	370	
		21	ZEN	2,5	
			α -zéaralénol	3,0	
		1	ZEN	4,0 et 6,1	
			α -zéaralénol	1,5 et 4,0	
			β -zéaralénol	4,1 et 6,6	

V. MANIFESTATIONS
CLINIQUES

1 Allergies

Les allergies dues aux champignons répondent aux caractères généraux de ce type d'affections : rhinite, conjonctivite, bronchite, toux..., Le vecteur de ces allergies est le plus souvent l'air ambiant, mais il semblerait que les aliments puissent aussi y contribuer [59]. Chez l'Homme, l'inhalation d'éléments mycéliens (ou de spores) émis dans l'air entraîne des pathologies respiratoires caractérisées par des altérations du système immunitaire, une inflammation des voies respiratoires, de l'asthme et des mycoses allergiques pulmonaires. Les allergies aux champignons peuvent aussi se traduire par des signes cutanéomuqueux comme des dermatites, de l'eczéma ou de l'urticaire.

Les allergies aux mycètes touchent particulièrement certaines professions du milieu agricole qui sont considérées à risque vis-à-vis des pathologies respiratoires (aiguës ou chroniques), liées à l'inhalation de toxines [121]. D'autre part, des études ont mis en évidence un accroissement des allergies provoquées par des *Penicillia* et des *Aspergilli* (très allergènes), notamment chez les personnes immunodéficientes [59].

2 Mycoses

Les mycoses sont des infections parasitaires (superficielles ou profondes) provoquées par des champignons microscopiques qui pénètrent dans les tissus et s'y développent. Pour qu'un champignon soit pathogène pour l'Homme, il faut qu'il puisse s'adapter aux paramètres physiologiques de l'hôte (température d'environ 37°C). On distingue deux types d'atteintes :

- Les mycoses superficielles représentent 10 % des maladies de peau. Elles sont généralement bénignes, mais selon leur localisation elles peuvent être plus ou moins handicapantes. Les dermatophytes (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) sont kératinophiles, ils ont donc un tropisme pour les phanères (poils, ongles), au niveau desquels ils causent des dermatophytoses (teignes et onychomycoses). Les dermatophytes respectent les muqueuses mais peuvent, néanmoins, se développer sur la peau glabre (intertrigo interdigitoplaire, intertrigo inguinal). Les levures des genres *Malassezia* et *Candida* (figure

33) sont aussi à l'origine de dermatophytoses qui se traduisent par des atteintes cutanéo muqueuses (muguet, perlèche, stomatite, vulvovaginite...).

- Les mycoses profondes (ou systémiques) constituent les formes les plus graves de mycoses. Elles font partie des maladies opportunistes qui se développent de préférence chez les individus immunodéprimés. Les mycoses profondes sont définies soit par une localisation au niveau du derme profond, ou des tissus sous-cutanés, soit par une invasion des organes profonds. Les principales mycoses profondes sont l'aspergillose pulmonaire, la cryptococcose qui touche les méninges (ou les poumons) et les candidoses généralisées affectant le cœur, les poumons et les méninges [123].



Figure 26 : Candidose buccale causée par *Candida albicans* [64].

3 Mycétisme

On appelle mycétisme l'ensemble des intoxications dues à la consommation de « champignons supérieurs ». Ce sont des champignons macroscopiques qui synthétisent et stockent des composés appelés endotoxines (par opposition aux mycotoxines qui sont des exotoxines). La majorité des intoxications sont causées par des champignons appartenant à la division des Basidiomycètes : *Amanita phalloides* (syndrome phalloïdien), *Cortinarius orellanus* (syndrome orellanien), *Tricholoma equestre* (syndrome de rhabdomyolyse),

Coprinus atramentarius (syndrome coprinien), etc. Les syndromes sont classés selon leur durée d'incubation : 30 minutes à 2 heures (pronostic favorable) ou plus de 6 heures (pronostic défavorable). Les symptômes sont variés : signes digestifs (vomissements, diarrhées), insuffisance rénale aiguë, atteintes nerveuses (convulsions, coma), insuffisance hépatocellulaire.

4 Mycotoxicooses

Les mycotoxicooses sont provoquées par l'absorption unique, ou répétée, d'aliments contaminés par des exotoxines de moisissures. Les cas d'intoxication aiguë sont rares chez l'Homme. Ce sont généralement les ingestions répétées dans le temps qui engendrent des intoxications chroniques. Le caractère insidieux des mycotoxines fait qu'elles sont difficilement détectables et qu'il est difficile de leur imputer la survenue de tel ou tel symptôme. Pour qu'un composé soit considéré comme responsable de mycotoxicose, cinq critères doivent être remplis :

- La présence de la toxine dans les denrées doit être établie.
- L'exposition de l'Homme à cette toxine doit être mise en évidence.
- Il doit y avoir corrélation entre une éventuelle exposition et l'incidence de la maladie. Cette corrélation ne peut être mise en évidence que par des études épidémiologiques.
- Les signes observés doivent être reproductibles chez l'animal.
- La toxine doit présenter un mode d'action similaire chez l'Homme et l'animal. Pour déterminer si l'Homme est exposé aux toxines fongiques, il est possible d'analyser les aliments consommés ou de mesurer les métabolites dans les tissus et les fluides (biomarqueurs). Néanmoins, l'absence de marqueurs biologiques ne traduit pas nécessairement une absence de contamination [59].

5 Autres Manifestations cliniques :

5.1 Lésions causées par les mycotoxines

La toxicité des mycotoxines peut s'exprimer de façon aiguë ou chronique chez les organismes ingérant des produits alimentaires contaminés. Les intoxications aiguës, faisant suite à une ingestion unique de doses massives de toxines, sont très marquées mais demeurent heureusement exceptionnelles. Les expositions chroniques (expositions répétées à de faibles doses) sont plus à craindre en raison de leur caractère insidieux et du pouvoir de rémanence des mycotoxines. Bien que le risque existe, les intoxications aiguës et chroniques restent rares chez l'Homme alors que les animaux, notamment d'élevage, sont particulièrement exposés aux mycotoxicooses du fait de l'importance des céréales dans leur alimentation. Il convient de noter qu'au sein d'une même famille structurale de toxines la toxicité peut varier sensiblement d'une toxine à l'autre, et que le danger ne provient pas obligatoirement de la molécule elle-même mais de l'un de ses métabolites [116] (Tableau **XV**).

Tableau XV : Modes d'action et effets identifiés des principales mycotoxines [116].

Toxines	Toxicité	Mécanismes d'action
Aflatoxines	Hépatotoxicité, Génotoxicité Immunotoxicité Cancérogénicité	Formation d'adduits à l'ADN Peroxydation lipidique Conjugaison à la Glutathion-transférase
Ochratoxines	Néphrotoxicité Génotoxicité Immunomodulation	Modification de la synthèse protéique Inhibition de la production d'ATP Détoxification par les peptidases
Fumonisines	Neurotoxicité Hépatotoxicité, Génotoxicité Immunomodulation	Inhibition de la synthèse des céramides Altération du cycle cellulaire Action sur le rapport Sphingosine/Sphinganine
Zéaralénone	Toxique pour la reproduction Toxique pour la fertilité	Action oestrogénique Conjugaison à la glucuronyltransférase Bio-activation par des déshydrogénases
Alcaloïdes de l'ergot	Cancérogénicité Génotoxicité Toxicité vasculaire	Action dopaminergique Effets vasoconstricteurs Effets ocytotiques
Trichothécènes	Hématotoxicité Toxicité cutanée Immunomodulation	Altération des immunoglobulines Modification de la synthèse protéique Induction de l'apoptose des cellules immunitaires
Patuline	Mutagenèse Immunotoxique Neurotoxique	Inhibition indirecte de nombreuses enzymes (ADN et ARN polymérases)

5.2 Implication avérée des mycotoxines dans des épidémies humaines

5.2.1 Néphropathie Endémique des Balkans

5.2.1.1 Origine et causes

La Néphropathie Endémique des Balkans est une néphrite tubulo-interstitielle chronique. Le terme « néphrite » désigne l'inflammation du tissu rénal. Son étiologie est mal connue, mais il semblerait que la consommation répétée de céréales contaminées par l'OTA (produite par *Aspergillus ochraceus* et *Penicillium verrucosum*) soit l'un des facteurs favorisant son apparition. Elle est endémique de certains pays du Sud-est de l'Europe : Bulgarie, Croatie, Roumanie, Serbie. Une augmentation inhabituelle du nombre d'insuffisances rénales chroniques y a été observée depuis 1956, et concernerait 10 à 30 % des populations rurales. Les femmes sont le plus souvent atteintes d'insuffisance rénale, tandis que chez les hommes ce sont les cancers rénaux qui prédominent. La NEB est caractérisée par une évolution lente de l'insuffisance rénale, qui est initialement asymptomatique. À long terme, elle est susceptible de conduire à une atrophie rénale sévère, voire à l'apparition de tumeurs du haut appareil urinaire chez l'Homme [116, 124, 125].

5.2.1.2 Symptomatologie

Les premiers symptômes de l'insuffisance rénale, caractéristique de la NEB, apparaissent après une lente évolution sans qu'il y ait eu d'épisode aigu auparavant. L'insuffisance rénale s'explique par une altération de la fonction des tubules rénaux et de la fonction glomérulaire [59]. La NEB débute par une anémie et une légère protéinurie, sans hypertension ni oedème. Le tableau clinique est ensuite complété par une acidose tubulaire, une hyperuricémie, une glycosurie, une créatininémie, une urémie, une enzymurie (augmentation de l'élimination urinaire de la γ -glutamyl-transférase, de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase), ainsi que par une augmentation des immunoglobulines G et M dans le sang [59, 126]. La maladie évolue sur 2 à 10 ans jusqu'à l'atrophie du rein, une fibrose corticale sans inflammation et une nécrose des tubules proximaux des reins. On observe la survenue progressive d'une perte d'élasticité des tissus

interstitiels situés entre les néphrons (unités fonctionnelles et structurales du rein), aboutissant lentement à l'atrophie des reins (diminution de leur fonction ainsi que de leur volume). La NEB peut évoluer ainsi jusqu'à l'apparition de cancers des voies urinaires supérieures (bassinets, uretères) [120, 126]. Toutes ces atteintes sont accompagnées de symptômes plus généraux tels que des céphalées fréquentes, une asthénie, des douleurs lombaires et un amaigrissement [59, 127] (**Tableau XVI**).

Tableau XVI : Récapitulatif des caractéristiques de la NEB chez l'Homme [59, 127].

Signes cliniques	Anémie, asthénie, migraine, polyurie douleurs lombaires, dysgueusie insuffisance rénale, amaigrissement
Signes biochimiques	Urémie, protéinurie, acidose, glycosurie microglobulinémie, enzymurie
Signes immunologiques	Augmentation des immunoglobulines G et M
Signes anatomo-pathologiques	Fibrose interstitielle, hyalinisation glomérulaire nécrose tubulaire, atrophie rénale, oedèmes interstitiels, dégénérescence des tubules proximaux

5.2.1.3 Traitement et prise en charge

La première mesure à prendre est d'exclure de la consommation les aliments contaminés. Le traitement de l'insuffisance rénale chronique est avant tout symptomatique. Il n'a pas pour but de guérir, mais de ralentir voire de stopper la progression de la maladie [128].

➤ *Traitement médicamenteux*

- **Antihypertenseurs** : un contrôle de l'hypertension artérielle diminue les dommages subis par les reins. L'objectif tensionnel est de 130/80 mmHg. Les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion (bénazépril, captopril) et les sartans (losartan, irbésartan) sont utilisés en première intention en raison de leur action directe sur le système rénine-angiotensine (rôle dans l'équilibre hydrosodé). Ils peuvent être associés à des diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide).

- **Les compléments en fer** permettent de limiter l'anémie causée par l'insuffisance rénale.

- **Les alcalinisants** permettent de compenser l'acidose sanguine provoquée par une chute des bicarbonates.

- **Les agents stimulant l'érythropoïèse** sont des dérivés de l'EPO (érythropoïétine), hormone favorisant la production de globules rouges. Ils visent à maintenir une hémoglobinémie proche de la normale : 14 à 18 g/dL pour l'homme et 12 à 16 g/dL pour la femme.

- **Les médicaments du métabolisme phosphocalcique**, dont font partie la vitamine D et ses dérivés (alfacalcidol), sont utilisés pour prévenir la rétention de phosphore et les éventuelles carences en calcium.

- **Les chélateurs du phosphore** : les sels d'aluminium et le sévélamer agissent en complexant le phosphore dans la lumière intestinale, réduisant ainsi la phosphorémie et le risque d'hyperparathyroïdisme secondaire.

- **Les sels de calcium** augmentent l'apport oral de calcium (carbonate de calcium), réduisant ainsi la carence due à la baisse de production de la forme active de la vitamine D par les reins [128].

➤ *Mesures hygiéno-diététiques*

La première mesure proposée au malade est généralement la modification du régime alimentaire. Ces mesures peuvent permettre d'éviter d'avoir recours à la dialyse. Une réduction de l'apport protéique permet de limiter l'accumulation de déchets dans le sang. Les apports en sodium et en lipides doivent être limités afin d'éviter toute aggravation de l'hypertension artérielle. En revanche, le patient peut boire à sa soif, sans toutefois dépasser 1,5 à 2 litres d'eau par jour.

➤ *Dialyse et transplantation rénale*

Pour certains patients une dialyse s'impose. Elle s'effectue à l'aide d'un appareil d'hémodialyse qui a pour rôle de suppléer un rein qui a cessé de fonctionner, temporairement ou définitivement. Dans les cas les plus sévères, une greffe rénale doit être envisagée : le rein peut alors provenir d'un donneur vivant ou d'un donneur qui vient de décéder. Cependant, le greffon a une durée de vie d'une dizaine d'années et ne dispense pas le patient de traitements médicamenteux (corticoïdes, immunosuppresseur).

5.2.2 Ergotisme

5.2.2.1 Origine et causes

L'ergotisme, aussi connu sous le nom de « Feu de Saint Antoine » ou de « Mal des ardents », résulte d'une intoxication due à l'ingestion de sclérotés contenant des alcaloïdes produits par des champignons du genre *Claviceps* (*C. purpurea*, *C. paspali*, *C. fusiformis*), contaminants communs des cultures céréalières (seigle, avoine, blé...). L'ergotisme est connu depuis longtemps chez de nombreuses espèces animales (ovins, bovins, porcins) mais aussi chez l'Homme. Le « Feu de Saint Antoine » était très fréquent au Moyen Âge. Les malades, qui souffraient d'hallucinations et de mouvements incontrôlés, étaient accusés de sorcellerie et de possession. Dans les cas extrêmes, les malades se plaignaient d'être dévorés par le feu et décédaient des suites de complications de gangrène des membres. La responsabilité du pain fabriqué à partir de grains de seigle contaminés n'est envisagée qu'à la fin du 17^{ème} siècle. Les derniers cas d'ergotisme dans le monde se sont produits en Éthiopie en 1978, et en Inde en 1975. En France, le dernier épisode d'ergotisme remonte à 1951 avec « l'affaire du pain maudit » qui affecta 300 personnes d'un village du Sud de la France, qui manifestèrent un comportement anormal (hallucinations, hyperactivité motrice). De nos jours, la maladie a beaucoup régressé grâce aux méthodes de prévention limitant la croissance fongique. À ce jour, les principaux symptômes d'ergotisme résultent essentiellement d'un surdosage médicamenteux des dérivés des alcaloïdes de l'ergot, ou de l'interaction médicamenteuse de ces derniers avec des antibiotiques de la famille des macrolides (azithromycine, clarithromycine). Les macrolides étant des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P3A4

(intervenant dans la dégradation de nombreux composés), les concentrations sanguines des dérivés des alcaloïdes de l'ergot augmentent alors, décuplant ainsi leurs effets secondaires.

La répartition géographique des différentes formes d'intoxication était variable. En France, c'était la forme gangréneuse qui prédominait tandis qu'en Allemagne c'était la forme nerveuse qui était la plus fréquemment rencontrée. Cette répartition pouvait s'expliquer par la différence d'espèces productrices et la différence de pharmacologie entre les alcaloïdes sécrétés [129, 130].

5.2.2.2 Symptomatologie

Selon le type d'intoxication, il existe différentes formes d'ergotisme :

- **La forme gangréneuse** se manifeste suite à des ingestions répétées d'alcaloïdes. Elle est aussi appelée gangrène sèche des extrémités.
- **La forme convulsive (ou nerveuse)** est provoquée par l'ingestion unique et massive d'alcaloïdes.

Chez les animaux, notamment les mammifères herbivores, il existe une troisième forme qui se déclare par des troubles de la reproduction. Les deux formes d'ergotisme décrites chez l'Homme (gangréneuse et nerveuse) présentent des signes généraux communs tels que des vomissements, une dégradation de l'état général, des douleurs musculaires et lombaires, de la diarrhée, une polydipsie, des réactions cutanées et une fonction mentale réduite [129].

5.2.2.3 Forme gangréneuse

La gangrène sèche est le résultat d'une vasoconstriction induite par les alcaloïdes, comme l'ergotamine et l'ergocristine. Les alcaloïdes provoquent la stimulation des cellules musculaires lisses par l'intermédiaire des récepteurs α et β -adrénergiques. L'ischémie qui résulte de la vasoconstriction affecte alors les structures distales les plus mal vascularisées telles que les tissus périphériques (pieds et mains). On parle alors de syndrome de Raynaud, qui se traduit par un engourdissement et des douleurs des extrémités (**figure 27**).



Figure 27 : Différents stades du syndrome de Raynaud [64].

Les premiers signes se manifestent par une inflammation douloureuse des extrémités, puis par un noircissement et un dessèchement des tissus. Quelques semaines après la manifestation des premiers signes de gangrène, une vive sensation de brûlure apparaît. La gangrène est très rarement suppurative mais peut aboutir à la perte spontanée d'un membre au niveau d'une articulation. Les pieds et les jambes sont les membres les plus rapidement affectés. Suivent ensuite les mains et les bras. Généralement, l'ischémie est bilatérale. Que ce soit dans le cas d'une intoxication naturelle ou iatrogène, c'est l'action vasoconstrictrice de l'ergotamine qui est à l'origine des symptômes. Les récepteurs α et β -adrénergiques sont fortement représentés dans l'organisme, que ce soit au niveau cardiaque, vésical, pulmonaire ou encore oculaire. L'ergotamine et les autres alcaloïdes sont donc susceptibles de toucher tous les vaisseaux sanguins de l'organisme, et de surcroît tous les organes. Quand l'effet vasoconstricteur s'étend au reste de l'organisme, on peut observer :

➤ **Une insuffisance rénale** provoquée par une vasoconstriction de l'artère rénale.

➤ **Une ischémie myocardique** due à une atteinte coronaire, à l'origine de crises

D'angine de poitrine voire d'infarctus du myocarde.

- Une vasoconstriction des vaisseaux splanchniques pouvant entraîner la formation d'infarctus intestinaux.

➤ **Une atteinte du nerf optique** entraînant une perte, temporaire ou définitive, de la vision.

Aujourd'hui, la forme convulsive est surtout rencontrée dans le cas d'intoxications chroniques dues à un surdosage médicamenteux ou à une association contre-indiquée de macrolides et de dérivés des alcaloïdes de l'ergot [129].

5.2.2.4 Forme convulsive

La forme convulsive est la forme la plus sévère d'ergotisme. Elle est essentiellement due à une intoxication aiguë. Elle est caractérisée par la répétition de crises épileptoïdes qui peuvent aboutir à la mort du malade. Les cas les moins graves se traduisent par un simple fourmillement des extrémités. Dans les intoxications plus sévères, des contractions cloniques (brèves et répétées) accompagnées de douleurs sont observées. Par la suite, une faiblesse musculaire, des contractures, une hémiparésie et des perturbations sensorielles (de type paresthésie) apparaissent. Des troubles mentaux (manie, psychose, désorientation), des convulsions et des hallucinations se révèlent plus tardivement [129].

5.2.2.5 Traitement et prise en charge

Dès l'apparition des premiers signes d'ergotisme, un arrêt immédiat du médicament incriminé, ou de l'aliment contaminé, s'impose. Si les premiers signes sont accompagnés de troubles mentaux, une hospitalisation doit être envisagée. En cas d'intoxication aiguë, une évacuation digestive par lavage gastrique et une prise en charge symptomatique doivent être mises en oeuvre en milieu hospitalier. Par ailleurs, l'administration de charbon actif permet de diminuer l'absorption digestive des alcaloïdes. Le malade devra être placé sous surveillance cardiovasculaire étroite et mis sous traitement d'urgence en cas d'ergotisme vasculaire. Le traitement du spasme vasculaire est basé sur l'administration de dérivés nitrés vasodilatateurs (trinitrine, isosorbide dinitrate) par voie sublinguale ou injectable. Ils peuvent être associés soit à un diurétique de l'anse (furosémide ou bumétanide injectables) soit à un antihypertenseur injectable, de type inhibiteur calcique (nicardipine) ou bêtabloquant (labétolol). Le patient sera aussi placé sous traitement anticoagulant (héparine en perfusion). Ce traitement peut être complété par une mise sous traitement anti-inflammatoire (corticoïdes)

et antiagrégant plaquettaire. Des frictions et des bains chauds des membres froids et engourdis peuvent aussi être mis en oeuvre afin de favoriser une dilatation vasculaire, et donc une meilleure circulation.

5.2.3 Aleucie Toxique Alimentaire

5.2.3.1 Origine et causes

L'Aleucie Toxique Alimentaire (ATA) a été décrite pour la première fois en Russie en 1913 [59]. Durant la Seconde Guerre Mondiale, plusieurs épidémies ont eu lieu en Sibérie. C'est en 1970 que la Toxine T-2, isolée de *Fusarium sporotrichoides* et de *Fusarium poae*, a été identifiée comme agent responsable de l'ATA [131, 132]. Les études épidémiologiques révèlent une saisonnalité de la maladie : elle n'affecterait que les individus ayant consommé des grains contaminés durant l'hiver [133].

5.2.3.2 Symptomatologie

L'évolution clinique et lésionnelle de l'aleucie toxique alimentaire a été divisée en trois stades.

➤ Stade 1

Le premier stade apparaît dans les heures suivant l'ingestion de denrées contaminées. Ce stade précoce se traduit par des sensations de brûlures au niveau de la bouche, de l'oesophage et de l'estomac. Après quelques jours, des signes de gastro-entérite apparaissent : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales. Ces signes sont accompagnés d'une sudation excessive, sans fièvre. On observe également une hypersialie, une tachycardie, des céphalées, un léger syndrome de Raynaud, une oesophagite, une gastrite et, dans de rares cas, des convulsions et des accidents vasculaires. Si les aliments contaminés sont rapidement identifiés et exclus de la consommation, les symptômes persistent 2 à 3 jours puis régressent rapidement. Sinon, les symptômes régressent spontanément après 5 à 9 jours [131].

➤ Stade 2

Bien que la Toxine T-2 exerce son action toxique sur la moelle osseuse, le stade 2 est asymptomatique. Seuls quelques signes non spécifiques peuvent apparaître tels que des maux

de têtes, une tachycardie, une mydriase, une fatigue, un ictère et des vertiges. Il y a néanmoins une modification des paramètres hématologiques. Ainsi, on note une leucopénie évolutive, une lymphocytose, une dégénérescence de la moelle osseuse (favorisant les infections) et une granulopénie associée à une altération des granulocytes neutrophiles. S'ensuivent une érythropénie, une thrombopénie et une diminution significative de l'hémoglobininémie. Cette phase s'étend sur 2 à 8 semaines. Si l'aliment est exclu rapidement, la guérison peut être complète, sinon le stade 3 survient rapidement [131, 134].

➤ *Stade 3*

L'apparition du stade 3 est assez brutale. De sévères lésions dermiques apparaissent en même temps que des lésions hémorragiques, notamment dans la cavité buccale. Des nécroses et hémorragies digestives, des lésions purpuriques (**Figure 28**) et des pétéchies apparaissent simultanément. Les altérations des paramètres hématologiques de la phase 2 s'aggravent et des oedèmes lymphatiques se forment dans l'ensemble de l'organisme. L'hypotension devient flagrante et s'aggrave nettement. Les analyses biochimiques mettent en évidence une hypercalcémie ainsi qu'une perturbation de la fonction hépatique qui s'exprime par une diminution des métabolismes glucidique et protéique. Des complications pulmonaires peuvent apparaître à ce stade : hémorragies, abcès et bronchopneumonie. Le diagnostic n'est souvent réalisé qu'à ce stade et conduit au retrait de l'aliment incriminé [59, 131, 134].



Figure 28 : Exemple de lésions purpuriques [64].

➤ *Évolution*

Si la maladie n'est pas traitée à temps, la mort peut survenir par suffocation suite à l'apparition d'oedèmes des voies respiratoires et à un blocage du passage de l'air [59] Sinon la durée de convalescence est fonction de la sévérité de la maladie et du délai de prise en charge. Les lésions nécrotiques et hémorragiques nécessitent au minimum deux semaines de convalescence. Le retour à la normale des paramètres hématologiques est plus long et demande un délai d'environ deux à trois mois [131, 134].

5.2.3.3 Traitement et prise en charge

La première mesure est, comme pour les autres mycotoxicoses, le retrait immédiat de l'aliment infesté. De manière générale, si l'aliment est rapidement exclu, les lésions et les signes cliniques régressent spontanément en quelques semaines. Une réhydratation par perfusion, une injection de vitamines B et une antibiothérapie peuvent être envisagées afin d'accélérer la guérison. Dans les cas les plus sévères, une transfusion sanguine peut être réalisée afin de traiter la pancytopenie (anémie, leucopénie, thrombopénie) [131].

5.2.4 Hépatocarcinome

5.2.4.1 Origine et causes

L'hépatocarcinome, ou cancer hépatocellulaire, constitue la tumeur la plus fréquente des cancers primitifs du foie. Il se développe au départ des hépatocytes et est souvent confondu avec des lésions métastatiques de tumeurs primitives d'autres organes. On parle dans ce cas de cancers secondaires du foie. Son pronostic est sévère, avec une survie moyenne de 3 mois à 1 an à dater du diagnostic. C'est le 8ème cancer au monde par ordre de fréquence. L'incidence mondiale annuelle est d'environ 500 000 nouveaux cas par an. Dans les pays développés, son incidence a considérablement augmenté ces dernières années en raison de l'augmentation du nombre de cas d'hépatites B et C. La cirrhose hépatique est la principale cause de cancer primitif du foie. Elle est à l'origine de 75 à 90 % des cas de tumeurs. Généralement, elle est le résultat d'infections virales (virus de des hépatites B et C), d'hémochromatose, de maladies auto-immunes ou d'une dépendance à l'alcool. En Afrique, des cas d'hépatocarcinome apparaissent simultanément à des intoxications aux Aflatoxines

(*Aspergillus flavus*), ce qui laisse supposer une implication de celles-ci dans l'apparition de tumeurs hépatiques [59, 135].

5.2.4.2 Symptomatologie

Les signes cliniques de ce cancer sont peu spécifiques et ressemblent à ceux de la maladie hépatique préexistante (cirrhose) : asthénie, perte de poids, douleurs abdominales, troubles intestinaux, Une hépatomégalie et une douleur de l'hypochondre droit peuvent survenir, en réponse à une hypertension portale. Lors d'une décompensation cirrhotique, apparaissent un ictère, de l'ascite (épanchement liquidien abdominal) et des hémorragies digestives. Dans les stades les plus avancés, des métastases se développent au niveau des poumons, des os et des glandes surrénales [135].

5.2.4.3 Traitement et prise en charge

Le traitement de l'hépatocarcinome repose sur le stade d'évolution de la tumeur, sa taille, le nombre de nodules, l'envahissement des vaisseaux intra-hépatiques, la présence ou non d'une cirrhose et la présence ou non de métastases. Le seul traitement curatif est l'ablation chirurgicale de la tumeur. Ce traitement n'est proposé que lorsque la tumeur n'excède pas une certaine taille, ne présente pas de métastases et n'atteint pas les vaisseaux intra-hépatiques. Certaines tumeurs, les plus petites, peuvent être éliminées *in situ* par radiofréquences. Chez les patients « opérables », mais présentant une cirrhose, une greffe hépatique peut être envisagée. Dans le cas où la tumeur n'est pas opérable, elle pourra être traitée par chimio-embolisation (injection d'anticancéreux directement dans les artères hépatiques irriguant la tumeur). La prévention de l'hépatocarcinome passe par la mise à jour des vaccins contre l'hépatite B, le traitement des hépatites virales, le dépistage précoce du carcinome et une exclusion des Aflatoxines de l'alimentation [135].

5.3 Implication supposée des mycotoxines dans des maladies humaines

5.3.1 Maladie de Kashin-Beck

5.3.1.1 Origine et causes

La maladie de Kashin-Beck (MKB), également connue sous le nom de « Maladie des gros os » (**figure 29**), est une affection de l'os et du cartilage, entraînant des retards de croissance ainsi que des déformations articulaires. Cette maladie semble être causée par une exposition aux *Alternaria spp* et *Fusarium spp*, productrices de TCT. Elle est endémique des populations rurales pauvres de la Chine, de la Corée du Nord et de la Sibérie. L'étiologie précise de la maladie demeure controversée. Néanmoins, il semblerait qu'elle soit multifactorielle ; elle serait liée à de sévères carences nutritionnelles (notamment en sélénium), ainsi qu'à une contamination fongique des céréales. La carence en sélénium serait le facteur primordial qui prédisposerait les chondrocytes (cellules cibles) au stress oxydatif généré par des producteurs de DRO, comme les toxines fongiques [59].



Figure 29 : Adulte atteint de la MKB [64].

5.3.1.2 Symptomatologie

La MKB est une maladie ostéo-articulaire permanente, et handicapante, touchant le cartilage de croissance et le cartilage articulaire des os longs. Les signes cliniques se manifestent dès l'âge de 5 ans et évoluent jusqu'à l'âge de 25 ans. La maladie provoque une arthrose osseuse [136] des chevilles, des genoux, des hanches et des coudes, induisant des douleurs chroniques le plus souvent unilatérales. Surviennent ensuite des déformations articulaires entraînant une perte de mobilité chez l'individu touché [59]. Une dégénérescence et une nécrose des chondrocytes (cellules cartilagineuses) apparaissent systématiquement [137]. Les cas les plus sérieux sont marqués par un arrêt de croissance des quatre membres. Les patients sont atteints de nanisme et de déformations osseuses.

5.3.1.3 -Traitement et prévention

À ce jour, le traitement de la MKB est essentiellement palliatif. Des opérations chirurgicales de correction peuvent être réalisées ainsi que des programmes de kinésithérapie, ceci afin d'alléger la douleur ressentie par le patient et d'améliorer sa mobilité. La prévention passe par une supplémentation en compléments nutritionnels, riches en vitamines (E et C) et minéraux (sélénium), pour les enfants et familles à risque. Une décontamination des cultures céréalières est aussi mise en oeuvre dans les régions les plus reculées.

5.3.2 Kwashiorkor

5.3.2.1 -Origine et causes

Le Kwashiorkor est une forme de malnutrition protéino-énergétique sévère, qui touche exclusivement les enfants de 3 mois à 3 ans. Le terme, qui signifie « enfant rouge » dans la langue des Ashanti du Ghana, fait référence à la rougeur anormale de la peau des enfants malades. Le Kwashiorkor résulte d'une alimentation hypoprotéique, alors même que les apports caloriques peuvent être suffisants. La pathologie se rencontre uniquement chez les enfants habitant des pays pauvres ou en voie de développement, aux conditions de vie précaires et au bas niveau d'éducation comme : l'Afrique tropicale et équatoriale, la Corée du Nord, l'Inde et, plus rarement, l'Amérique du Sud. La maladie survient généralement au moment du sevrage. En effet, le lait maternel constitue une alimentation riche en protéine.

Après le sevrage, l'alimentation des adultes, essentiellement composée de bouillie de céréales et de tubercules pauvres en protéines, ne suffit pas au développement osseux et musculaire de l'enfant. En fait, la maladie est due à un manque de certains acides aminés dits « essentiels » (qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme). Ces acides aminés sont au nombre de huit : le tryptophane, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, la valine, la leucine et l'isoleucine. De plus, la carence en protéines est souvent associée à un apport insuffisant en minéraux (fer, zinc) et vitamines. Les Aflatoxines, produites par *Aspergillus parasiticus*, sont aussi incriminées car elles entretiendraient la maladie lors de l'allaitement ou du passage à l'alimentation adulte [138].

5.3.2.2 . Symptomatologie

La maladie se caractérise par des symptômes généraux précoces : une apathie, une anorexie, une pâleur, un oedème des membres inférieurs, une lyse musculaire, des troubles digestifs, des troubles psychomoteurs et des lésions cutanées (**figure 30**). Les analyses sanguines mettent en avant un déficit en albumine et une anémie qui peut être sévère. Si la carence perdure, des signes plus spécifiques à une hypoprotéinémie apparaissent : croissance retardée voire stoppée, amaigrissement, diminution de la masse musculaire, ascite due à une insuffisance hépatique, hépatomégalie due à une stéatose, insuffisance rénale, immunodéficience, troubles mentaux. En l'absence de traitement adéquat, l'évolution aboutit rapidement au décès de l'enfant. En effet, l'enfant fragilisé par le déficit en protéines (immunoglobulines comprises) devient très sensible aux infections opportunistes comme la tuberculose, le paludisme ou les diarrhées infectieuses [138].



Figure 30 : Enfant atteint d'ascite [64].

5.3.2.3 Traitement et prise en charge

Si le traitement est précoce, l'état général de l'enfant s'améliore rapidement. En revanche, s'il est trop tardif, l'enfant peut souffrir de séquelles physiques et intellectuelles. Sans traitement le décès est inévitable. Le traitement vise à réintroduire progressivement des protéines dans l'alimentation. Afin de réadapter l'organisme, les rations doivent être réduites mais fréquentes (toutes les 2 à 4 heures). L'alimentation, initialement riche en glucides, doit être enrichie progressivement en protéines et en éléments essentiels : sucre, lait, sels minéraux, vitamines. L'enfant est considéré guéri lorsque sa masse corporelle atteint 85 % de sa masse normale. C'est à ce moment que l'alimentation traditionnelle peut être réintroduite [138].

*VI. MOYENS DE LUTTE
ET DE PREVENTION*

1 Analyse et surveillance

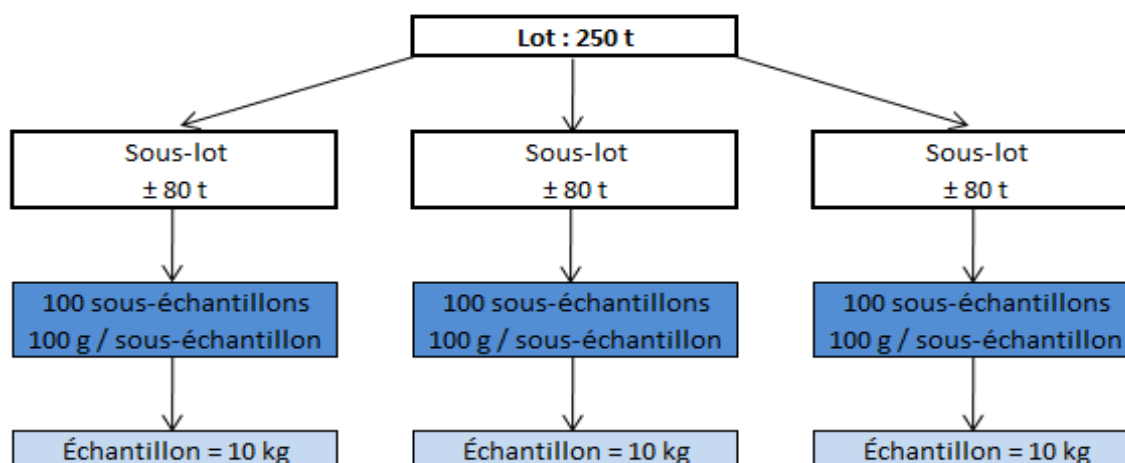
1.1 Généralités

Dans un cadre de contrôle réglementaire, il est nécessaire de connaître les taux de toxines fongiques dans les matières premières alimentaires. Pour déterminer le niveau de contamination d'un lot, il convient de pouvoir évaluer la quantité de mycotoxines qu'il contient. Cependant, les résultats varient fréquemment d'un laboratoire à l'autre selon la toxine recherchée. En plus du respect des critères de linéarité et de sensibilité, les méthodes employées doivent proposer un niveau élevé de fiabilité, mesurable par des paramètres de fidélité (répétabilité, reproductibilité) et d'exactitude. De même, il est important de vérifier la concordance entre le seuil de détection d'une méthode et les teneurs maximales tolérées ou admissibles. Par ailleurs, dans le cas d'obtention de résultats positifs supposant une contamination de l'échantillon, il convient tout de même de confirmer les résultats par des méthodes de référence, établies par un organisme officiel ou interprofessionnel, tels que l'AFNOR (Association Française de Normalisation), le CEN (Comité Européen de Normalisation) ou encore la FIL (Fédération Interprofessionnelle Laitière) [59].

1.2 Echantillonnage

La détection de mycotoxines dans des aliments stockés est limitée pour plusieurs raisons:

- L'infestation n'est pas uniforme dans le stock. En effet, le développement fongique ne s'effectue pas de manière homogène dans la denrée stockée ; la moisissure prolifère préférentiellement dans les zones les plus humides.
- Les moisissures peuvent se développer dans des volumes restreints.
- La présence de moisissures ne signifie pas obligatoirement la présence de toxines.
- L'absence de signes visibles d'infestation ne signifie pas que l'aliment n'est pas contaminé par des mycotoxines. Par conséquent, un échantillon destiné à l'analyse doit être obligatoirement composé de plusieurs prélèvements (**figure 31**). Ces prélèvements sont soit effectués manuellement soit par un échantillonneur automatique [143, 144].



Lot : quantité identifiable d'une denrée alimentaire, livrée en un tout, et caractérisée par des données telles que : l'origine, la variété et le type d'emballage.

Sous-lot : part d'un "grand lot", en vue de lui appliquer une méthode d'échantillonnage. Chaque sous-lot doit être physiquement séparé et identifiable.

Sous-échantillon : quantité de matière prélevée à un endroit précis du lot ou du sous-lot.

Échantillon : ensemble des sous-échantillons, il est destiné à être analysé en laboratoire, il sera broyé dans sa totalité.

Figure 31 : Plan d'échantillonnage pour un lot de 250 tonnes [144].

Les différents lots sont analysés séparément et divisés en sous-lots. Les prélèvements se font en plusieurs points dans chaque lot. Un échantillon global est ensuite constitué par mélange des différents prélèvements, divisés en sous-échantillons [144].

1.3 Détection et quantification des moisissures toxigènes

1.3.1 Limites

À ce jour, les techniques d'évaluation du risque lié aux toxines fongiques sont celles permettant le dosage direct des toxines. Néanmoins, lorsque la toxine est sécrétée, il est déjà trop tard. En effet, les mycotoxines étant plus difficiles à dégrader que les moisissures, les procédés décontaminants employés sont souvent susceptibles d'altérer les propriétés des

aliments et matières premières [145] Il est donc primordial de pouvoir rapidement détecter des mycètes toxigènes infestant des matières premières. Plusieurs méthodes sont disponibles : la culture en boîte de Pétri, la recherche d'antigènes de surface et la quantification de l'ergostérol membranaire. Toutefois, ce sont des techniques fastidieuses et peu spécifiques. Contrairement aux autres procédés, la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) permet une détection rapide (de l'ordre de quelques heures) de la contamination des denrées par des mycètes potentiellement toxigènes.

1.3.2 Principe de la PCR

La « réaction de polymérisation en chaîne » est une technique de biologie moléculaire basée sur l'amplification, *in vitro*, de séquences spécifiques d'acides nucléiques (ADN ou ARN) à partir de faibles quantités d'ADN. Elle permet ainsi l'obtention d'une quantité suffisante de matériel génétique qui pourra être détecté et étudié. Pour cela, une série de réplifications d'une séquence d'ADN double-brin est répétée en boucle. Ainsi, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de précurseurs pour le cycle suivant. La réaction d'amplification est donc exponentielle [64, 147]. C'est une technique couramment utilisée pour la mise en évidence du VIH, des virus de l'hépatite (B, C et D) ou pour la mesure d'une charge virale. Pour la détection de champignons microscopiques, la PCR a pour cibles les séquences d'ADN nucléaires et ribosomales, ou les séquences codant directement les mycotoxines.

1.3.2.1 Déroulement de la PCR

La PCR est une technique basée sur la répétition de cycles de transition de températures. La réaction nécessite la présence de séquences d'ADN à amplifier (nommées amplicons ou *template*), de nucléotides amorces, de déoxy-nucléotides triphosphates (déoxy-adénosine triphosphate), d'une ARN-polymérase et de catalyseurs de réaction (ions magnésium Mg^{2+}). C'est un procédé relativement simple, composé de trois étapes [147, 149] (**Figure 32**).

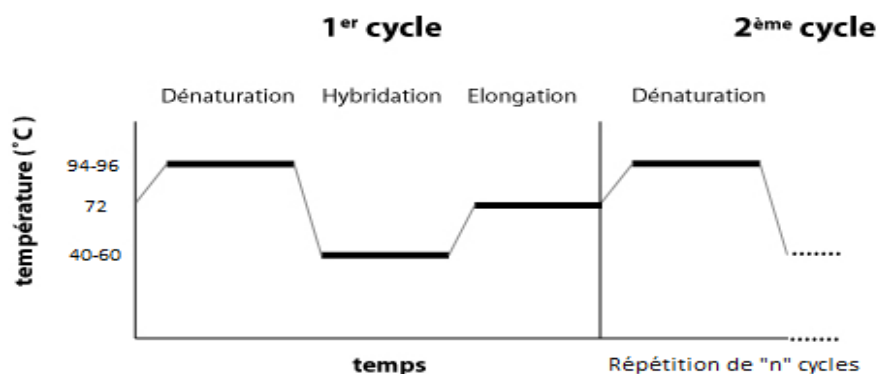


Figure 32 : Déroulement d'un cycle de PCR [149].

- **La dénaturation** s'effectue à 94-96°C, afin de permettre la dissociation de l'ADN double-brin en ADN simple-brin.

- **L'hybridation** donne lieu à l'appariement des oligonucléotides à leur site complémentaire sur la séquence cible d'ADN. Cette étape est réalisée à des températures comprises entre 40 et 60°C.

- **L'élongation** s'effectue à 72°C. L'ADN polymérase va permettre la polymérisation du brin complémentaire par ajout de déoxy-nucléotides libres. À la fin de ce cycle, on obtient des ADN double-brin. En général, 30 à 35 cycles sont effectués lors d'une PCR classique [149].

1.4 Méthodes d'analyse des mycotoxines

1.4.1 Généralités

Les mycotoxines étant présentes à l'état de traces dans les aliments et matières premières étudiés, il est indispensable d'avoir recours à des méthodes d'analyse extrêmement performantes. Qu'elles soient qualitatives ou quantitatives, ces méthodes reposent le plus souvent sur le principe de séparation chromatographique, couplée à des procédés de détection comme la fluorimétrie, la spectrophotométrie ou la radiodétection. Les méthodes physico-chimiques comme la « chromatographie sur couche mince » (CCM), la « chromatographie liquide à haute performance » (CLHP) et la « chromatographie liquide en phase gazeuse »

(CLPG) permettent la quantification des composés. Des méthodes plus récentes et plus rapides sont fondées sur des principes immunochimiques comme le test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) [59].

1.4.2 Description des méthodes physico-chimiques

1.4.2.1 Chromatographie sur couche mince

La CCM est une technique couramment utilisée pour séparer des composés, dans un but analytique ou de purification. Elle comprend une phase stationnaire, constituée d'une couche mince de matériel absorbant (gel de silice), qui est plongée dans une phase mobile liquide (éluant), composée d'un solvant qui va obliger les molécules à se séparer le long de la phase stationnaire. Cette méthode est fondée sur les différences d'affinité des composés vis-à-vis des deux phases [64]. Elle permet la séparation et le dosage simultanés de plusieurs toxines.

1.4.2.2 Chromatographie liquide à haute performance

Dans ce procédé, l'échantillon à analyser est poussé par un liquide (phase mobile) à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire de faible granulométrie. L'augmentation de la pression dans le système est due au fort débit d'écoulement de l'éluant. La CLHP est préférée à la CCM en raison de ses bons facteurs de sensibilité, détectabilité et spécificité. En revanche, la CLHP reste la méthode chromatographique la plus coûteuse [143].

1.4.2.3 Chromatographie en phase gazeuse

La CPG s'applique aux composés gazeux. Le mélange à étudier est vaporisé à l'entrée d'une colonne contenant la phase stationnaire (liquide ou solide). Il est ensuite transporté à travers cette colonne à l'aide d'un gaz vecteur (phase mobile). Les différents composés du mélange vont se séparer et sortir de la colonne, les uns après les autres, suivant leur affinité avec la phase stationnaire. La CPG est peu utilisée car elle impose de volatiliser la molécule à analyser. Cependant, elle présente l'avantage d'être aisément associée à la spectrométrie de masse, qui facilite l'identification de la molécule [14].

1.4.2.4 Avantages et inconvénients

La chromatographie permet de détecter spécifiquement de faibles taux de toxines fongiques. Son champ d'application est vaste ; cette méthode peut aussi bien être mise en oeuvre pour l'analyse des matières premières que pour celle du produit fini. Contrairement au test ELISA, il n'y a aucune possibilité de faux négatif (toxine présente mais non détectée) ou de faux positifs (toxine absente mais obtention de résultats positifs). Cependant son coût important, l'appareillage complexe (imposant un personnel qualifié) et la durée des analyses (délai de plusieurs jours) sont autant de paramètres qui freinent son utilisation [143, 144].

1.4.3 Méthodes immunologiques

1.4.3.1 Dosage immuno-enzymatique - Test ELISA

La méthode immuno-enzymatique ELISA est principalement employée en immunologie pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon. Le test ELISA est une technique utilisant un ou deux anticorps (**figure 33**). Un de ces anticorps est spécifique de l'antigène recherché (par exemple une toxine fongique), tandis que l'autre réagit aux complexes immuns formés (complexes antigène-anticorps) et est couplé à une enzyme. Cette enzyme permet de catalyser une réaction qui libère un substrat chromogène ou fluorogène, capable de colorer le milieu. Cette coloration, proportionnelle à la quantité de toxines contenues dans l'échantillon, pourra ensuite être appréciée par fluorimétrie ou colorimétrie.

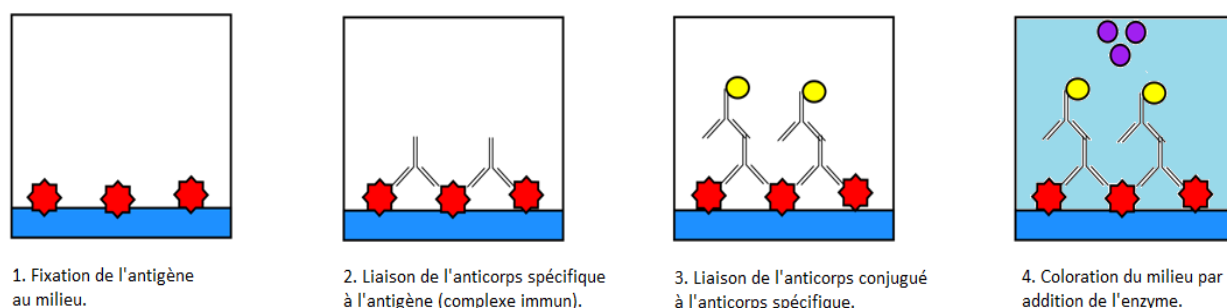


Figure 33 : Différentes étapes du test ELISA [143].

C'est un outil efficace, fréquemment utilisé pour déterminer des concentrations sériques d'anticorps (VIH). Il a également des applications dans l'industrie alimentaire, dans la détection d'allergènes comme les oeufs, les arachides, etc [143].

1.4.3.2 Avantages et inconvénients

Le test ELISA est une méthode rapide, peu coûteuse et présentant une bonne sensibilité. De plus, les résultats du dosage sont obtenus après un court délai de quelques heures (3 à 24 heures). En revanche, elle ne permet pas d'évaluer une contamination multiple car elle ne peut permettre le dosage que d'une seule toxine à la fois. Bien que ce soit une méthode fiable, le risque de résultats faux positifs demeure non négligeable [143].

1.4.4 Analyse des biomarqueurs d'exposition chez l'Homme

1.4.4.1 Définition

Un biomarqueur, terme dérivé de l'Anglais « *Biological Marker* », peut être défini comme : « une mesure effectuée sur un tissu, un fluide, ou un excréta, qui fournit une indication quantitative quant à l'exposition à un produit chimique, et qui peut permettre d'estimer les risques inhérents à cette exposition ». C'est un paramètre biologique (protéines, ADN...) qui sert d'indicateur à un processus biologique normal ou pathologique. D'un point de vue médical, le recours aux biomarqueurs peut permettre le dépistage de maladies, le diagnostic de maladies, et l'évaluation de la tolérance ou de la réponse à un traitement. Les biomarqueurs sont surtout utilisés dans le domaine de l'oncologie afin de diagnostiquer et d'identifier le type de tumeur. Seuls les biomarqueurs d'exposition aux Aflatoxines, Ochratoxines et Fumonisines seront développés, car ce sont les seuls groupes de toxines qui ont fait l'objet de recherches chez l'Homme [150].

1.4.4.2 Aflatoxines

Les métabolites de l'AFB1 (AFM1, AFQ1), les adduits de l'AFB1 à l'albumine sérique, les adduits urinaires de l'AFB1 à l'ADN, et l'AFM1 dans le lait maternel sont utilisés comme biomarqueurs d'exposition de l'Homme aux Aflatoxines. La mesure d'adduits à l'ADN dans les urines met en évidence l'initiation d'un processus de réparation du génome, consécutif de son altération. Il peut être employé comme indicateur quantitatif d'exposition. Cependant, ce type d'analyses demeure difficile à mettre en oeuvre, mais permet de compléter le dosage de l'AFM1 excrété dans le lait [102,116].

1.4.4.3 Ochratoxines

Ce sont les concentrations sériques et urinaires de l'OTA qui sont utilisées pour l'évaluation de l'exposition humaine à cette toxine. Les différents métabolites de l'OTA sont aussi détectables dans les urines et le lait maternel (exposition possible du nourrisson). Néanmoins, leur évaluation est rendue difficile car il n'existe pas de corrélation directe entre la concentration sérique, ou urinaire, d'OTA et la quantité ingérée. De plus, on ne connaît pas avec certitude l'importance des variabilités interindividuelles et intra-individuelles. En raison de ces incertitudes, on parle « d'indicateur d'exposition » et non de biomarqueurs [116].

1.4.4.4 Fumonisines

L'analyse des biomarqueurs d'exposition aux Fumonisines est basée sur le mode d'action toxique de ces composés. Comme développé précédemment, les Fumonisines interviennent dans la biosynthèse des sphingolipides, par inhibition de la N-acétyltransférase. Les taux de Sphinganine et Sphingosine, mesurés dans les urines ou dans le sang, ont été définis comme biomarqueurs d'exposition. Plus précisément, c'est le rapport Sphinganine/Sphingosine (Sa/So) qui sert de biomarqueur. Toutefois, des facteurs environnementaux et génétiques peuvent influencer ces paramètres chez un individu donné. Actuellement, il n'existe aucun biomarqueur d'exposition aux Fumonisines validé chez l'Homme [59,102].

2 Procédés de mise en oeuvre dans la lutte contre les mycotoxines

2.1 Rappels

Selon l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, les récoltes contaminées par les mycotoxines représenteraient un quart de la production totale du Globe [59].

Il est important de prendre en compte diverses stratégies pour réduire et contrôler le taux de mycotoxines dans les produits agro-alimentaires. Le meilleur moyen pour éviter la contamination en toxines réside dans la prévention de l'apparition des moisissures lors des

étapes précédant la transformation du produit alimentaire. Les méthodes de lutte développées reposent principalement sur la modification des paramètres propices à la prolifération fongique, mais aussi sur le respect des bonnes pratiques de culture, de récolte et de stockage. Selon le type de moisissures (de champs ou de stockage), il convient de différencier les méthodes de lutte en fonction du lieu d'origine de la croissance fongique. Les procédés de détoxification des aliments contaminés par des toxines fongiques nécessitent la mise au point des stratégies efficaces de réduction de leurs taux dans la production agricole.

Ces procédés doivent remplir plusieurs conditions [59, 151] :

- Inactiver, détruire ou éliminer la toxine.
- Ne pas aboutir à la formation de résidus toxiques.
- Préserver les qualités nutritionnelles et organoleptiques des denrées.
- Ne pas modifier les propriétés technologiques du produit.
- Si possible permettre la destruction des spores.

La diminution de l'impact des intoxications alimentaires passe également par la maîtrise de toutes les étapes de la transformation industrielle (chaîne alimentaire), de la distribution, ainsi que par le respect des règles d'hygiène, de conservation et de consommation.

2.2 Lutte contre la croissance fongique

2.2.1 Avant la récolte

2.2.1.2 Choix du plante cultivée

La lutte contre l'apparition de moisissures au champ repose sur le choix de la variété de la plante cultivée. Période de floraison, vitesse de floraison, hauteur des tiges, résistance naturelle aux micromycètes, et adaptation aux conditions climatiques sont autant de facteurs permettant de prévenir une contamination fongique au champ. En effet, les cultivars arrivant rapidement à maturité permettront une récolte plus rapide. Cette récolte aura pour conséquence de diminuer l'humidité des grains, ainsi que d'éviter la progression d'une éventuelle maladie et une trop importante production de toxines. La variété de seigle *Gazelle*

est par exemple moins contaminée par *Claviceps spp*, du fait de sa floraison rapide qui survient au printemps [152]. D'autre part, certaines variétés présentent des résistances naturelles vis-à-vis des moisissures de champs. Ces résistantes s'expriment de différentes façons :

- Résistance à l'infestation par le champignon.
- Résistance à la propagation de la maladie : dans ce cas, la maladie reste localisée.
- Dégradation des toxines, évitant ainsi leur accumulation dans la plante.

Il convient de citer en exemple les variétés de blé *Fundulea* et d'orge *Winthrop* qui sont des cultivars résistants au micromycètes du genre *Fusarium* [143].

2.2.1.3 Modifications génétiques

Elles permettent d'obtenir ou de sélectionner des plantes naturellement résistantes aux maladies fongiques, on parle alors d'Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). Ces manipulations génétiques ont surtout pour ambition de modifier les gènes codant les enzymes impliquées dans la dégradation des parois cellulaires des champignons, à savoir les chitinases et glucanases. Le second intérêt des manipulations génétiques est de permettre l'obtention de plantes résistantes aux insectes nuisibles. Le but est de diminuer les dommages engendrés par les nuisibles. En effet, les lésions créées par les insectes sont l'un des facteurs favorisant l'introduction et la croissance fongiques dans les grains. Le maïs Bt est un OGM obtenu par addition à son génome d'un gène, nommé cry1Ab, tiré du patrimoine génétique d'une bactérie : *Bacillus thuringiensis* (Bt). Ce gène code pour une protéine cristalline, toxique envers certains lépidoptères nuisibles (pyrales). Ces maïs Bt présenteraient des taux moins importants de Fumonisines que les maïs non Bt. Le genre *Fusarium* serait le plus atteint par cette manipulation. En ce qui concerne les Aflatoxines produites par *Aspergillus spp*, les résultats sont plus contrastés [152, 153].

2.2.1.4 Utilisation de fongicides

Il est également possible d'avoir recours à des traitements fongicides pour prévenir l'apparition de moisissures. Toutefois, leur utilisation est délicate et leurs résultats aléatoires. En effet, les champignons vivant en symbiose avec la plante, la disparition d'une moisissure peut permettre le développement d'une autre moisissure insensible au fongicide utilisé. Par exemple : les *Fusaria* sont les micromycètes les plus ciblés par les fongicides, car les plus présents dans les cultures avant la récolte. Les pesticides les plus efficaces contre *Fusarium spp* sont les Triazoles, comme le Tébuconazole ou le Metconazole. *Microdochium nivale* est quant à lui contrôlé par les composés de la famille des Strobilurines (Azostrobine). Lorsque qu'une culture est traitée contre *M. nivale* à l'aide de Strobilurines, ce dernier laisse alors place aux autres *Fusaria* toxigènes non contrôlés par ces composés. La bonne utilisation des fongicides passe donc par l'alternance, l'association et la diversification des composés employés. Leur utilisation doit avoir lieu entre l'épiaison et la floraison de la plante. Par ailleurs, aucun fongicide ne permet une éradication totale du champignon. L'étroitesse de l'intervalle d'action des fongicides, leur efficacité relative, le rapport nocivité/bénéfice et leur coût font que les traitements fongicides ne sont pas toujours rentables par rapport à la perte de rendement imputable à l'infestation fongique [143].

2.2.1.5 Utilisation de souches fongiques moins toxigènes

Le principe est de combattre « le mal par le mal », en favorisant la compétition entre les moisissures de champs et d'autres micro-organismes peu, voire non toxigènes. Ces derniers, introduits dans le sol, vont pouvoir se développer grâce aux nutriments présents, au détriment des moisissures toxigènes. On parle de phénomène d'exclusion compétitive. Aux États-Unis, le procédé est mis en oeuvre en inoculant des souches d'*Aspergillus flavus* et d'*Aspergillus parasiticus* dans des champs de coton et d'arachide. Une baisse significative des teneurs en Aflatoxines a été observée par rapport aux champs témoins non traités. Ces souches, labellisées biopesticides, prolongeraient aussi leur action au stockage [154]. D'autres tests ont été réalisés sur la production d'Ergotamine et d'Acide lysergique par *Claviceps purpurea*. L'introduction de la souche *Sambucinum* de *Fusarium roseum* dans une culture de seigle a permis de rendre inactives, biologiquement et neurologiquement, les deux toxines

[143]. Il est possible d'optimiser la lutte contre la prolifération fongique en associant ces souches à des fongicides auxquels elles sont insensibles [154].

2.2.1.6 Bonnes pratiques culturales

➤ Traitements des semences

Certains procédés thermiques ont fait leur preuve. Le traitement des grains de blé à la chaleur (5 jours à 80°C) permet de détruire *Fusarium graminearum*, sans pour autant altérer les capacités de germination des grains [143]. D'autres méthodes mettent en oeuvre des techniques mécaniques de séparation des grains sains des grains contaminés comme l'utilisation de tamis, la séparation par gravité et la flottation dans des solutions de chlorure de sodium à 20 %. Ces techniques sont surtout utilisées pour l'élimination des sclérotés de l'ergot dont l'aspect macroscopique est un avantage [129]. En ce qui concerne les traitements fongicides des semences de blé, ils ont aussi prouvé leur efficacité dans la lutte contre les sclérotés de *Claviceps spp.*

➤ Période de semaison - Choix de la date des semis

Pour le maïs, le choix de la date des semis (et de la récolte) doit être le plus précoce possible. Il est nécessaire de prédire la période de floraison (phase la plus sensible à la contamination) afin d'esquiver le stress causé par les périodes de chaleur et de pluies, tels que les mois de juin et juillet [155].

➤ Cultures intercalaires

De bons résultats ont été remarqués en semant du trèfle entre les rangs de semis de céréales : le trèfle empêcherait les spores de *Fusarium* d'atteindre les épis [156].

➤ Rotation des cultures - Assolement

L'assolement est une technique culturale qui consiste à alterner, sur plusieurs années et sur plusieurs parcelles cultivables (soles), différentes cultures (légumineuses, céréales...) en fonction de leurs besoins spécifiques. La rotation peut ainsi être biennale, triennale ou quadriennale. Cette technique a plusieurs avantages :

- Elle rompt le cycle de vie des organismes nuisibles.

- Elle rompt le cycle de développement des plantes adventices (« mauvaises herbes »).
- Elle permet d'alterner l'utilisation des fongicides, herbicides et insecticides, réduisant ainsi le risque d'apparition de résistances.
- Elle maintient, ou améliore, la qualité et la composition du sol. Ainsi les cultures de betteraves, légumineuses et tournesol sont à privilégier avant la culture de blé pour réduire l'incidence des cas de fusarioses. Néanmoins, la rotation peut avoir des effets paradoxaux sur la culture des céréales à paille. En effet, les cultures précédentes de maïs et de sorgho augmentent le risque de fusarioses sur le blé, alors qu'elles sont recommandées pour prévenir l'apparition de *Claviceps spp* [155].

➤ . *Gestion des résidus*

Pour empêcher la contamination des cultures suivantes, il convient d'éliminer les résidus des végétaux récoltés. Le labour est la méthode la plus couramment utilisée. Elle permet l'enfouissement des débris (à 10 ou 30 centimètres de la surface), limitant ainsi leur contact avec les futurs végétaux cultivés. Toutefois, comme la décomposition est restreinte, les débris peuvent remonter à la surface au moment du labour de l'année suivante. C'est une méthode qui a démontré son efficacité pour lutter contre les sclérotés de *Claviceps spp* et pour limiter les fusarioses du blé. La méthode du brûlage est une technique de régénération des sols qui consiste à détruire par le feu les éventuels résidus de végétaux cultivés ou de végétaux adventices (destruction des sclérotés). Pour des raisons évidentes, c'est une méthode très réglementée et peu utilisée en France [129].

➤ *Irrigation - Fertilisation du sol*

La fertilisation du milieu de culture, via les engrais, permet un apport en minéraux (N, C, O, P, K...) indispensables au bon développement de la plante. Une irrigation et une nutrition minérale adaptées assurent une protection optimale contre les situations de stress que subit la plante (insectes, sécheresse...). L'irrigation reste le meilleur moyen pour la plante de se prémunir contre les attaques d'*Aspergilli*, qui affectionnent particulièrement les temps chauds et secs [155].

➤ *Gestion des ravageurs ou nuisibles*

On entend par ravageur tout organisme animal (oiseaux, rongeurs, insectes...) susceptible de s'attaquer aux plantes cultivées ou aux récoltes stockées, et entraînant un préjudice économique. Leur présence au champ peut être à l'origine de blessures infligées aux plantes, facteurs favorisant la croissance fongique. La réduction des pertes agricoles s'appuie donc également sur la lutte contre ces nuisibles. Elle est fondée sur l'usage de pièges, de filets à arbres fruitiers, de canons agricoles ou encore d'insecticides.

2.2.2 Pendant la récolte

Le choix de la période de récolte est primordial. Elle doit être effectuée le plus tôt possible lors des périodes pluvieuses, de manière à éviter une éventuelle apparition de *Fusaria* qui se développent assez rapidement dans des conditions de forte humidité. Par ailleurs, la récolte devra être réalisée à maturité ou à prématurité afin de maintenir la récolte sèche. Ainsi, le meilleur moment pour la récolte de blé survient lorsque les grains contiennent entre 14 et 19 % d'humidité [156]. Du reste, un réglage correct des machines permet d'épargner l'intégrité des grains récoltés. Il est conseillé de régler les moissonneuses-batteuses de façon à éliminer, par ventilation, les grains contaminés qui sont moins denses et plus légers que les grains sains. En revanche, ce procédé contribue à la contamination du champ. De plus, le nettoyage des machines limite la contamination du grain par les insectes et moisissures [155].

2.2.3 Après la récolte

2.2.3.1 Triage

Dans un premier temps, il est recommandé de nettoyer les grains récoltés avant la phase de stockage. Un lavage à l'eau permet d'éliminer grossièrement les débris de moisissures et les mycotoxines. Le nettoyage peut être complété par des méthodes de séparation des grains et corps étrangers divers (cailloux, terre, insectes...). La séparation [154] peut être manuelle (maïs au Népal) ou mécanisée (arachide aux États-Unis). Pour cette dernière, l'opération est basée sur la différence de taille et de densité des débris (tamisage). Ces procédés sont généralement non-invasifs ; ils ne changent ni l'aspect ni la valeur nutritionnelle des produits manipulés.

2.2.3.2 Séchage

C'est une étape primordiale pour lutter contre les micromycètes. Le but est de maintenir un faible taux d'humidité dans les produits récoltés. Pour le blé, la teneur en eau doit être inférieure à 14 %. L'étape de séchage est réalisée soit par ventilation sèche soit par ventilation de refroidissement, ce qui permet le ralentissement de la croissance des organismes fongiques. L'étape du séchage s'effectue à l'aide de séchoirs munis de ventilateurs. Cette étape peut être complétée par une maîtrise de l'atmosphère de séchage. Ainsi, une diminution des taux d'oxygène et d'azote, et une augmentation du taux de dioxyde de carbone auront pour conséquence un arrêt de la croissance fongique [156].

2.2.3.3 Stockage

Un bon stockage passe par le maintien d'une faible température ainsi que d'une faible humidité, impropres au cycle de vie de la plupart des moisissures et insectes. Comme pour le séchage, le stockage sous atmosphère contrôlée permet de réduire le développement des moisissures. Les récoltes peuvent être stockées de deux manières :

- Dans des sacs, à l'air libre, ou entreposés à l'abri des conditions climatiques.
- En vrac dans des silos ou des cellules, préalablement nettoyés et désinfectés. Les silos doivent être étanches à l'humidité extérieure, et ventilés.

Des traitements antifongiques et des agents conservateurs peuvent être utilisés à ce stade, comme les acides organiques (acétique, propionique, benzoïque). De par leur activité biostatique, ils n'ont d'action que sur les moisissures et non sur les toxines fongiques [143].

2.2.4 À la transformation par les industriels

2.2.4.1 Traitements thermiques

➤ Par la chaleur

Le traitement des aliments par la chaleur est la technique de conservation de longue durée la plus efficace et la plus utilisée. Les traitements thermiques industriels sont efficaces essentiellement sur les germes (bactéries, virus, mycètes), et ont peu d'effets sur les toxines fongiques en raison de leur thermorésistance.

- **La pasteurisation** consiste à chauffer pendant quelques minutes le produit à une température inférieure à 100°C (généralement 70°C à 80°C), puis à le refroidir subitement. Ce processus ne détruit pas tous les germes, seulement les formes non sporulées. C'est pourquoi il convient de conserver le produit au frais (+4°C) afin de ralentir la croissance des germes. La pasteurisation ne détériore pas les qualités organoleptiques du produit et améliore sa durée de conservation. Cette technique concerne les aliments comme le lait, les jus de fruits, les produits laitiers, la bière. La pasteurisation confère une date limite de consommation (DLC) aux aliments [64, 157].

- **La stérilisation - Appertisation** : la stérilisation soumet les aliments à des températures supérieures à 100°C. Elle a pour vocation de détruire l'ensemble des micro-organismes, y compris les spores. L'appertisation consiste à stériliser, à environ 120°C, des denrées périssables dans des contenants hermétiquement clos (mise en conserve). Les températures étant élevées, les qualités organoleptiques des aliments sont susceptibles d'être altérées. Les produits stérilisés possèdent une date limite d'utilisation optimale (DLUO). Consommer les aliments au-delà de cette date ne constitue pas un danger, mais les qualités nutritionnelles du produit seront alors appauvries. Cette pratique s'applique surtout aux légumes, viandes et fruits de mer [64, 157].

- **Le traitement à ultra haute température (UHT)** : ce processus consiste à soumettre instantanément le produit à une très forte température, de l'ordre de 150°C, pendant 2 à 5 secondes. Le produit est ensuite refroidi et conditionné aseptiquement. La courte durée du traitement UHT s'explique par la volonté de ne pas altérer les qualités organoleptiques et nutritionnelles du produit. Il est surtout utilisé pour le conditionnement du lait [64, 157].

➤ *Par le froid*

La conservation par le froid ne permet pas de détruire les micro-organismes contaminant les aliments, mais plutôt de ralentir leur croissance et donc la toxigenèse.

- **La congélation** consiste à stocker les aliments à des températures inférieures au point de congélation (-18°C). Elle permet une conservation à long terme des aliments (jusqu'à deux ans). L'activité métabolique des germes est fortement ralentie et l'eau, rendue solide, n'est plus disponible pour les réactions biochimiques [157].

- **La surgélation** est semblable à la congélation. La température est cependant plus rapidement abaissée, afin de prévenir la formation de gros cristaux de glace, susceptibles de détériorer la qualité de l'aliment [157].

- **Pour la réfrigération**, les aliments sont conservés à des températures comprises entre 0°C et +4°C. Cette méthode permet une conservation à court terme des denrées périssables. Les DLC vont de quelques jours (viandes) à plusieurs semaines (produits laitiers).

2.2.4.2 Atmosphères contrôlées

- **La pascalisation** est une technique de conservation qui propose une alternative intéressante aux traitements thermiques. Elle est adaptée aux aliments sensibles à la chaleur. Elle soumet, pendant 2 à 5 minutes, le produit à des pressions intenses de l'ordre de 4 000 à 10 000 bars (soit 4 000 à 10 000 fois la pression atmosphérique). Ces fortes pressions permettent l'éradication de tous les agents pathogènes. Cependant, elle ne concerne que les aliments emballés dans des conditionnements souples, en mesure de transmettre la modification de pression au contenu. Parmi les produits traités, on retrouve les jus de fruits, les sauces, les plats cuisinés [157].

- **Le conditionnement sous vide** rallonge la durée de conservation du produit en le plaçant dans un emballage hermétique, pauvre en O₂. L'appauvrissement en O₂ empêche la prolifération des germes aérobies et donc la dégradation de l'aliment.

- **Le conditionnement sous atmosphère modifiée** consiste à modifier la composition gazeuse de l'atmosphère de conditionnement. Généralement, cette technique tend vers une diminution du taux d'O₂ et un enrichissement en azote et CO₂, qui, transformé en CO devient légèrement bactéricide.

2.2.4.3 Élimination de l'eau

- **Le séchage** est une technique peu agressive et peu coûteuse qui consiste à éliminer, partiellement ou totalement, l'eau contenue dans le produit, et ceci afin d'éviter ou de réduire le développement des micro-organismes. Le séchage concerne de nombreuses denrées comme les fruits, les légumes, les plantes aromatiques, les champignons et les viandes. Ce procédé est réalisé à l'aide de séchoirs ou de fours.

- **La lyophilisation** se fait par dessiccation sous vide du produit préalablement congelé. L'eau est éliminée par sublimation. Ce procédé permet de conserver les qualités du produit ainsi traité, qui retrouvera son aspect une fois réhydraté. Les produits lyophilisés ne présentent pas de DLC mais une DLUO.

- **Le salage** est une méthode de conservation qui s'effectue soit à sec, soit en solution saline (saumure). La salaison est surtout pratiquée pour la conservation des viandes et charcuteries.

2.2.4.4 Utilisation de conservateurs

Les conservateurs sont des additifs alimentaires dont l'adjonction aux aliments permet un allongement de la durée de conservation. Bien qu'ils contribuent à améliorer la sécurité alimentaire, leur utilisation reste controversée. Ils sont de plusieurs types :

- **Les conservateurs organiques** : acides gras (acide benzoïque, acide citrique, acide sorbique...) et leurs sels. Ils sont caractérisés par un pouvoir antifongique et antimicrobien. On les retrouve dans les boissons sans alcool, les fruits confits, les sauces, etc.

- **Les conservateurs minéraux** : nitrates, nitrites, sulfites, peroxyde d'hydrogène, etc. Ils sont notamment utilisés pour la conservation des fromages, vins et fruits secs. Dans une moindre mesure, les graisses et le sucre peuvent aussi être employés comme conservateurs. Le sucre, tout comme le sel, possède un pouvoir dépressur de l'activité de l'eau. Sa capacité hygroscopique, moins intense que celle du sel, lui vaut d'être utilisé comme bactériostatique dans les confitures et sirops.

5. Mesures sanitaires à respecter par le consommateur

Les intoxications alimentaires résultent souvent d'une mauvaise maîtrise des règles d'hygiène. Il convient donc de respecter certaines règles élémentaires :

- Lavage des mains avant la manipulation des aliments.
- Respect des DLC et des DLUO.
- Respect de la chaîne du froid.

- Les denrées très périssables (viandes, poissons) doivent être conservées entre 0 et +4°C, et consommées dans les 4 jours suivant leur achat.

➤ Maîtrise du rangement et de l'entretien du réfrigérateur (**Figure 34**).

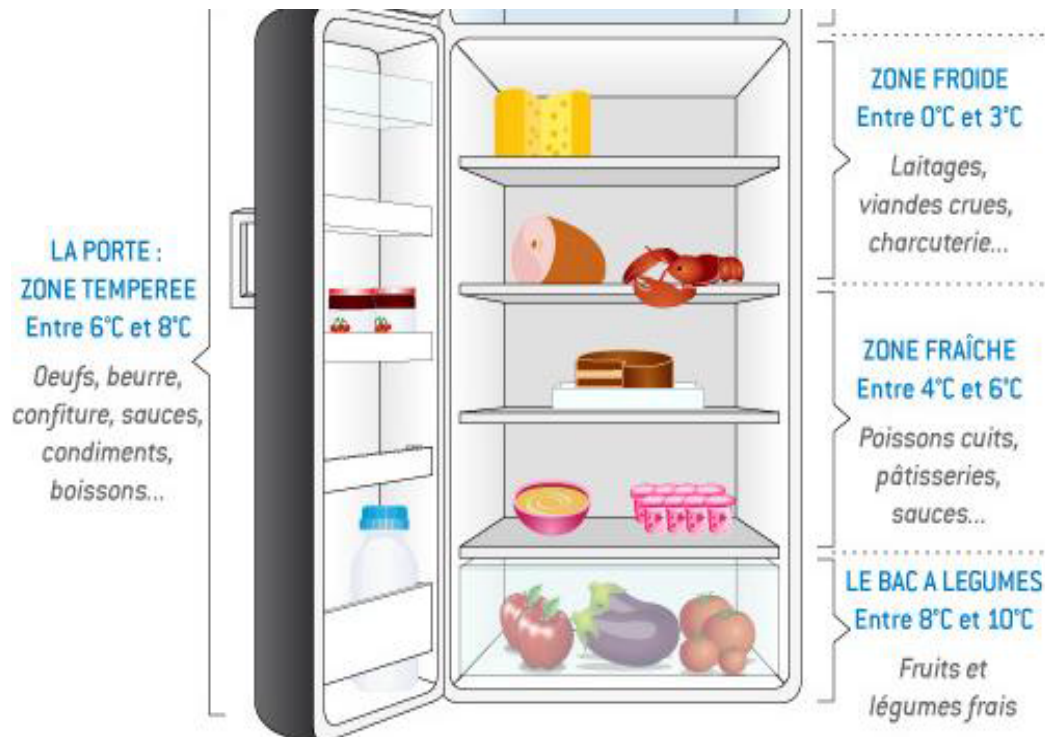


Figure 34 : Rangement idéal du réfrigérateur

- Ne pas recongeler un produit décongelé.
- Veiller à la propreté du plan de travail et des ustensiles de cuisine.
- Cuire suffisamment les aliments.
- Conserver séparément les aliments crus et ceux prêts à être consommés.
- Nettoyer les fruits et les légumes avant de les consommer.
- Éviter de consommer les fruits et légumes présentant des moisissures, même après les avoir débarrassés des parties abîmées.

2.3 Méthodes de détoxification ou de décontamination des aliments

2.3.1 Traitements chimiques

Les méthodes chimiques ont à l'origine été développées surtout pour lutter contre les Aflatoxines. Utilisées seules, elles ne sont pas suffisamment efficaces. Elles ne sont que complémentaires des bonnes pratiques de culture et de stockage, ainsi que des méthodes de décontamination physiques. Elles sont principalement mises en oeuvre, après la récolte, dans la décontamination des denrées destinées à l'alimentation animale. L'ammonisation ou ammoniation est le procédé le plus utilisé pour la détoxification des denrées contaminées (en particulier le maïs) par les Aflatoxines et les Fumonisines, notamment la FB1. Son effet est potentialisé par les hautes températures et hautes pressions [59]. Il existe de nombreux autres procédés de décontamination chimique faisant intervenir des réactions acido-basiques (soude), d'oxydation (ozone, peroxyde d'hydrogène), de réduction (bisulfites) [59].

2.3.2 Traitements physiques

2.3.2.1 Irradiation - Ionisation

L'irradiation consiste à soumettre l'aliment à des rayonnements ionisants (faisceaux d'électrons, rayons γ) dans le but de dénaturer les toxines et micro-organismes qu'il contient. Bien qu'elle améliore nettement la durée de conservation, elle a comme inconvénient majeur de détruire les nutriments et vitamines contenus dans les denrées. Par ailleurs, c'est une méthode controversée à cause de la création de radicaux libres qu'elle implique (les radicaux libres, ou DRO, sont soupçonnés être cancérogènes et accélérateurs du vieillissement cellulaire).

2.3.2.2 Inactivation thermique

En raison de la thermorésistance des mycotoxines, les procédés thermiques ne suffisent pas à les détruire totalement. La désactivation thermique peut être améliorée par l'ajout d'éléments permettant la dégradation chimique d'une toxine, ou par la modification de certains facteurs tels que le pH et l'humidité [59]. Le traitement par la chaleur est surtout efficace sur la prolifération fongique, mais peu sur les mycotoxines. Par exemple : pour

diminuer de 76 % le taux d'OTA contenue dans de la farine blanche, celle-ci doit être soumise pendant 40 minutes à une température de 250°C [158]. L'OTA résiste donc très bien à la cuisson du pain.

2.3.2.3 Adsorption

C'est une technique qui consiste à incorporer des agents adsorbants dans les rations alimentaires des animaux, suspectées d'être contaminées. Ce sont des composés inertes d'un point de vue nutritionnel et chimique. Ils agissent en fixant et en séquestrant les mycotoxines dans la lumière intestinale, réduisant par conséquent leur biodisponibilité. Ils sont surtout utilisés dans l'alimentation des bovins, porcins et volailles. Il en existe plusieurs types [159, 160] .

- **Les argiles simples** sont des adsorbants minéraux non spécifiques. En font partie, les bentonites, la zéolite ou encore le kaolin. La bentonite serait efficace sur les AF et la Toxine T-2.
- **Les argiles complexes** sont particulièrement actives sur les Aflatoxines, et inopérantes sur les TCT. Les aluminosilicates sont les chefs de file de ce groupe.
- **Le charbon actif** est utilisé pour la décontamination des AF, de la Patuline et de la Toxine T-2.
- **Les résines échangeuses d'ions** sont intéressantes pour les AF, la ZEA, la Toxine T-2 et l'OTA. Mais par leur manque de sélectivité, les charbons et argiles sont à même de réduire aussi les fractions biodisponibles de nutriments, minéraux et vitamines.

2.3.3 Traitements biologiques

La décontamination biologique est la transformation enzymatique des mycotoxines en métabolites moins toxiques, par l'intermédiaire de nombreux micro-organismes (levures, champignons, bactéries). Ainsi, il a été observé que des souches de *Bacillus* et de *Lactobacillus* étaient en mesure de détoxifier partiellement les aliments contaminés par l'OTA (161). En ce qui concerne la fermentation, le procédé permettrait de décontaminer la bière (malt) en AFB1 à hauteur de 80 à 82 % [162].

CONCLUSION

Les mycotoxines sont des composés issus du métabolisme secondaire des moisissures et sont dotées d'un potentiel toxique réel à l'égard de l'Homme et de l'animal. Les familles de mycotoxines considérées comme importantes d'un point de vue alimentaire et sanitaire sont les Aflatoxines, les Fumonisines, les Ochratoxines, les alcaloïdes de l'ergot du seigle, la Zéaralénone, la Patuline et les Trichothécènes.

Ces toxines sont essentiellement produites par cinq genres de champignons : *Fusarium*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Alternaria* et *Penicillium*. Hormis leur impact économique pour les éleveurs, les agriculteurs et l'industrie agroalimentaire, les mycotoxines représentent un réel danger pour la santé humaine et animale, de par leur responsabilité dans l'apparition de phénomènes de toxicité aiguë et chronique. Leurs effets sont insidieux et difficilement .

Cependant, la présence de toxines et de champignons dans les aliments est aléatoire et rend délicate l'évaluation du risque mycotoxique, posant ainsi un problème de sécurité alimentaire. Devant ce constat, il est nécessaire de mettre en place des moyens de lutte et de prévention tout au long de la chaîne alimentaire, comprenant des stratégies agronomiques (bonnes pratiques culturales, traitements fongicides réfléchis, choix des variétés cultivées...), ainsi que l'amélioration des conditions de récolte, de stockage et de transformation.

La prévention passe donc par une sensibilisation des différents acteurs des professions de l'industrie l'agro-alimentaire (éleveurs, agriculteurs...), mais aussi par l'information et l'éducation du consommateur. Par ailleurs, la mise en place de réglementations européennes et mondiales, ainsi que l'amélioration de la compréhension des effets toxiques et des modes d'action des mycotoxines représentent un axe important dans la lutte contre leur prolifération.

RESUMES

RESUME

Titre : Contamination des aliments par les mycotoxines : méthodes de prévention, de lutte et de décontamination.

Auteur : EL ASSAOUI MALIKA

Mots-clés : Aflatoxine, Fumonisine, Moisissure, Mycotoxine, Ochratoxine.

Les mycotoxines sont considérées comme faisant partie des contaminants alimentaires les plus significatifs en termes d'impact sur la santé publique, la sécurité alimentaire et l'économie de nombreux pays, notamment en développement. Elles affectent de nombreux produits agricoles. La contamination des produits par les mycotoxines se réalise lorsqu'un ensemble de conditions environnementales au champ, ainsi que de techniques incorrectes de récolte, de stockage, et de transformation sont réunies.

L'exposition à ces agents peut entraîner des effets délétères, elles ont selon le cas des effets immunodépresseurs, hémorragiques, hépatotoxiques, néphrotoxiques, neurotoxiques, oestrogéniques ainsi que, à plus long terme et pour certaines, des effets mutagènes et cancérigènes.

Il est donc très important pour les industriels du domaine agroalimentaire de développer des stratégies efficaces pour limiter l'impact des mycotoxines sur la santé animal et humaine. Il s'agit d'une part de limiter la contamination des produits par les moisissures à tous les stades de la chaîne de production (culture au champ, récolte, stockage, transformation,...) et d'autre part, de détecter la plus précocement possible, les mycotoxines dans les matières premières avant que ces dernières ne soient transformées en produit final.

Cependant, la réduction du taux de mycotoxines peut s'effectuer pendant le procédé de fabrication de l'aliment ou par ajout d'additifs dans l'aliment et l'utilisation de ligands minéraux et organiques ou de micro-organismes détoxifiant les mycotoxines afin de limiter l'absorption des mycotoxines dans l'organisme de l'animal; dans tous les cas, le procédé de décontamination doit éliminer ou inactiver la toxine, ne doit pas générer de résidus toxiques, ceci permettrait de contrecarrer les effets néfastes des mycotoxines.

ABSTRACT

Title : Foods Contamination of Mycotoxin: Methods of Prevention, Control, and Decontamination.

Author : EL ASSAOUI MALIKA

Keywords :Aflatoxin, fumonisin, Mold, Mycotoxin, Ochratoxin.

Mycotoxins are considered to be among the most significant food contaminants in terms of impact on the public health, food security and the economy of many countries, especially in development. They affect many agricultural products, the products contamination made by mycotoxins occurs when a set of environmental conditions in the field, along the incorrect techniques of harvesting, storage, and processing are brought together.

The exposure to these agents is likely have deleterious effects, they have , depending on the case , immunosuppressive, hemorrhagic, hepatotoxic, nephrotoxic, neurotoxic and estrogenic impacts, as well as, in the long term and for some, mutagenic and carcinogenic effects.

For the result to limiting the impact of mycotoxins on animal and human health, It is therefore very important for agro-food manufacturers to develop effective strategies. On the one hand, it is necessary to limit the contamination of products by molds at all stages of the production chain (field cultivation, harvesting, storage, transformation...). On the other hand, to detect as early as possible, the mycotoxins in the raw materials before the latter are transformed into final product.

Though, the reduction of the mycotoxin level can occur during the process of manufacturing the food or by adding additives in the food, and the use of inorganic and organic ligands or microorganisms detoxifying mycotoxins to limit the absorption of mycotoxins in the body of the animal; in all cases, the decontamination process must eliminate or inactivate the toxin, not generate toxic residues, this would counteract the harmful effects of mycotoxins.

ملخص

العنوان : تلوث الأغذية بالسموم الفطرية: طرق الوقاية، السيطرة وإزالة التلوث.

الكاتب : العساوي مليكة

الكلمات الأساسية : الأفلاتوكسين، فيمونيزين، العفن، السموم الفطرية، أوكساتوكسين.

تعتبر السموم الفطرية من بين أهم الملوثات الغذائية من حيث تأثيرها على الصحة العامة والأمن الغذائي واقتصاد العديد من البلدان، لاسيما البلدان النامية. كما تؤثر على العديد من المنتجات الزراعية عند توفر مجموعة من الظروف البيئية الغير الملائمة في هذا المجال، بالإضافة إلى التقنيات الغير الصحيحة للحصاد، التخزين والمعالجة.

وقد يتسبب التعرض لهذه المواد في حدوث تأثيرات مضرّة : ضعف المناعة، النزيف، التسمم الكبدي، السمية الكلوية، السمية العصبية وتأثيرات أستر وجينية، خصوصا على المدى الطويل وبالنسبة للبعض ظهور تأثيرات طفورية ومتسرطنة.

من المهم للغاية بالنسبة لمصنعي الأغذية الزراعية وضع استراتيجيات فعالة للحد من تأثير السموم الفطرية على الصحة الحيوانية والبشرية، لذا يجب الحد من تعفن المنتج خلال جميع مراحل سلسلة الإنتاج (الزراعة الحقلية، الحصاد، التخزين والمعالجة...)، وكذا الكشف المبكر عن السموم الفطرية في المواد الخام قبل أن يتم تحويلها إلى المنتج النهائي.

من الممكن الحد من مستوى السموم الفطرية أثناء عملية تصنيع الطعام بإضافة مواد مضافة و كذلك استخدام روابط غير عضوية أو عضوية أو كائنات دقيقة تمكن من إزالة السموم الفطرية، للحد من امتصاصها في جسم الحيوان. في جميع الحالات، و لتتم معالجة التأثيرات الضارة للسموم الفطرية يجب على عملية إزالة التلوث تعطيل أو القضاء على السم دون ظهور بقايا سامة.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET WEBOGRAPHIQUES

- [1] **Chapeland Leclerc F, Papon N, Noël T, Villard J.** Moisissures et risques alimentaires (mycotoxicooses). *Revue Française des Laboratoires* 2005 : 373.
- [2] **Yiannikouris A, Jouany J.P,** Les mycotoxines dans les aliments des ruminants, leur devenir et leurs effets chez l'animal. *Prod Anim* 2002 ; 15: 3-16.
- [3] **Zinedine A, Betberter A.M, Faid M, Benmlih M, Idrissi L.**Ochratoxin A determination in dreid fruits and black olives from Morocco. *Alimentaria* 2004:73-76.
- [4] **Zinedine A, Brera C, Elakhdari S, Catano C, Debegnach F, Angelini S, De Santis B, Faid M, Benlemlih M, Minardi V, Miraglia M.**Natural occurrence of mycotoxins in cereals and spices commercialized in morocco.*Food Control* 2006.
- [5] **Guerre P, Galtier P. Burgat V.**Le métabolisme un facteur de suceptibilité à la toxicité des aflatoxines.*Revue Médecine Vétérinaire* 1996 :147- 879-892.
- [6] **Hsieh D. P. H, Wong J. J.** The Toxicology of Aflatoxins. *Human Health, Veterinary and Agricultural Significance*, ed 1994:73-87.
- [7] **Galtier P.** Biological fate of mycotoxins in animals. *Review Medecin Vet* 1998: 149-549-554.
- [8] **Guengerich F. P, Johnson W. W, Ueng Y. F, Yamazaki H, Shimada T.** Involvement of cytochrome P450, glutathione S-transferase and epoxide hydrolase in the metabolism of aflatoxin B1 and relevance to risk of human liver cancer.*Environ Health Perspect* 1996 : 557-562.
- [9] **Gaumy J.L, Bailly J.D, Burgat V, Guerre P.** Zéaralénone : Propriétés et toxicité expérimentale. *Revue Médecine Vétérinaire* 2001:152-219-234.
- [10] **WHO/FAO.**Ochratoxin A in Safety Evaluation of certain Mycotoxins in Food.*WHO Food Additives series* 2001:47-281-415.

- [11] **Yiannikouris A, Poughon L, Cameleyre X, Dussap C.G, François J, Bertin G, Jouany J.P.** *Biotechnology Letters* 2003 ; 25 (10) :783-789.
- [12] **Bejaoui H, Mathieu F, Taillandier P, Lebrihi A.** Conidia of black *Aspergilli* as new biological adsorbents for ochratoxin A in grape juices and musts. *J. Agric. Food Chem* 2005; 53:8224-8229.
- [13] IARC (International agency for research on cancer), Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. Monograph[23/01/2018]2002:82,<http://monographs.iarc.fr/htdocs/indexes/vol82index.html>.
- [14] IARC Monograph on evaluation of carcinogenic risks to humans: some naturally occurring substances, food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Lyon 1993; 56:489-521.
- [15] **Richard J.L.** Some major mycotoxins and their mycotoxicoses-an overview. *Int. J. Food Microbiol* 2007; 119 :3-10.
- [16] **Yiannikouris A, Jouany J.P.** Mycotoxins in feeds and their fate in animals: a review. *Anim. Res* 2002; 5:81–99.
- [17] **Wang J.S, Groopman J.D,** DNA damage by Mycotoxins, *Mutat. Res* 1999; 424:167-181.
- [18] **Kensler et al.** translational strategies for cancer prevention in liver. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 321-329.
- [19] **Ch'il J. J, Ewaskiewicz J. I, Taggart P, Delvlin T. M.** Nuclear translocation of aflatoxin B1 - protein complex. *Biochem. Biophys Res. Commun* 1993; 190:186-191.

- [20] **Stern et al.** Hepatitis B, aflatoxin B₁, and p53 codon 249 mutation in hepatocellular carcinomas from Guangxi, People's Republic of China, and a meta-analysis of existing studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10: 617-625.
- [21] **Williams J. H, Phillips T. D, Jolly P. E, Stiles J. K, Jolly C. M, Aggarwal D.** Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1106-1122.
- [22] **Bondy G. S, Pestka J.** Immunomodulation by fungal toxin. *Journal of Toxicology Environ Health B. Crit Rev* 2000; 3:109-143.
- [23] **Oswald I.P, Marin D.E, Bouhet S, Pinton P, Taranu I, Accesi F.** Immunotoxicological risk of mycotoxin for domestic animals in Europe. *Food Additives and Contaminants* 2005; 22:354-360.
- [24] **Tanaka T, Yoneda A, Inoue S, Sugiura Y, Ueno Y.** Simultaneous determination of trichothecene mycotoxins and zearalenone in cereals by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2000; 882:23-28.
- [25] **J.L Richard and Payne G.A,** CAST Report Mycotoxins: Risks in plant, animal and human system. In Council for agricultural science and technology Task force report 2003:139.
- [26] **Brochard G, Bacle C.** Mycotoxines en milieu de travail. Origine et propriétés Toxiques des Principales Mycotoxines. INRS, Documents pour le Médecin Du Travail 2009 :119.
- [27] **Trivedi A.B, Doi E, Kitabatake N.** Detoxification of Ochratoxin A on Heating under Acidic and Alkaline Conditions. *Biosci. Biotech. Biochem* 1992; 56 (5):741-745.

- [28] **Hohler D.** Ochratoxin A in food and feed: occurrence, legislation and mode of action. *Z. Ernährungswiss* 1998 ; 37 :2–12.
- [29] **Pfohl-Leszkowicz A, Castegnaro M.** L'Ochratoxine A dans: *Mycotoxines: Evaluation et gestion du risqué*, chapitre 9, Lavoisier, Tec & Doc, (Paris) 1999 : 249-278.
- [30] **Ringot et al,** Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update. *chemico-Biological Interactions* 2006; 159:18-46.
- [31] **Alvarez R, Moularat E.** *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, Mesure des mycotoxines aéroportées April 2006 ; 46 :180-183.
- [32] **Marquardt R. R, Frohlich A. A.** A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J. Anim. Sci* 1992; 70:3968-3988.
- [33] **Cometa M. F, Lorenzini P, Fortuna S, Volpe M.T, Meneguz A, Palmery M.** In vitro inhibitory effect of aflatoxin B1 on acetylcholinesterase activity in mouse brain. *Toxicology* 2005; 206: 125-135.
- [34] **Markaki P, Delpont C, Binet, Grosso F, Dragacci S.** Determination of ochratoxin A in red wine and vinegar by immunoaffinity high-pressure liquid chromatography. *Journal of Food Protection* 2001; 64: 533-537.
- [35] **Blesa J, Sorian J.M, Molto J.C, Manes J.** Concentration of Ochratoxin A in wines from supermarkets and stores of valencian Community (Spain). *Journal of Chromatography A* 2004; 1054: 397-401.
- [36] **Hassen W, Abid-Essafi S, Achour a, Guezzah N, Zakhama a, Ellouz F, Creppy E.E, Bacha H.** Karyomegaly of tubular kidney cells in human chronic interstitial nephropathy in Tunisia: respective role of Ochratoxin A and possible genetic predisposition. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23(7):339–346.

- [37] FAO, Réglementation relatives aux mycotoxines dans les produits d'alimentation humaine et animale, à l'échelle mondiale en 2003, ISSN 2004:1014-2908.
- [38] **Mâaroufi et al.** Foodstuffs and human blood contamination by the mycotoxin ochratoxin A: A correlation with chronic interstitial nephropathy in Tunisia. *Arch toxicol* 1995; 69: 552-8.
- [39] **Chong, Rahimtula.** Evaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. Formation continue – Article de synthèse 1992 ; 44 : 1401-9.
- [40] **M. Castegnaro, R. Plestina, G. Dirheimer, I. N. Chernozemsky, and H. Bartsch,** Mechanism of action of ochratoxin A. *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours.* International Agency for Research on Cancer, (Lyon), France 1991; 115: 171–186.
- [41] **El Adlouni C, Tozlovanu M, Naman F, Faid M, Pfohl-Leszkowicz A.** Preliminary data on the presence of mycotoxins (Ochratoxin A, citrinin and aflatoxin B1) in black table olives” Greek style” of Moroccan origin. *Molecular Nutrition and Food Research* 2006; 50: 507-512.
- [42] **Huff W.E, Kubena L.R, Harvey R.B.** Progression of ochratoxicosis in broiler chickens. *Poultry Science* 1992; 71: 64-69.
- [43] **JECFA.** Ochratoxine A: A safety evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additive Series 1996; 35: 363-376.
- [44] **Huff W.E, Kubena L.R, Harvey R.B.** Progression of ochratoxicosis in broiler chickens. *Poultry Science* 1992; 71: 64-69.
- [45] **Zomborszky-Kovács M, Vetési F, Horn P, Repa I, Kovács F.** Effects of prolonged exposure to low-dose fumonisin B1 in pigs. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 2002; 49: 197-201.

- [46] **Afssa** (agence française de sécurité sanitaire des aliments). Evaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. rapport final mars 2009.
- [47] **Cheng Y.H, Weng C.F, Chen B.J, Chang M.H.** Toxicity of different *Fusarium* mycotoxins on growth performance, immune responses and efficacy of a mycotoxin degrading enzyme in pigs. *Anim. Res* 2006;55: 579-590.
- [48] **Haschek W.M, Gumprecht L.A, Smith G, Tumbleson M.E, Constable P.D.** Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environ. Health Perspect* 2001; 109 (2):251-257.
- [49] **Monbaliu S, Van Poucke C, Van Peteghem C, Van Poucke K, Heungens K, De Saeger S.** Development of a multi-mycotoxin liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for sweet pepper analysis. *Rapid Commun. Mass Spectrom* 2009;23 :3-11.
- [50] **Videmann B, Mazallon M, Tep J, Lecoœur S.** Metabolism and transfer of the mycotoxin zearalenone in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chem. Toxicol* 2008; 46:3279-3286.
- [51] **Kato M.** In vitro aflatoxin B1-DNA binding by microsomes and its modulation by cytosol: comparison of various mammalian and avian livers in relation to species differences in susceptibility. *J. Food Hyg. Soc. Japan.* 1995; 36:365-374.
- [52] **Osweiler G.D, Stahr H.M, Beran G.W.** Relationship of mycotoxins to swine reproductive failure. *J. Vet. Diagn. Invest* 1990; 2:73-75.
- [53] **JECFA.** Zearalenone. In: joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Eds.), Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO/FAO Food Additives Series 44. IPCS-International Programme on Chemical Safety. WHO, Geneva 2000.

- [54] **Parent-Massin D.** Haematotoxicity of trichothecenes. *Toxicol. Lett* 2004:153-7581.
- [55] **IARC** Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, Some naturally occurring and synthetic food components, flurocoumarins and ultraviolet radiation 1986 ;40 :83-98.
- [56] **Schtmayr G, Heidler D, Fuchs E, Taubel M,** A novel approach to deactivate ochratoxine A. Proceedings of the XIth international IUPAC symposium on mycotoxins and phycotoxins, Bthesda, Maryland 2004:17-21.
- [57] **Bennett J. W and Klich M.** Mycotoxins. Clinical microbiology reviews, July 2003; 16 (3): 497-516.
- [58] **Miller J.D, Trenholm H.L.** Mycotoxins in grain, compounds other than aflatoxins. Saint Paul, Minnesota: Eagan Press 1994.
- [59] **Pfohl-Leszkowicz A.** Les mycotoxines dans l'alimentation: évaluation et gestion du risque. Paris: Tec&Doc1999: 478.
- [60] **Kwon Chung K.J, Bennett J.E.** Medical Mycology. London: Lea and Febiger 1992.
- [61] **Ainsworth G.C.** Ainsworth Bisby's dictionary of the fungi.Commonwealth Mycological Institute 1971:663.
- [62] **Kiffer E, Morelet M.** Les deutéromycètes, classification et clés d'identification générique. Paris : INRA 1997 :306.
- [63] **Botton B, Buton A, Fèvre M, et al.** Moisissures utiles et nuisibles : importance industrielle. Paris : Masson 2ème édition 1990 :442.
- [64] Images libres de droits, [19/01/2018] disponibles sur : <http://commons.wikimedia.org>

- [65] **Badillet G, de Briève C, Guého E.** Champignons contaminants des cultures, champignons opportunistes, *Atlas clinique et biologique, volume II*. Paris : Edition VARIA 1987.
- [66] Images libres de droits, [04/12/2017] disponibles sur : <http://www.flickr.com>.
- [67] **Bouchet P, Guignard J-L, Pouchus Y-V.** Les champignons, mycologie fondamentale et appliquée. Paris : Masson 2ème édition 2005 : 109-111.
- [68] **Meyer A, Deiana J, Bernard A.** Cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés. France : Doin 2ème édition 2004.
- [69] **Campbell C.K, Johnson E.M, Philpot C.M. et al.** Identification of pathogenic fungi, Public Health Laboratory Service 1996.
- [70] **Pitt J.I, Hocking A.D.** Fungi and Food spoilage, 2nd edition. London: Blackie Academix and Professional 1987.
- [71] <http://www.visualsunlimited.com/image/I0000iTwHqpa35KE> [13/1/2018]
- [72] **Samson R.A, Hoekstra E.S, Oorschot C.A.N.** Compendium of spoil fungi. Volume 1. London : Academic Press 1980.
- [73] Université de Bretagne Occidentale, Les *Penicillium* [20/12/2017]
http://www.univbrest.fr/esiabscientifique/Mycologie/Principaux_groupes/Les+Penicillium.
- [74] **Storey E, Dangman K.H, Schenck P, et al.** Guidance for clinicians on the recognition and management of health effects related to mold exposure and moisture indoors. Farmington, University of Connecticut Health Center 2004.
- [75] **Norholt M.D, Van Egmond H.P, Paulsch W.E.** Ochratoxin A production by some fungal species in relation to water activity and temperature. Journal of Food Protection 1979: 485-490.

- [76] **Pitt J.I.** Toxigenic fungi and mycotoxins. Br. Med. Bull 2000; 56: 184-192.
- [77] **Bennett J.W and Klich M.** Mycotoxins. Clinical. Microbiology Review 2003 ; 16 : 497-516.
- [78] **Hennequin C, Lavarde V.** Infections à *Penicillium*, Encycl. Mèd. Chir. Paris : Elsevier, 1998.
- [79] **Rosenthal E, Marty P, Ferrero C et al.** Infections à *Penicillium marneffei* chez un patient infecté par le HIV. Press Mèd 2000 : 363-364.
- [80] **Gams W, Christensen M, Onions A.H.S, et al.** Infrageneric taxo of *Aspergillus*, in: Samson R.A. Pitt J.I. *Advances of Penicillium and Aspergillus systematics.* London&New-York, Plenum Publi 1986.
- [81] **Raper K.B, Fennel D.I.** The genus *Aspergillus*. New-York, USA, William&Wilkinson 1965.
- [82] **Castegnaro M, Pfohl-Leszkowicz A.** Les mycotoxines : contaminants omniprésents dans l'alimentation animale et humaine, dans *La sécurité alimentaire du consommateur*. Lavoisier, Tec&Doc 2002.
- [83] **Morin O.** *Aspergillus* et aspergilloses : biologie, Ed. Techniques, Encyl. Mèd. Chir. Paris : Elsevier, 1994 ; 8 :600.
- [84] **Baculard A, Tournier G.** Aspergilloses broncho-pulmonaires et mucoviscidose, Rev. Pneumol. Clin 1995 ; 51 :159-162.
- [85] **Schuster E, Dunn-Coleman N, Frisvad J.C, et al.** On the safety of *Aspergillus Niger*. Applied Microbiology and Biotechnology 2002 : 426-435.
- [86] **Chermette R, Bussieras J.** Parasitologie vétérinaire. Mycologie, Edité par le Service de Parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons – Alfort 1993.

- [87] **Messiaen C.M, Cassini R.** Recherche sur les Fusarioses. IV La systématique des *Fusarium*. Ann. Epiphyties 19 1968 : 387-454.
- [88] **Roquebert M.F.** Taxonomie des moisissures : Méthodes de culture et techniques d'observation, in : *Moisissures des aliments peu hydratés*, Paris : Tec&Doc 1998 : 39-95.
- [89] **Gupta A.K, Baran R, Summerbell R.C.** Fusarium infections of the skin. Curr Opin Infect.Dis 2000: 121-128.
- [90] **Trenholm H.L, Prelusky D.B, Young J.C, Miller J.D.** Reducing Mycotoxins in Animal Feeds, Agriculture Canada, A63 1988.
- [91] **Guarro J, Gene J.** Fusarium infections, Criteria for the identification of the responsible species, *Mycoses*, 35 1992: 109-114.
- [92] **Duran J.A, Malvar A, Pereiro M, Pereiro Jr.M.** *Fusarium moniliforme* keratitis, Acta ophthalmol, Scand. 67 1989: 710-713.
- [93] **Larone D.H.** Medically important fungi. A guide to identification, 2nd edition. New-York, London, Amsterdam: Elsevier Science Publishing 1987: 230.
- [94] **Rotem J.** The genus *Alternaria*: biology, epidemiology, and pathogenicity. APS Press 1994:344.
- [95] **Kinoshita T, Renbutsu Y, Khan I, et al.** Distribution of tenuazonic acid production in the genus *Alternaria* and its phytopathological evaluation. Annals of the Phytopathological Society of Japan 1972: 397-404.
- [96] **Hradil C.M, Hallock I.F, Clardy J, et al.** Phytotoxins of *Alternaria cassiae*. Phytochemistry 1989.

- [97] **Bottalico A, Logrieco A**, Toxigenic *Alternaria* species of economic importance, in: *Sinha K.K, Bhatnagar D. (Eds.) Mycotoxins in agriculture and food safety*. New-York, Marcel Dekker Inc 1998.
- [98] **Lawrie J, Down V.M, Greaves M.P.** Factors Influencing the Efficacy of the Potential Microbial Herbicide *Alternaria alternata* (Fr.) Keissler on *Amaranthus retroflexus*. *Biocontrol Science and Technology* 2000: 81-87.
- [99] **Rehacek Z, Sajdl P.** Ergot Alkaloids. Amsterdam: Elsevier 1990.
- [100] **Alderman S.C.** Aerobiology of *Claviceps purpurea* in Kentucky bluegrass. *Plant Dis* 1993:77.
- [101] **Robbers J.E.** The fermentative production of ergot alkaloids, in : *Alan R.L. Advances Biotechnological Process*. New-York: Liss Inc 1984; 3: 197-239.
- [102] **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.
- [103] **Mitchell D, Parra R, Aldred D, Magan N.** Water and temperature relations of growth and ochratoxin a production by *Aspergillus carbonarius* strains from grapes in Europe and Israel. *J. Appl. Microbiol* 2004 ; 97 :439-445.
- [104] **Botton B, Breton A, Fèvre M, Gauthier S, Guy P, Larpent J.P, Reymond P, Sanglier J.J, Vayssier Y, Veau P.** Moisissures utiles et nuisibles, Importance industrielle, *Ed. Masson*, Paris 1990 : 442.
- [105] Commission Européenne, Troisième forum d'OTA, Rapport final. Brussel Janvier 2004 : 49.
- [106] **Devegowda, G, T.N.K. Murthy.** Mycotoxins: their effects in poultry and some practical solutions. *The Mycotoxin Blue Book*. United Kingdom: Nottingham University Press 2005: 25-56.

- [107] **Bars P,** Les moisissures des denrées alimentaires et leurs conséquences. Conférences prononcées dans le cadre de la réunion de la "Section Midi-Pyrénées" à Toulouse 1987.
- [108] **Langseth W, Rundberget T.** Instrumental methods for determination of nonmacrocylic trichothecenes in cereals, foodstuffs and cultures. *J. Chromatogr. A* 1998 ; 815 :103-121.
- [109] **Khoury L.** Thèse Champignons Mycotoxinogènes et ochratoxine A (OTA) et Aflatoxine B1 (AFB1) dans les vignobles libanais. Institut de polytechnique France (Paris) 3 juillet 2007.
- [110] **Lund F, Frisvad J.C.** *Penicillium verrucosum* in cereals indicates production of ochratoxin A. *Journal of Applied Microbiology* 2003; 95:1117-1123.
- [111] **Kovalsky P.** Climate change and mycotoxin prevalence. *Broadening Horizons* n° 7 2014. [25/01/2018] Disponible sur www.feedipedia.org.
- [112] **Nährer K, Kovalsky P.** Surveying the mycotoxin threat. The where and what of mycotoxin contamination. *BIOMIN Mycotoxin survey 2013. Science and Solutions* 2014; 5:12.
- [113] **Groopman J.D, Croy R.G, Wogan G.M.** In vitro reactions of aflatoxin B1-adducted DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 78. USA 1981.
- [114] **Cabanes F.J, Accensi F, Bragulat M, et al.** What is the source of ochratoxin a in wine *Inter. J. of Food Microbiol* 2002; 79: 213-215.
- [115] **Zinedine A, Idrissi L.** Présence et réglementation des mycotoxines dans les aliments au Maroc : Situation actuelle et perspectives (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdallah. www.technolabo.ma) 2004.

- [116] Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. Rapport final, Maisons-Alfort, AFSSA, Mars 2009. Ressource numérique disponible sur [15/02/2018]: <https://www.anses.fr>.
- [117] CAST. Mycotoxins: risks in plant, animal, and human systems. Ames IOWA. Rep 2003 : 139.
- [118] FAO. Étude FAO Alimentation et Nutrition. Réglementation relative aux mycotoxines dans les produits d'alimentation humaine et animale, à l'échelle mondiale en 2003 :188.
- [119] Mycotoxins. International Society for Mycotoxicology. Consulté le 07/02/2018. Disponible sur : www.mycored.eu.
- [120] **Hadjeba-Medjdoub K.** Risque de multi-contaminations en mycotoxines et moyens de désactivation par les parois de levures et levures enrichies en glutathion ou sélénométhionine. Sous la direction de Pfohl-Leszkowicz A. Thèse de doctorat de l'Université de Toulouse (INP) 2012 :328.
- [121] ATS. Respiratory health hazards in agriculture. AM. J. Resp. Crit. Med 1998; 158:1-76.
- [122] Aflatoxins and their metabolites in the tissues, faeces and urine from lambs feeding on aflatoxine-contaminated, Dietetic Journal Scientific Food Agricultural 1997; 74:253-264.
- [123] Larousse médical. Mycose. Consulté le 09/12/2017. Disponible sur : www.larousse.fr.
- [124] **Chernozemsky I.N, Stoyanov I.S, Petkova-Bocharova T.K, et al.** Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumours in Vratsa district, Bulgaria. International Of Cancer 1977 ; 19 :1-11.

- [125] **Markovic B.** Néphropathie des Balkans et carcinomes à cellules transitionnelles. Journal d'Urologie 1985; 91: 215-220.
- [126] **Radonic M, Radosevic Z.** Clinical feature of Balkan Endemic Nephropathy. Food Chem. Toxicol 1992 ; 30 :189-192.
- [127] **Creppy E.E, Baudrimont I, Betbeder A.M.** Ochratoxines et conséquences en toxicologie. Cryptogamie Mycol 1995 ; 16(3) :195-221.
- [128] **Caulin C.** Recommandations en pratique. 165 stratégies thérapeutiques. Vidal Recos 2012.
- [129] **Cornière A.** Les alcaloïdes de l'ergot : mycotoxines ré-émergentes ? Toxinogénèse et toxicité pour l'Homme et les animaux. Sous la direction de Kolf-Claw M. Thèse de doctorat de l'Université de Toulouse 2014 : 99.
- [130] **Craig Merhoff G, Porter J.M.** Ergot intoxication: Historical Review and Description of Unusual Clinical Manifestations – Ann. Surg 1974; 180.
- [131] **Forgacs J.** Alimentary toxic aleukia (ATA) in man. Adv. Vet. Sci 1962; 7:347-358.
- [132] **Lafont P, Lafarge-Frayssinet C, Lafont J, et al.** Métabolites toxiques de *Fusarium*, agents de l'aleucie toxique alimentaire. Ann. Microbiol. 1977; 128: 215-220.
- [133] **Joffe A.Z.** *Fusarium poae* and *F. sporotrichoides* as principal agents of alimentary toxic aleukia. Marcel Dekker, New-York 1978: 21-86.
- [134] **Lutsky I, More N.** Experimental alimentary toxic aleukia in cats. Lab. Anim. Sci 1981; 31.
- [135] Hôpital Erasme. Cancer primitif du foie ou hépatocarcinome. Oncologie digestive. Consulté le 14/02/2018. Disponible sur :www.oncogastro.onconet.be.

- [136] **Joffe A.Z.** Fusarium species: their biology and toxicology. New-York, John Wiley and Sons 1986.
- [137] **Zhang G, Liu J.** An experimental animal model of Kaschin-Beck disease. Ann Rheum. Dis 1989 ; 48.
- [138] Vulgaris médical. Kwashiorkor. Consulté le 13/02/2018. Disponible sur www.vulgaris_medical.com.
- [139] **Hesseling P.B, Onyalai, Baillière's Clin.** Haematol 1992 ; .5 : 457-473.
- [140] **Rabie C.J, Van Rensburg S.J, Van der Watt J.J, et al.** Onyalai. The possible involvement of amycotoxin produced by *Phoma sorghina* in the aetiology. S. Afr. Med 1975; 49: 1647-1650.
- [141] **Uraguchi K, Yamazaki M.** Toxicology, biochemistry and pathology of mycotoxins, 1978: 6-1.
- [142] **Ueno Y.** Citreoviridin from *Penicillium citreoviride* biourge. In: Purchase. I.F.H. ed. *Mycotoxins chap III*. Elsevier, Amsterdam 1974 : 283-302.
- [143] **Jeunot B.** Les fusariotoxines sur céréales, détection, risque et nouvelle réglementation. Sous la direction de Benizri E. Thèse de doctorat de l'Université Henri Poincaré de Nancy I 2005 :125.
- [144] **Grosjean F, Leuillet M, Berhaut P, et al.** Dossiers mycotoxines. Perspectives Agricoles 2002 : 278.
- [145] **Olsen M, Jonsson N, Magan N, et al.** Prevention of Ochratoxin A in Cereals. OTA PREV. Final Report. Quality of Life and Management of Living Resources 2003.
- [146] **Borde I.** La PCR, *polymerase chain reaction*, ou réaction de polymérisation en chaîne. Consulté le 30/01/2018. Disponible sur : www.snv.jussieu.fr.

- [147] Université de Genève. La PCR. Consulté le 30/01/2018. Disponible sur : www.bioutils.unige.ch.
- [148] **Sherlock J.C.** Key issues in the use of biomarkers for assessing risks from food chemicals, *in: Crews M.H, Hanley A.B. Biomarkers in food chemicals risk assessment. The Royal Society of Chemistry.* London, UK 1995: 1-8.
- [149] **Jemmali M.** Decontamination and detoxification of mycotoxins. *Pure Applied Chem* 1979: 52.
- [150] **Boudra H, Barnouin J, Dragacci S, et al.** Aflatoxin M1 and Ochratoxin A in raw bulk milk from french dairy herds. *J. of Dairy Science* 2007; 90: 3197-3201.
- [151] **Sinha A.K.** The impact of insect pests on a atoxine contaminant of stred wheat and maize *in: Proceedings of the 6th Internationak Working Conference on Stored-product Protection.* UK 1994.
- [152] **Galtier P, Draggaci S.** Danger dans l'assiette. Quae Éditions 2011 :184.
- [153] **Delos M, Regnault C, Joudrier P.** Les mycotoxines dans les récoltes de céréales. Quelle gestion en 2013? Qu'attendre des biotechnologies contre ces fléaux ? Académie d'Agriculture de France 2014.
- [154] **Pageau D, Fillion P.** Fusariose : réduire les risques aux champs ! Journée d'informations sur les mycotoxines. Consulté le 21/01/18. Disponible sur www.symposium-mycotoxines.ca.
- [155] **Raiffaud C.** Les brèves du réseau Alimentation et Technologies Agro-Alimentaires. Décembre 2015.[15/02/2018]Disponible sur: www.genie-alimentaire.fr.
- [156] **Scott P.M.** Effects of food processing on mycotoxins. *J. Food Prot* 1984 ; 47 : 489-499.

- [157] **Guerre P.** Intérêt des traitements des matières premières et de l'usage d'adsorbants lors d'une contamination du bétail par des mycotoxines. *Revue Méd. Vét* 2000 ; 151 :1095-1106.
- [158] **David A.** Aliments fermiers et mycotoxines : évaluation et maîtrise de risque. *Revue bibliographique. Thèse de doctorat de l'université de Nantes* 2001 :183.
- [159] **Bohm J, Grajewski J, Asperger H, et al.** Study on biodegradation of some A- and Btrichothecenes and ochratoxin A by use of probiotic microorganisms. *Mycotoxin Res* 2000: 16.
- [160] **Chu F.S, Fang C.C, Ashoor S.H, et al.** Stability of aflatoxin B1 and ochratoxin A in brewing. *Appl. Microbiol* 1975 ; 29 :313-316.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

تلوث الأغذية بالسُموم الفطرية: طرق الوقاية، السيطرة وإزالة التلوث

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرف

السيدة: مليكة العساوي

المزدادة في: 30 شتنبر 1993 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأفلاتوكسين – فيمونيزين – العفن – السموم الفطرية –
أو كخاطوكسين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية