



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 47

LES MYCOTOXINES ALIMENTAIRES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Zineb RKIBA

Née le 06 Avril 1994 à Casablanca

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Aflatoxine; Aliments; *Aspergillus*; Moisissure; Mycotoxine.

Membres du Jury :

Monsieur Abdelhak BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Monsieur Badreddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Monsieur Mourad BOUCHRIK

Professeur de Parasitologie-Mycologie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا
إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة (32)

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ
الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDA GHRI ALA OUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

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. 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. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 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
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 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. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 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. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 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. SOUALHI Mouna

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

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

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. 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

* Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR 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
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI 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 Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

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 *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 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

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

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

Au Bon Dieu

*Je dédie ce travail à Allah, le Tout Puissant, le très
miséricordieux et son Prophète (SAW – Paix et Salut sur lui),
pour m'avoir guidé dans le bon chemin et m'avoir donné le courage,
la patience et la santé nécessaire pour mener ce travail.
Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements
pour votre clémence et miséricorde.*

A ma très chère mère

Janaheddine Khadija

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.
A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer
mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance
pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que tu as enduré
pour pouvoir nous éduquer et pour nous voir heureux.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour
tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*J'espère réaliser en ce jour un de tes rêves, et être digne,
toute ma vie personnelle et professionnelle,
de ton éducation et de ta confiance.*

*Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie
afin que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir.*

A mon très cher père

Rkiba mohammed

*Votre générosité, votre bonté, votre présence
me marqueront à jamais.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour,
ma gratitude ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur
des sacrifices et des souffrances que tu as enduré
pour satisfaire tous nos désirs et pour nous voir toujours heureux.*

*Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie afin
que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir.*

A la mémoire de ma grand-mère Saadia

Ma très chère tante Nadia

Et mon très cher oncle Abdelmajid

*Pour l'affection et la sympathie que vous avez
toujours manifestée à mon égard.*

*Vous êtes pour moi le symbole de la compréhension
et du dévouement familial.*

Votre bonté et votre générosité étaient sans limites.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour,
mon respect et mon attachement.*

*Que Dieu le tout puissant, vous accorde sa clémence
et sa miséricorde.*

A mes chers grands-parents
Rkiba abdelkader et Islamia fatima

*Depuis ma naissance, vous n'avez épargné aucun effort
pour m'élever et m'entourer d'amour et d'affection.*

*Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien
dans mon long parcours.*

*Je tiens ici, à vous témoigner de mon infinie reconnaissance
pour tous ces sacrifices et instants de bonheur
que vous avez su me prodiguer.*

Que Dieu vous prête santé et longue vie.

A mon grand frère Zakaria
Et à ma petite sœur Nadia

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour
et ma profonde affection fraternelle.*

*Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles
à l'éducation que nous avons reçue de nos parents.*

*Que Dieu vous protège, vous aide à réaliser vos rêves
et vous procure longue vie pleine de bonheur,
de prospérité et de réussite.*

Je serai toujours à vos côtés pour vous soutenir.

A Mes chères tantes

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu
de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Vous m'avez appris le sens du travail,
de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Vos encouragements et vos prières m'ont toujours
soutenu et guidé.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

*Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie,
santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum
de ce que je vous dois.*

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A mes oncles Mohammed

Mustapha, Ali et Aziz.

*Pour l'affection et la sympathie que vous
avez toujours manifestée à mon égard.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon plus
profond amour et respect.*

Puisse Dieu vous prêter longue vie et bonne santé.

A mes cousins et cousines

***Doha, Fatima-Zahra, Fedwa, Firdaous, Imane,
Jihane, Maria, Mehdi, Meriem, Mohammed, Nassime, Nazik,
Nour Elhouda, Reda, Safaa, Safiya, Salma, Soukaina,
Soulaymane, Youness Et Youssef***

Que Dieu vous procure tous santé, longue vie et bonheur.

***A mes très chères amies Fouqadi imane
Et Boumdine fayza***

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié
et des moments agréables que nous avons passés ensemble.
Je vous suis très reconnaissante, et je ne vous remercierai jamais
assez pour votre amabilité, votre générosité, et votre aide précieuse.
Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider
à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

***A tous ceux qui me sont chers
et que j'ai involontairement omis de citer .***



Remerciements

A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur BELMEKKI Abdelkader
Professeur d'Hématologie

*Cher maître, vous nous avez accordé un grand privilège
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

Ce geste généreux m'a placé à l'apogée des honneurs.

Et c'est une gratitude indéniable.

*Puisse Dieu le tout-puissant vous accorder longue vie,
prospérité, bonheur, et vous assister dans la réalisation
de vos projets.*

A notre maître et Directeur de thèse
Monsieur le Professeur LMIMOUNI Badre Eddine
Professeur de Parasitologie
Chef du Service de Parasitologie –Mycologie à l'HMIMV

*Cher maître, votre gentillesse, votre pédagogie,
votre compréhension et votre compétence ont constitué
les facteurs cruciaux de la réussite de ce travail.
Vous étiez toujours accueillant et animé de vivacité,
de bonté, d'altruisme et de générosité. Vous m'avez
toujours reçu avec grand plaisir.*

*Vos conseils salutaires ont éclairé mon chemin et alimenté
efficacement mon étude. Grâce à vos conseils, à votre abnégation,
à votre honnêteté, à votre conscience professionnelle et votre
savoir-faire, j'ai préparé ma thèse à bon escient.
Permettez-moi professeur, de vous formuler ma gratitude indéniable
en vous remerciant infiniment. Puisse Dieu le tout-puissant
vous accorder longue vie, prospérité et bonheur, et vous assister
dans la réalisation de vos projets.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur BOUCHRIK Mourad
Professeur de Parasitologie-Mycologie

Cher maître, vous avez accepté avec plaisir d'être parmi le jury de ma thèse. Je vous en remercie infiniment. Votre gentillesse m'a assigné une grande liesse et m'a donné confiance et le bon sens.

Veuillez accepter, cher maître, mes expressions de gratitude et de remerciements.

Puisse Dieu vous accorder bonheur et prospérité.



Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AF	: Aflatoxine
AFB1	: Aflatoxine B1
AFB2	: Aflatoxine B2
AFG1	: Aflatoxine G1
AFG2	: Aflatoxine G2
AFM1	: Aflatoxine M1
ARN	: Acide ribonucléique
ATA	: Aleucie toxique alimentaire
ATP	: Adénosine triphosphate
Aw	: Activité de l'eau
BEN	: Néphropathie Endémique des Balkans
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
CYP	: Cytochrome P
DAS	: Diacétoxyscirpénol
DL50	: Dose Létale 50
DON	: Déoxynivalénol
ERE	: Estrogen Response Elements
ESR1	: EStrogen Receptor 1
ESR2	: EStrogen Receptor 2
Ex-URSS	: Ex- Union des républiques socialistes soviétiques
FAO	: L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation
FB1	: Fumonisine B1
GPI	: Glycosylphosphatidylinositol
GST	: Glutathion-S-transférase
HBV	: Virus de l'hépatite B
HHC	: Carcinome hépatocellulaire humain

HPLC	: Chromatographie liquide à haute performance
HR	: Humidité relative
IARC	: Agence internationale de recherche sur le cancer
IgE	: Immunoglobuline E
IgM	: Immunoglobuline M
IL-2	: Interleukine 2
IL-5	: Interleukine 5
MDA	: Malondialdéhyde
NIV	: Nivalénol
NK	: Natural Killer
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OTA	: Ochratoxine A
OTB	: Ochratoxine B
OTα	: Ochratoxine α
pH	: Potentiel hydrogène
PM	: Poids moléculaire
Rf	: Rapport frontal
Sa	: Sphinganine
So	: Sphingosine
TCIN	: Néphropathie Tunisienne
TCT	: Trichothécènes
TNFα	: Facteur de nécrose tumorale α
UV	: Ultraviolet
ZEN	: Zéaralénone
α-ZAL	: α -zéaralanol
α-ZEL	: α -zéaralénol



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Moisissures envahissant certaines matières.	5
Figure 2 : Classification des champignons.	8
Figure 3 : Types des thalles filamenteux.	9
Figure 4 : Représentation de la paroi cellulaire fongique.....	10
Figure 5 : Le cycle de vie de <i>Talaromyces</i> , un ascomycète.	14
Figure 6 : Plant de tomates contaminé par <i>Fusarium</i> sp.	27
Figure 7 : Épi de maïs contaminé par <i>Aspergillus flavus</i>	27
Figure 8 : Biosynthèse de quelques mycotoxines dans les aliments (Leyral et vierling, 2001).	30
Figure 9 : Structures de quelques aflatoxines.	36
Figure 10 : Métabolisme de l'aflatoxine B1 dans le foie.	38
Figure 11 : Mécanisme de toxicité de l'AFB1.....	39
Figure 12 : Structure chimique de l'ochratoxine A.....	45
Figure 13 : Voies métaboliques de l'OTA.....	47
Figure 14 : Zéaralénone.	53
Figure 15 : Mécanisme d'action de la zéaralénone.	54
Figure 16 : Structure générale semi développée des trichothécènes.	58
Figure 17 : Structures chimiques des fumonisines.....	62
Figure 18 : La patuline.....	65
Figure 19 : Répartition des échantillons dans des pots stériles numérotés.....	71
Figure 20 : Préparation du milieu de culture gélose Agar à l'extrait de Malt.	72
Figure 21 : Préparation et répartition du milieu au Malt dans des boîtes de Pétri.	72
Figure 22 : Incubation des échantillons à 25°C.	73
Figure 23 : Cumin et piment rouge sur Malt.....	73
Figure 24 : Test de Scotch au bleu coton.....	74
Figure 25 : Test de Scotch sur B.P contenant du cumin.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 26 : Examen direct au bleu coton.....	Erreur ! Signet non défini.

Figure 27 : Appareillage de LC-MSMS.	76
Figure 28 : Pourcentage des échantillons positifs en fonction des denrées alimentaires.	79
Figure 29: Moisissures présentes dans les différents échantillons après 7 jours d'incubation.	80
Figure 30 : Moisissures présentes dans les différents échantillons après 14 jours d'incubation.	80
Figure 31: Chromatogramme de l'analyse d'aflatoxine.	83
Figure 32 : Chromatogramme de l'analyse de l'ochratoxine A.	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Aperçu du degré de résistance des spores fongiques.	13
Tableau II : Principales moisissures retrouvées en milieu intérieur selon le substratum de croissance.....	16
Tableau III : Minimum d'humidité relative requis pour la germination des spores, la croissance des moisissures et la sporulation de quelques moisissures.	18
Tableau IV : Classification des microorganismes en fonction de leurs températures cardinales (Dix et Webster, 1995).....	19
Tableau V : Mycètes producteurs d'antibiotiques (Larpent and Larpent–Gouraud, 1996). ...	21
Tableau VI : Classement des mycotoxines selon CIRC*.....	25
Tableau VII : Exemple des mycotoxines produites par certaines moisissures	28
Tableau VIII : Principales effets toxiques des mycotoxines.....	33
Tableau IX : Propriétés physico-chimiques des aflatoxines	36
Tableau X : Différents effets de l'OTA sur le tube proximal et le tube collecteur (Gekle et al., 1998).....	48
Tableau XI : Principaux trichothécènes.	59
Tableau XII : Mycotoxines et moisissures productrices associées ayant des impacts ponctuels sur la santé humaine et la santé animale.	67
Tableau XIII : Moisissures isolées en pourcentage.....	81
Tableau XIV : Différentes espèces fongiques présentes dans les 22 échantillons traités.....	82
Tableau XV : Détection de la présence des mycotoxines dans les 22 échantillons traités.	85
Tableau XVII : Moisissures et mycotoxines détectées dans les différents échantillons.	91



Table des matières

Introduction.....	1
Première Partie : Etude Bibliographique.....	Erreur ! Signet non défini.
CHAPITRE I : MOISSURES ET MYCOTOXINES ALIMENTAIRES.....	5
I. Généralités sur les moisissures.....	5
1. Définition.....	5
2. Classification.....	6
3. Morphologie et mode de reproduction	9
3.1 Morphologie.....	9
3.2 Cycle de développement des moisissures.....	11
4. Conditions de développement des moisissures.....	15
4.1 Les éléments nutritifs.....	15
4.2 Activité de l'eau (aw).....	17
4.3 La température (T°).....	18
4.4 Autres facteurs.....	19
5. Intérêt et problèmes liés aux moisissures.....	20
II. Généralité sur les mycotoxines.....	22
1. Définition.....	22
2. Découverte des mycotoxines.....	23
3. Classification des mycotoxines.....	24
4. La mycotoxinogénèse.....	26
4.1 Espèces fongiques productrices de mycotoxines.....	26
4.2 Conditions de production des mycotoxines.....	29
5. Les mycotoxicoses	31
CHAPITRE 2 : PRINCIPALES MYCOTOXINES A L'ORIGINE D'INTOXICATIONS	
ALIMENTAIRES.....	34
1. Les aflatoxines.....	34
1.1. Généralité.....	34
1.2. Structure et propriétés physico-chimiques de l'aflatoxine.....	35
1.3. Toxicocinétique.....	37
1.4. Mécanisme d'action.....	39

1.5.	Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.....	40
1.5.1.	Toxicité aiguë.....	40
1.5.2.	Toxicité chronique.....	41
1.5.3.	Génotoxicité.....	41
1.5.4.	Hépatotoxicité et pouvoir cancérogène.	42
1.5.5.	Immunotoxicité.	43
1.5.6.	Autres effets.	43
2.	L'ochratoxine A.	44
2.1	Généralité.	44
2.2	Structure et propriétés physico-chimiques de l'OTA.	45
2.3	Métabolisme de l'OTA.	46
2.4	Mécanisme d'action de l'OTA.	47
2.5	Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.....	48
2.5.1	Toxicité aiguë.....	49
2.5.2	Toxicité chronique.....	49
2.5.3	Néphrotoxicité.....	49
2.5.4	Cancérogénicité.....	50
2.5.5	Immunotoxicité.	51
2.5.6	Embryotoxicité et tératogénicité.	51
3.	La zéaralénone.	52
3.1	Généralité.	52
3.2	Structure et propriétés physico-chimiques de la zéaralénone.	52
3.3	Devenir et mécanisme d'action.	53
3.4	Propriétés toxicologiques.	55
3.4.1	Toxicité aiguë.....	55
3.4.2	Toxicité chronique.	55
3.4.3	Génotoxicité.....	55
3.4.4	Cancérogénicité.....	55
3.4.5	Immunotoxicité.	56
3.4.6	Effets sur les fonctions de reproduction.	56
4.	Les trichothécènes.	57

4.1.	Généralité.	57
4.2.	Structure et propriétés physiques et chimiques.	57
4.3.	Métabolisme des trichothécènes.	59
4.4.	Mécanisme d'action.	60
4.5.	Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.....	60
5.	Les fumonisines.	62
5.1	Généralité.	62
5.2	Structure et propriétés physico-chimiques.	62
5.3	Mécanisme d'action.	63
5.4	Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.....	63
6.	La patuline.	64
6.1	Généralité.	64
6.2	Structure et propriétés physiques et chimiques.	65
6.3	Mécanisme d'action et propriétés toxicologiques.	65
7.	Autres mycotoxines.	66
Deuxième partie : Etude de la contamination fongique des denrées alimentaires et extraction de mycotoxines.		68
INTRODUCTION		69
I.	MATERIEL ET METHODES.....	70
A.	Contamination fongique des denrées alimentaires.	70
I.	Matériel.....	70
I.1	Echantillon à analyser.	70
I.2	Matériel.	70
II.	Méthodes.....	71
II.1	Réception et étiquetage des échantillons.	71
II.2	Culture, isolement et identification.....	71
B.	Extraction des cultures des mycotoxines	75
I.	Matériel et réactifs.....	75
I.1	Matériel.	75
I.2	Réactifs.....	76
II.	RESULTATS.....	79

1. Contamination fongique	80
1.1 Résultats de l'étude mycologique de tous les échantillons.....	81
2. Extraction des éventuelles cultures des mycotoxines.....	83
III. DISCUSSION.....	86
1. Discussion des résultats de l'étude mycologique.....	86
2. Discussion de l'extraction des mycotoxines.....	90
Conclusion générale.....	93
Annexe	95
Résumés.....	101
Références Bibliographiques.....	105



Introduction

Bien que les moisissures présentent des intérêts dans le secteur industriel et médical, certaines d'entre elles posent un réel problème de santé publique, en plus des impacts économiques qui peuvent entraîner chaque année. Par ailleurs, la compréhension de la physiologie des moisissures, leurs conditions de développement, et leurs rôles dans l'environnement sont essentiels pour être en mesure de lutter contre les risques qu'elles peuvent induire [1].

Les champignons toxinogènes sont responsables d'un grand risque sur la santé de l'homme et de l'animal par la sécrétion de matières hautement toxiques, appelées mycotoxines, durant leur pullulation dans les aliments d'origine végétale ou animale, qui suite à leur contact peuvent donner des intoxications aiguës ou chroniques.

Ces substances qu'on regroupe sous le nom des mycotoxines sont répandues dans tout un ensemble de produits alimentaires. Plus de 400 mycotoxines sont actuellement identifiées à l'échelle internationale, elles sont produites par quelque 200 variétés de champignons toxinogènes. Les plus inquiétantes sont : les aflatoxines, les ochratoxines, les trichothécènes, la zéaralénone, les fumonisines, la patuline, les alcaloïdes de l'ergot et la citrinine.

L'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) estime qu'environ un quart de la production mondiale est contaminé, représentant ainsi une perte économique de 5 à 10 %.

Le Maroc est un pays qui est bordé par l'océan Atlantique et la mer Méditerranéenne, bien connu par une atmosphère humide et un climat chaud soutenant le développement des moisissures dans les zones côtières abritant environ 70 % de la population totale [2].

Dès 1945 à l'Institut National d'Hygiène du Maroc, Ninard et Hintermann ont signalé une intoxication de porcs par une alimentation moisie. En effet, des travaux scientifiques faits mentionnent que des denrées alimentaires marocaines sont souillées par des champignons toxinogènes [3]. Toutefois, la contamination des denrées par les moisissures toxinogènes n'induit pas nécessairement une menace pour le consommateur, de même leurs absences ne révèlent pas forcément l'innocuité de l'alimentation.

Ce travail a pour objectif d'étudier et de décrire les mycotoxines alimentaires présentant des effets délétères sur la santé humaine. La première partie sera consacrée aux champignons

filamenteux en général, aux conditions d'apparition des mycotoxines dans l'environnement, on présentera également un aperçu général des principales mycotoxines (les aflatoxines, l'ochratoxine A, la zéaralénone, la fumonisine B1, les trichotécènes, la patuline) à l'origine d'intoxications alimentaires, leurs structures chimiques et leurs propriétés toxicologiques. Quant à la deuxième partie, on s'intéressera à une étude réalisée au Service de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, sur la contamination fongique de 22 échantillons alimentaires prélevés dans différents points de vente de la ville de Rabat au Maroc. Ensuite, une recherche des mycotoxines associés à ces moisissures toxinogènes dans ces produits.

Première Partie :
Etude Bibliographique

CHAPITRE I : MOISSISSURES ET MYCOTOXINES

ALIMENTAIRES.

I. Généralités sur les moisissures.

1. Définition.

Le terme de moisissure est utilisé habituellement pour décrire les tâches poudreuses ou duveteuses que l'on peut voir sur les fruits, le pain, le fromage, les livres, les cartons ou dans certains endroits humides de la maison (figure 1).

Cosmopolites, elles sont présentes dans tout l'environnement : dans l'eau, le sol, l'air et sur les plantes. Elles jouent un rôle important dans la décomposition des matières organiques.



Figure 1: Moisissures envahissant certaines matières.

Scientifiquement les moisissures, communément appelées champignons filamenteux, forment le groupe des hyphomycètes et regroupent des milliers d'espèces qui sont caractérisées par un ensemble de filaments minces et enchevêtrés [4]. Ces micromycètes sont hétérotrophes, appartiennent au royaume des organismes eucaryotes, sporogènes, non-chlorophylliens et immobiles. En plus d'être saprophytes, en proliférant au détriment de la matière organique inerte telles les feuilles mortes, débris végétaux ou animaux et excréments, les moisissures peuvent devenir "opportunistes", en parasitant l'organisme hôte, qu'il s'agisse de végétaux ou d'animaux (y compris les hommes). Alors que certaines peuvent vivre en symbiose avec des végétaux ou des animaux [5].

La croissance des moisissures sur des hôtes animaux produit les maladies collectivement appelées mycoses, tandis que le régime alimentaire, respiratoire, dermique et d'autres expositions aux métabolites fongiques toxiques produit les maladies collectivement appelées mycotoxicoses [6].

2. Classification.

Les moisissures appartiennent au 5^{ème} règne, celui des champignons ou mycètes. Il comprend les champignons macroscopiques (macromycètes) et les champignons microscopiques (micromycètes tels que les moisissures et les levures).

Historiquement, la classification des champignons était basée sur les caractères morphologiques, caractérisant cinq ordres. D'après les mécanismes de reproduction sexuée quatre de ces ordres ont été définis : les Zygomycètes, les Chytridiomycètes, les Ascomycètes et les Basidiomycètes. Cependant, certaines moisissures, dont le mode de multiplication sexuée n'avait pas été observé, étaient classées dans l'ordre des Deutéromycètes ou champignons imparfaits [7].

Récemment, des études phylogéniques, reposées sur l'analyse de plusieurs gènes ont permis de réaliser une nouvelle classification du règne des Eumycota [8].

David S. Hibbett (2018) décrit quatre groupes de ce règne : *Fungi*, *Dikarya*, *Ascomycota* et *Basidiomycota*, se basant sur la phylogénie. Le groupe *Fungi* se compose de *Rozella*, *Microsporidia*, *Aphelida*, *Chytridiomycota*, *Neocallimastigomycota*, *Blastocladiomycota*, *Mucoromycota*, *Zoopagomycota*, *Ascomycota* et *Basidiomycota*. Quant à *Dikarya* englobe : *Ascomycota* et *Basidiomycota*, y compris *Entorrhizomycètes*. Le terme *Dikarya* désigne les champignons caractérisés par la présence, à une étape de leur cycle de vie, de deux noyaux au niveau d'une cellule. Le groupe *Ascomycota* comprend : *Taphrinomycotina*, *Saccharomycotina* et *Pezizomycotina*. Et *Basidiomycota* regroupe : *Pucciniomycotina*, *Ustilaginomycotina*, *Agaricomycotina*. Les *Entorrhizomycètes* peuvent également se trouver dans *Basidiomycota* (figure 2) [9].

Les champignons filamenteux, appartenant anciennement aux *Deutéromycètes*, qu'ils soient contaminants de cultures ou de véritables agents pathogènes, ont été classés dans les *Ascomycota* à l'aide d'outils moléculaires. Ce phylum regroupe plus de 65 000 espèces, soit 65 % de la diversité fongique décrite [8].

La nomenclature des différents taxons présente un suffixe permettant de caractériser chaque catégorie taxonomique dans la hiérarchie. Selon Lefier (2006), les noms pour les divisions se terminent par : **mycota**, pour les sous-divisions : **mycotina**, pour les classes : **mycètes**. Le suffixe **–ale** est employé pour nommer les ordres, le suffixe **–aceae** pour les familles et le suffixe **–adeae** pour les sous-familles.

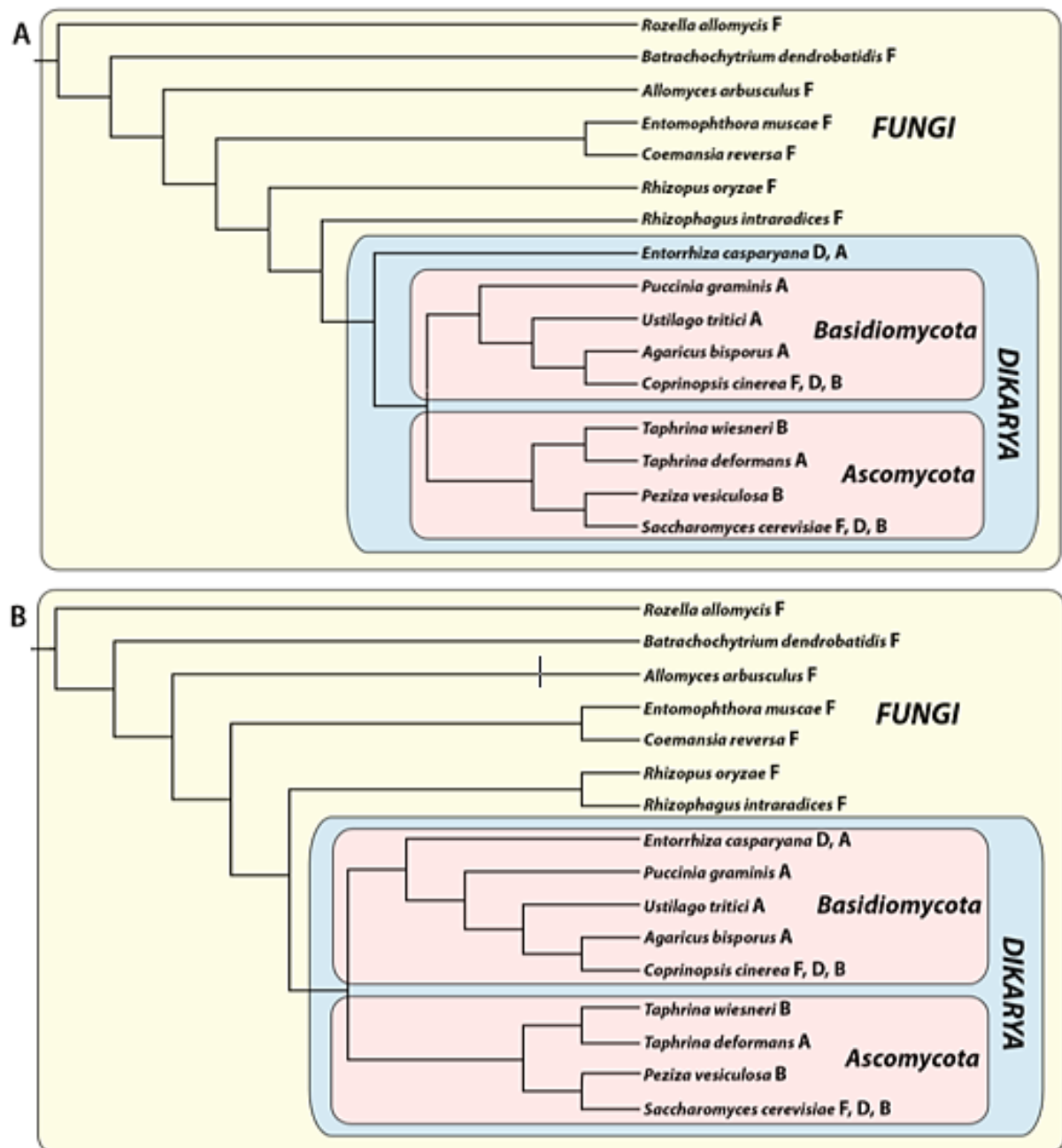


Fig. 1. Phylogenetic taxon definitions and specifiers for *Fungi*, *Dikarya*, *Ascomycota* and *Basidiomycota*. Capital letters following species names indicate the clade(s) for which they serve as specifiers (F for *Fungi*, and so on). There are two species of *Taphrina* in the tree: *T. wiesneri*, which was included in the reference phylogeny for *Basidiomycota*, and *T. neoformans*, which was used in the reference phylogeny for *Ascomycota*. **A.** Topology based on James et al. (2006: fig. 1) and Bauer et al. (2015: fig. 2). **B.** Topology based on Spatafora et al. (2016: fig. 1) and the alternative topology of Bauer et al. (2015), which was described but not illustrated.

Figure 2 : Classification des champignons [9].

3. Morphologie et mode de reproduction

3.1 Morphologie.

Les champignons filamenteux appartiennent aux thallophytes, c'est-à-dire qui ne possèdent pas de vrai tissu différencié. Ils possèdent un thalle pluricellulaire filamenteux formé par un mycélium et d'organes de fructification.

Les filaments cylindriques qui constituent la structure du corps des micromycètes, sont appelés hyphes. L'ensemble des hyphes s'associent pour former le mycélium. Ces hyphes sont diffus, tubulaires et fins avec un diamètre compris entre 2 et 15 μm et sont plus ou moins ramifiés. Chez certaines moisissures, le thalle est cloisonné ou "septé", dans ce cas, les cloisons (ou septa) possèdent des perforations qui assurent la communication entre les cellules, alors que chez d'autres, les filaments ne disposent pas de cloisons, et ont l'aspect de longues cellules continues multi nucléées ; le thalle est alors dit coenocytique ou « siphonné » (figure 3) [10, 11].

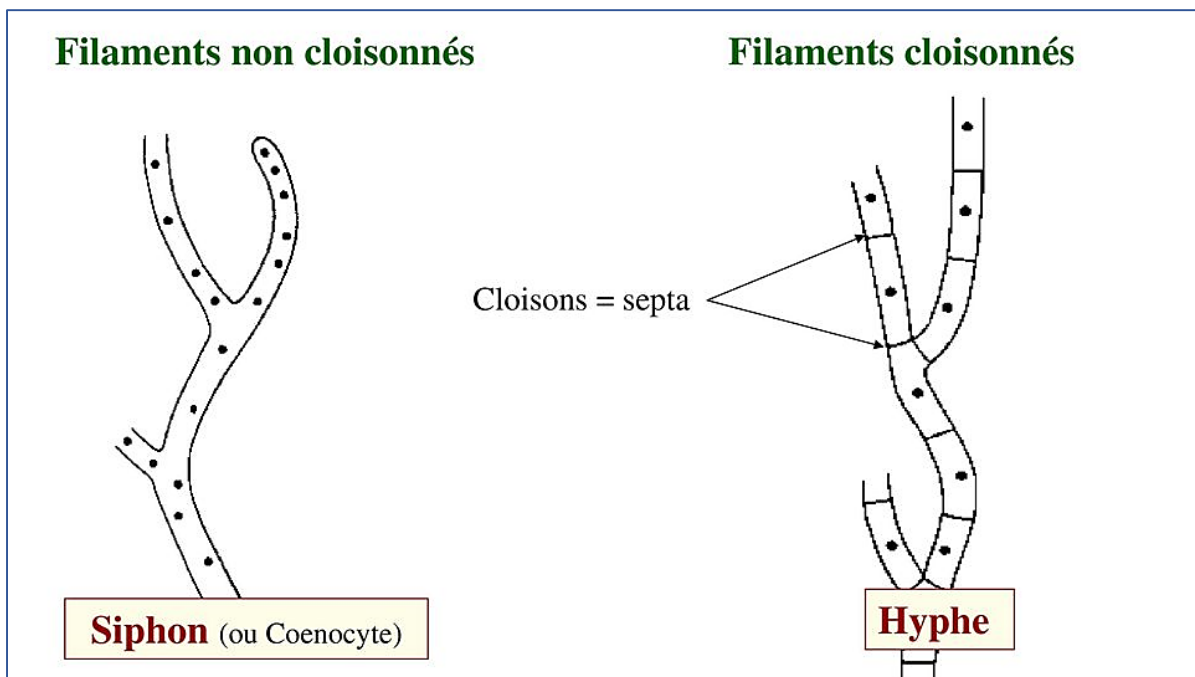


Figure 3 : Types des thalles filamenteux [12].

La paroi cellulaire fongique est une structure dynamique qui protège la cellule contre les changements de pression osmotique et maintient la forme de la cellule face au stress environnemental, tout en permettant à la cellule fongique d'interagir avec son environnement. Parallèlement, la paroi cellulaire doit conserver une plasticité suffisante pour permettre la croissance cellulaire, la division cellulaire et la formation d'une myriade de types de cellules pendant le cycle de vie du champignon [13].

Ces champignons filamenteux possèdent une paroi cellulaire formée par plusieurs couches disposées les unes sur les autres. Elle mesure de 150 à 230 nm et est composée de 10 % à 20 % de protéines, et 80 % de polysaccharides [14].

Les composants de la paroi cellulaire fongique sont la chitine (liaison de β 1-4 d'acétyl-glucosamine), les glucanes (liaison β 1-3 et β 1-6 de glucose) ou les mannanes, la cellulose (polycondensat linéaire de β -D-1-4- glucose), parfois de la mélanine (champignons noirs) et les glycoprotéines [14, 15]. L'ergostérol constitue le majeur stérol de leur membrane [16].

La chitine est un composé principal et spécifique de la paroi des champignons, et joue un rôle dans la rigidité de la paroi cellulaire, la majeure partie de la chitine est située près de la membrane plasmique. Le bêta-1,3-glucane s'étend à travers la paroi cellulaire. De nombreuses glycoprotéines ont des ancres en glycosyl-phosphatidylinositol (GPI), qui les fixent à la membrane plasmique (figure 4) [13].

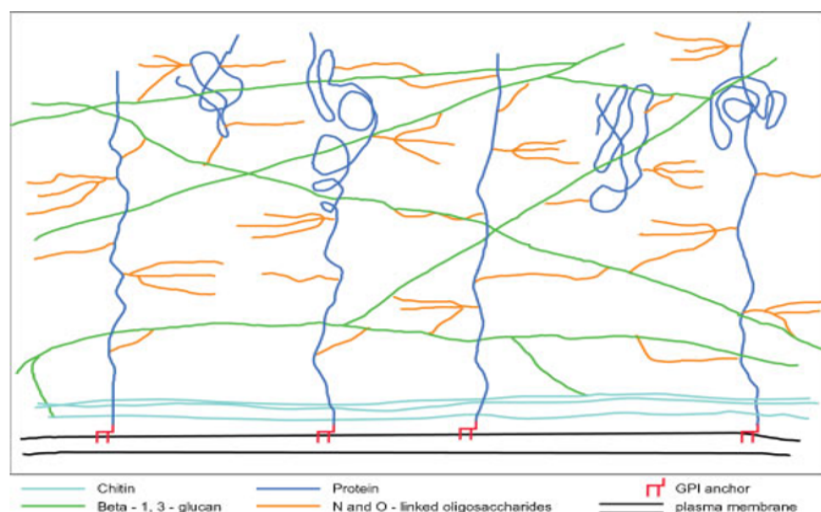


Figure 4 : Représentation de la paroi cellulaire fongique [13].

La cellule fongique est composée par le noyau (certaines structures en ont un, d'autres ont deux ou plus), les mitochondries, le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les ribosomes, les vacuoles de réserves (contenant du glycogène), le cytosquelette (filaments d'actine et de tubuline), la membrane cytoplasmique (plasmalemma) [17].

Un mycélium peut donner naissance à plusieurs milliers, voire plusieurs millions de spores dont l'ensemble appelé sporée (sac de spores) se présente souvent sous un aspect poudreux et coloré (blanc, noir, vert, etc.). Petite et légère, une spore peut varier de 2 à 200 μm , mais la majorité varie entre 2 et 20 μm , ainsi se déplaçant aisément dans l'air, l'eau ou par le biais d'autres produits [18]. C'est un élément issu de la reproduction sexuée (anamorphe) ou asexué (téléomorphe), invisible à l'œil nu, c'est une forme de résistance, une structure de survie assurant la dissémination de l'espèce [7]. Elle peut donc survivre dans des conditions défavorables extrêmes (chaleur, sécheresse), assurant une longue survie aux moisissures.

3.2 Cycle de développement des moisissures.

Le réservoir naturel des moisissures se localise à l'extérieur, sur les végétaux, les matières organiques en décomposition, à la surface d'eau stagnante aussi bien que dans le sol ou à sa surface [19].

En milieu intérieur, tout comme en milieu extérieur, le cycle de vie des moisissures débute lorsqu'une spore se dépose sur une surface lui offrant les conditions nécessaires à sa croissance. En effet, la germination d'une spore se déclenchera par la présence d'eau combinée ou pas avec certains facteurs très spécifiques comme l'intensité lumineuse, certaines températures ou types d'éléments nutritifs de manière à donner naissance à un premier filament non différencié (hyphe), qui lorsque les conditions environnementales sont propices, se développe à partir des extrémités pour former une masse filamenteuse (mycélium), visible à l'œil nu. Ensuite, en présence de conditions favorables à la sporulation, le mycélium donnera naissance à des structures plus spécialisées, qui produiront des spores [6, 19, 20].

Chaque partie de l'hyphe est capable de croître, et lorsqu'un fragment se détache, il peut s'allonger pour former un nouvel hyphe. La partie de l'hyphe qui reçoit les nutriments s'appelle l'hyphe végétatif ; la partie concernée par la reproduction est l'hyphe reproducteur ou aérien, ainsi nommée parce qu'elle dépasse la surface du support sur laquelle le champignon s'est développé. Les hyphes aériens portent souvent des spores reproductrices [20].

Les spores fongiques se forment à partir d'hyphes aériens de différentes manières, selon les espèces. Elles peuvent être asexuées ou sexuées, avec une production de spores sexuées moins fréquentes que les spores asexuées. Généralement, les champignons sont identifiés par le type de spores [20].

Les **spores asexuées** sont produites par un champignon individuel par mitose et division cellulaire ultérieure ; il n'y a pas de fusion des noyaux de cellules. Lorsque ces spores germent, elles deviennent des organismes génétiquement identiques au parent. Les **spores sexuées** résultent de la fusion de noyaux de deux souches opposées de la même espèce de champignons. Une spore sexuée fongique résulte de la reproduction sexuée, qui comprend trois phases [20] :

1. Plasmogamie : un noyau haploïde d'une cellule donneuse (+) pénètre dans le cytoplasme d'une cellule receveuse (-).
2. Caryogamie : les noyaux (+) et (-) fusionnent pour former un noyau diploïde zygote.
3. Méiose : le noyau diploïde donne naissance à des noyaux haploïdes (spores sexuées), dont certains peuvent être des recombinants génétiques [20].

Le bon déroulement de la prolifération d'une moisissure dépendra en grande partie de l'efficacité de la dissémination de ses spores aéroportées, en plus de la vitesse de croissance et de la quantité de spores élaborées. Par ailleurs, quelques espèces peuvent projeter leurs spores sur une distance remarquable [19].

Le mode de transfert et de dispersion des spores diffère selon les espèces. Les xérospores sont légères et facilement détachables. À l'inverse des gloéiospores, elles sont difficilement transportables par l'air puisqu'elles restent collées entre elles par un mucus et forment des amas lourds [4].

Tableau I : Aperçu du degré de résistance des spores fongiques [19].

CONDITION ENVIRONNEMENTALE	SEUIL DE RÉSISTANCE	DURÉE DE LA VIABILITÉ	EXEMPLES D'ESPÈCES CONCERNÉES
CHALEUR TRES ELEVEE	90°C (feux de forêt)	Quelques mois	Ascospores de <i>Byssoschlamys fulva</i> ; <i>Neurospora sp</i>
FROID INTENSE	Congélation	Un hiver	Plusieurs espèces d'Amérique du Nord
SECHERESSE DE L'AIR AMBIANT	± 0% d'humidité relative	Semaines à années	La majorité des genres de l'environnement intérieur : <i>Eurotium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>
PRESENCE D'HUMIDITE DANS LE MILIEU SUR LEQUEL SE DEPOSENT LES SPORES	De 0 à 50 % d'humidité	Jusqu'à des années	<i>Eurotium sp</i>
	Plus de 50 % d'humidité	À ces taux, les spores devraient germer ; dans le cas contraire, elles pourrissent.	Toutes les espèces

Sources : Carlile et al. 2001 ; Kendrick, 1999 ; Block, 1991 ; Regnault, 1990.

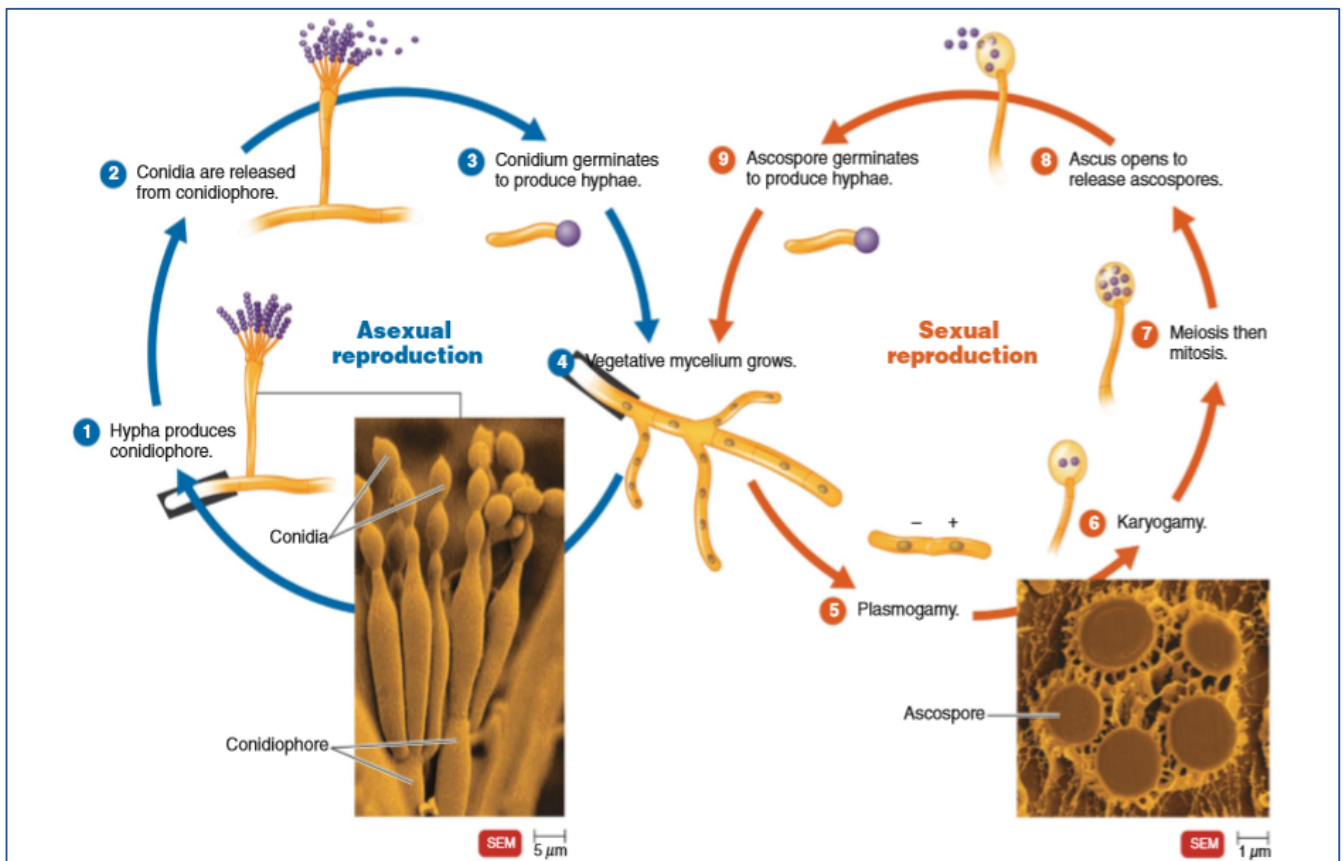


Figure 5 : Le cycle de vie de *Talaromyces*, un ascomycète [20].

4. Conditions de développement des moisissures.

Le réservoir naturel des moisissures se situe à l'extérieur et varie (en concentration et diversité) dans les régions tempérées, principalement selon la saison et la présence de matières organiques dans l'environnement [18, 21].

Les champignons sont généralement adaptés à des environnements hostiles aux bactéries. De plus, la compétition inter-espèces procurera un avantage aux moisissures les mieux adaptées, référant à la notion de niches écologiques particulières pour la croissance optimale de chaque type de moisissures. Même si toute matière organique peut constituer un fond nourrissant approprié pour les moisissures, il faut que certaines conditions d'humidité et de température soient remplies, et celles-ci peuvent varier d'une espèce à l'autre, chacune d'entre elles ayant un degré différent d'adaptation à son environnement. [19, 20].

4.1 Les éléments nutritifs.

Les exigences nutritionnelles des moisissures diffèrent d'une espèce à l'autre. Les nutriments les plus importants sont l'azote et le carbone qui sont utilisés sous forme de composés organiques, et de quelques minéraux (potassium, phosphore, magnésium, calcium...) [22].

Les moisissures sont des chimiohétérotrophes qui absorbent, à travers leurs parois, les nutriments plutôt que de les ingérer. Cependant, les molécules complexes telles que les protéines, l'amidon ou la cellulose requièrent une digestion préalable par la production d'acides ou d'enzymes par les moisissures, assurant ainsi la dégradation du substrat. Contrairement aux acides aminés qui pénètrent dans la cellule sans transformation. D'ailleurs, les quantités nécessaires à la croissance des moisissures sont extrêmement faibles [20, 23].

Elles ont également la capacité de souvent métaboliser des glucides complexes, tels que la lignine (un composant du bois). En revanche, de nombreux champignons peuvent assurer tous leurs besoins nutritionnels à partir de matériaux très simples et construire petit à petit toutes les molécules très complexes dont ils ont besoin [20, 21].

Le tableau II présente des exemples de moisissures pouvant être retrouvées en milieu intérieur selon le substrat sur lequel elles sont susceptibles de croître.

Tableau II : Principales moisissures retrouvées en milieu intérieur selon le substratum de croissance [19, 24-26].

SUBSTRAT	MOISSISSURES RETROUVÉES
Aliments	<i>Aspergillus</i> sp <i>Eurotium</i> sp <i>Penicillium</i> sp <i>Rhizopus</i> sp <i>Xeromyces</i> sp Certaines levures
Grains, céréales et fourrage	<i>Aspergillus</i> sp <i>Eurotium</i> sp <i>Calviceps purpurea</i> (ergot du seigle ^a) <i>Fusarium</i> sp <i>Stachybotrys</i> sp
Produits faits de cellulose tel le papier, le carton et le bois	<i>Alternaria</i> sp <i>Chaetomium</i> sp <i>Cladosporium</i> sp <i>Epicoccum</i> sp <i>Stachybotrys</i> sp
Bois (bois d'œuvre, souches, arbres, etc.)	<i>Armillaria mellea</i> ^b <i>Ceratocystis</i> sp ^b <i>Chaetomium</i> sp <i>Phialophora</i> sp <i>Serpula lacrymans</i> ^b
Matériaux de construction et autres produits : • murs peints • papier peint • placoplâtre • cuir • calfeutrage synthétique^c	<i>Aspergillus</i> sp <i>Aureobasidium</i> sp <i>Cladosporium</i> sp <i>Exophiala</i> sp <i>Penicillium</i> sp <i>Phoma</i> sp <i>Stachybotrys</i> sp <i>Scopulariopsis</i> sp <i>Trichoderma</i> sp
Végétaux en décomposition (à l'intérieur comme à l'extérieur)	<i>Alternaria</i> sp <i>Cladosporium</i> sp <i>Epicoccum</i> sp

^a Ce champignon n'est jamais rencontré en surface des matériaux de construction mais est associé à des problèmes de santé humaine très sévères.

^b Il s'agit de champignons macroscopiques qui font partie des espèces occasionnant la pourriture du bois.

^c Le calfeutrage synthétique souillé par de la matière organique dans des conditions d'humidité très élevée peut constituer un substratum pour la croissance des moisissures.

4.2 Activité de l'eau (aw).

Comme tous les organismes, les moisissures ont besoin d'eau comme solvant, où les substrats et les enzymes sont tous en solution ou en suspension colloïdale. L'humidité relative (HR) est l'une des conditions nécessaires pour la germination des spores, la croissance et la sporulation des moisissures. Elle est évaluée par la formule $HR = (Aw) * 100$. Aw représente l'activité de l'eau, c'est-à-dire la teneur du substrat en eau libre (disponible) sur sa surface. La plupart des moisissures se développent pour une activité d'eau comprise entre 0,85 et 0,99 (tableau III).

Le mouvement de l'eau, au travers les parois semi-perméables des cellules et des hyphes, se fait par osmose. Certaines moisissures requièrent un taux d'humidité très élevé pour croître tandis que d'autres préfèrent des taux beaucoup moins élevés [19]. En revanche, aucun micro-organisme, quelle que soit la nature de l'aliment, ne peut croître lorsque l'activité de l'eau est inférieure à 0,65 [27].

Les moisissures sont classées en trois catégories selon leurs exigences en eau :

- Les espèces **xérophiles**, nécessitant une activité d'eau inférieure à 0,8.
- Les espèces **mésophiles**, nécessitant une activité d'eau comprise entre 0,8 et 0,9.
- Les espèces **hygrophiles**, nécessitant une activité d'eau supérieure à 0,9 [28].

Tableau III : Minimum d'humidité relative requis pour la germination des spores, la croissance des moisissures et la sporulation de quelques moisissures [29].

Espèce	HR %		
	Germination	Croissance	Sporulation
<i>Aspergillus echinulatus</i>	71	62	--
<i>A. chevalieri</i>	65-73	65	--
<i>A. candidus</i>	72-75	72-75	80
<i>A. versicolor</i>	76-78	75	--
<i>A. repens</i>	71-80	--	--
<i>A. flavus</i>	80	80	85
<i>Penicillium expansum</i> .	82-86	82	85
<i>Aspergillus niger</i>	80	88-89	92-95
<i>Mucor racemosus</i>	88	92	95
<i>Rhizopus nigricans</i>	90-92	92-94	96
<i>Alternaria tenuis</i>	94	--	--
<i>Cladosporium herbarum</i>	94	--	--

4.3 La température (T°).

C'est un facteur fondamental pour la croissance mycélienne. Elle est intimement liée à l'activité de l'eau. La tolérance et les exigences thermiques pour le développement des moisissures diffèrent d'une souche à l'autre (tableau IV).

Par conséquent, la croissance des moisissures est caractérisée par trois températures (températures cardinales) :

- Une température minimale au-dessous de laquelle la croissance est nulle.
- Une température optimale pour laquelle la croissance est la plus rapide.
- Une température maximale au-dessus de laquelle la croissance n'est plus possible.

Les moisissures les plus courantes se développent à une température comprise entre 15 °C et 30 °C (optima à 20-25 °C). Par exemple, les *Aspergillus* se développent préférentiellement sous des climats chauds et humides, tropicaux et subtropicaux à des températures avoisinant les 30 °C. Alors que certaines espèces peuvent être très résistantes au froid, c'est le cas du mycélium de *Cladosporium herbarum* qui croît à -6 °C sur la viande réfrigérée. Les *Penicillium* peuvent également croître à des températures inférieures à 10 °C. Par ailleurs, 30 espèces fongiques ont été répertoriées par Tansey et Brock (1978) qui se développe à des températures modérément élevées (60 °C à 62 °C). Bien que la majorité des moisissures sont mésophiles [30, 31].

Tableau IV : Classification des microorganismes en fonction de leurs températures cardinales (Dix et Webster, 1995) [10].

MICROORGANISMES	TEMPERATURES CARDINALES (°C)		
	Minimale	Optimale	Maximale
Psychrophiles	0	15	20
Psychrotolérants	0	25-30	35
Mésophiles	5	25-30	35
Thermotolérants	5	25-30	50
Thermophiles	20	45	> 50

4.4 Autres facteurs.

- **pH** : la plupart des moisissures se développent mieux dans un environnement dont le pH est acide (environ pH : 5), et peuvent tolérer des valeurs de pH très basses [20].
- **Aération** : presque toutes les moisissures sont aérobies. Elles ont besoin d'oxygène pour une croissance normale. Toutefois, leur développement est peu affecté par des teneurs qui sont 10 fois plus faibles (2,1 %) que celles de l'atmosphère. En conséquence, certaines espèces de moisissures pourront se développer sur les denrées alimentaires conservées dans une atmosphère pauvre en oxygène [32].

- **Lumière** : la lumière peut avoir un effet stimulant sur la maturation des conidies et la germination des spores. Les moisissures sont, généralement, indifférentes à l'action de la lumière [33].

En général, la composition chimique des différentes denrées alimentaires, leur pH (normal entre 4 et 8) et leur teneur en oxygène représentent des conditions suffisantes pour le développement de la majorité des champignons contaminants [30].

5. Intérêt et problèmes liés aux moisissures.

La présence des moisissures dans la nature, le sol, et sur d'autres produits tels que les fruits ou les végétaux en décomposition est bénéfique pour l'environnement, étant donné que ces moisissures jouent un rôle essentiel dans la décomposition des matériaux morts [21].

En ce qui concerne l'environnement humain, les champignons filamenteux sont impliqués dans divers domaines de manière bénéfique, comme dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique, et aussi le secteur médical. Toutefois, certains d'entre eux présentent des effets néfastes avec un risque élevé pour la santé humaine, en plus des impacts économiques qui peuvent causer chaque année.

• Secteur agroalimentaire.

En industrie agroalimentaire, certaines moisissures sont utilisées pour la production de fromage comme le camembert (*Penicillium camemberti*) ou le roquefort (*Penicillium roqueforti*) [34].

P. camemberti est une moisissure strictement aérobie, qui produit des enzymes protéolytiques et lipolytiques nécessaires dans l'affinage des fromages du type Camembert, Brie, et quelques fromages de chèvre. Le biotope original de cette espèce est inconnu, les premières souches ayant été isolées sur des fromages [35, 36]

P. roqueforti moisissure gris-bleu à gris-vert, saprophyte, répandue dans l'air, le sol et dans de nombreux produits alimentaires (céréales, ensilage, etc.), utile dans l'affinage des fromages à pâte persillée du type Roquefort [35].

Les champignons, en particulier les *Aspergilli*, sont bien connus pour leur potentiel de surproduction d'une variété d'acides organiques tels que l'acide citrique ou l'acide gluconique (*Aspergillus niger*). Ces deux types d'acides sont employés comme additifs alimentaires [37].

D'autres moisissures servent pour la synthèse d'enzymes telles la dextrinase et la maltase, permettant de transformer le maltose et l'amidon en alcool (*Rhizopus oryzae*). Ce processus de fermentation alcoolique est appliqué dans la fabrication de l'alcool de riz en Asie [38].

- **Secteur pharmaceutique et médical.**

Le nombre de moisissures médicalement importantes est relativement bas. Au sein de l'industrie pharmaceutique, certaines moisissures sont utilisées pour la synthèse de médicaments, notamment d'antibiotiques telles la pénicilline ou les céphalosporines (tableau V) [6, 39].

Chez les micromycètes, la production des antibiotiques stimule la formation des spores et inhibe ou stimule la germination [40].

Tableau V : Mycètes producteurs d'antibiotiques (Larpent and Larpent–Gouraud, 1996).

Organismes producteurs	Antibiotiques
<i>Aspergillus flavus</i>	Acide aspergillique
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Fumagilline
<i>Cephalosporium acremonium</i>	Céphalosporine
<i>Cephalosporium caerulens</i>	Cérulinine
<i>Fusidium coccineum</i>	Acide fusidique
<i>Helminthosporium siccans</i>	Siccanine
<i>Paecilomyces variotti</i>	Variotine
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Pénicilline
<i>Penicillium griseofulvum</i>	Griséofluline

- **Milieu intérieur.**

La présence des moisissures en milieu intérieur entraîne souvent l'apparition de divers problèmes de santé. En effet, l'inhalation des particules ou des spores de moisissures ou encore des moisissures elles-mêmes peut engendrer des allergies, des difficultés respiratoires, aggraver une maladie ou détériorer l'état de santé de certaines personnes.

- **Moisissures toxigènes.**

Bien qu'ils présentent un intérêt dans le domaine de l'industrie agroalimentaire et pharmaceutique, certaines moisissures sont aptes de produire, sous des conditions environnementales propices, des composés toxiques appelés « Mycotoxines ». Ces derniers peuvent être à l'origine de contamination des denrées alimentaires avec un risque sanitaire pour l'homme et l'animal. Leur ingestion génère des intoxications qui, selon la durée de l'exposition et la dose, peuvent être aiguës ou chroniques. Ce paragraphe sera plus détaillé dans le deuxième chapitre.

Globalement, les moisissures peuvent soit améliorer les qualités organoleptiques du produit soit, causer d'importantes modifications défavorables des propriétés physico-chimiques, entraînant ainsi un changement de la qualité, une diminution de l'innocuité des aliments, notamment une accumulation des métabolites secondaires y compris les mycotoxines.

II. Généralité sur les mycotoxines.

1. Définition.

Le terme mycotoxine provient du grec ancien « *Mycos* », qui signifie champignon, et du latin « *Toxicum* » signifiant poison.

Les mycotoxines sont des composés chimiques non-protéiques (donc non-immunogènes pour les organismes qui en consomment), toxiques, peu volatils, de faible poids moléculaire et thermostables. Leur petite taille et leur faible solubilité dans l'eau les rendent particulièrement stables en milieu acide et basique, et résistantes aux traitements thermiques. Elles ont des propriétés physico-chimiques et toxicologiques très diverses, cela est dû à la variété de leurs compositions chimiques. Elles sont issues du métabolisme secondaire, sous des conditions

particulières par certaines espèces fongiques dotées génétiquement d'un pouvoir toxicogène. Élaborées pendant la phase stationnaire après les stades de multiplication et de croissance. Elles sont capables à faibles concentrations d'induire un effet toxique quand elles sont ingérées, inhalées ou absorbées par la peau [41, 42].

On les retrouve habituellement dans les céréales, les fruits et les épices. D'autre part, plusieurs mycotoxines ont tendance à demeurer dans le produit final ; en raison de leur stabilité, elles ne sont pas éliminées par les procédés thermiques tels que la cuisson ordinaire, la friture, la torréfaction et la mise en conserve, ce qui met en place un danger potentiel pour l'homme et les animaux [43, 44].

En fait, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture estime qu'au moins 25% des cultures vivrières mondiales sont affectées par les mycotoxines chaque année [45].

2. Découverte des mycotoxines.

Au début du XXe siècle, ils se sont rendu compte que certains produits d'origine fongique pouvaient être dangereux et impliqués dans des maladies, en particulier chez les animaux domestiques.

Chez l'homme, la première épidémie de mycotoxicose décrite durant l'antiquité a été l'ergotisme, encore nommé « Feu de Saint-Antoine » ou « Mal des Ardents », en raison de la sensation de brûlure qu'éprouvaient les victimes. C'est une intoxication qui résulte de la consommation de céréales infectées par des alcaloïdes produits par l'ergot du seigle ; un Ascomycète du genre *Claviceps purpurea*. Le mot ergot est dérivé de l'ancien mot français argot, qui signifie l'éperon du coq. Les sclérotés violets ou noirs sont constitués d'hyphes et sont au moins trois fois plus longs que les grains [30, 46].

Ces alcaloïdes sont dérivés de l'acide lysergique (famille de l'ergotamine), synthétisés et sécrétés par la moisissure, entraînant le décès de plusieurs personnes et qui, ensuite seront à l'origine de précieux médicaments, à savoir contre la migraine. Aujourd'hui, la réalisation de contrôles approfondis sur les farines destinées à l'alimentation, a permis d'éradiquer

l'ergotisme, mais des cas sporadiques surviennent encore dans des régions à faible niveau de vie du nord de l'Inde [30].

Entre 1942 et 1947, est apparue une autre intoxication collective sévère dans l'Est de la Russie, l'aleucie toxique alimentaire (ATA), suite à la consommation de farine provenant de céréales (blé, orge) contaminées par les trichothécènes. Ces mycotoxines sont élaborées par les moisissures du genre *Fusarium* et *Trichoderma* [30].

En 1960, une nouvelle mycotoxicose a été rencontrée dite la maladie de la dinde (« turkey X » disease) en Angleterre, provoquée par la consommation de la farine d'arachides brésiliennes contaminée par l'aflatoxine, entraînant la mort brutale d'une centaine de milliers de dindonneaux. La maladie a été nommée dinde "X", car elle ressemblait à une maladie virale et son étiologie était inconnue à l'époque. Cette mycotoxine est sécrétée par *Aspergillus flavus*, d'où le nom d'aflatoxine. Ces toxines se forment sous des conditions tropicales et ils sont stables à la chaleur. C'est qu'à partir de cette année, qu'il a été remarqué que ces moisissures ne sont pas que de simples souillures sur des denrées alimentaires et qu'elles peuvent être toxiques [47, 48].

De nos jours, plus de 400 mycotoxines ont été détectées à l'échelle internationale, mais seules quelques-unes contaminent l'alimentation humaine et sont considérées comme potentiellement dangereuses pour l'homme et l'animal. Les plus préoccupantes étant : les aflatoxines, l'ochratoxine A, les fumonisines, la zéaralénone, les trichothécènes, la patuline, la citrinine et les alcaloïdes de l'ergot.

3. Classification des mycotoxines.

Les mycotoxines sont difficiles à classer, en raison de leurs origines biosynthétiques, leurs structures chimiques diversifiées, ainsi que leurs impacts naturels.

Selon leurs origines biologiques et leurs structures, elles sont classées en polyacétides, terpènes, cyclopeptides et métabolites azotés [42].

- **dérivées des acides aminés** : alcaloïdes de l'ergot, acide aspergillique, gliotoxine, roquefortine, sporidesmines ;

- **issues de la voie des polyacétates** : aflatoxines, acide pénicillinique, citrinine, fumonisines, ochratoxines, patulines, sterigmatocystine, zéaralénone ;
- **dérivées des terpènes** : trichothécènes [30].

Les cliniciens les classent par l'organe qu'ils influencent. Ainsi, les mycotoxines peuvent être classées comme des hépatotoxines, néphrotoxines, neurotoxines, immunotoxines, et cetera. Quant aux spécialistes en biologie cellulaire, ils les placent dans des groupes génériques, tels que : mycotoxines tératogènes, mycotoxines mutagènes, mycotoxines cancérigènes et des allergènes [6].

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a évalué la cancérogénicité des mycotoxines (tableau VI).

Tableau VI : Classement des mycotoxines selon CIRC* [49].

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

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

4. La mycotoxinogénèse.

La mycotoxinogénèse est un phénomène d'une grande complexité, c'est l'ensemble des conditions nécessaires au processus de synthèse et de sécrétion des mycotoxines fongiques dans l'environnement.

La croissance fongique et la production des mycotoxines sont intimement liées. Ces métabolites secondaires sont synthétisés pendant la phase stationnaire ou « phase en plateau » (idiophase), après les stades actifs de multiplication et de croissance cellulaire (trophophase), dans des conditions environnementales plus étroites que celles permettant la croissance fongique. La synthèse des mycotoxines peut être spécifique à une espèce, ou peut également dépendre des caractéristiques génétiques. Néanmoins, elle diffère du métabolisme primaire par la nature de son activation, la diversité des composés formés, et la spécificité des souches impliquées [30, 42, 50].

Une moisissure toxigène peut synthétiser différentes mycotoxines, et un type de mycotoxine peut être produit par plusieurs moisissures. Bien que toutes les mycotoxines soient d'origine fongique, tous les composés toxiques produits par les champignons ne sont pas appelés mycotoxines [6].

Il est à noter que les moisissures fabriquent les mycotoxines, tandis que les champignons macroscopiques produisent du poison [6].

4.1 Espèces fongiques productrices de mycotoxines.

Les principales moisissures toxigènes qui posent des problèmes de santé publique sont généralement retrouvées dans les environnements intérieurs et sont : *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Chaetomium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Moniliella*, *Stachybotrys* et *Trichoderma* (tableau VII).

La présence des moisissures toxigènes n'exprime pas en tout temps la production des mycotoxines. De même, l'absence des mycotoxines n'est pas assurée par l'élimination des champignons, car il se peut qu'elles aient été produites avant l'inactivation de ceux-ci [51].

Deux groupes d'espèces fongiques toxigènes peuvent être distingués :

- **Les moisissures productrices au niveau des champs** : elles envahissent les plantes sénescentes ou stressées au niveau du champ et produisent les mycotoxines, on parle de « toxines de champs », on peut citer en exemple les fumonisines, principalement produites par le genre *Fusarium* (figure 6).



Figure 6 : Plant de tomates contaminé par *Fusarium sp* [52].

- **Les moisissures productrices au niveau du stockage** : ce groupe rassemble ceux qui produisent les toxines après la récolte ; on les désignera par les « toxines de stockage », telles la citrinine et la patuline qui sont produites essentiellement par les genres *Penicillium* et *Aspergillus* (figure 7).



Figure 7 : Épi de maïs contaminé par *Aspergillus flavus* [53].

Tableau VII : Exemple des mycotoxines produites par certaines moisissures [19].

Genre	Espèces	Principales mycotoxines *
<i>Alternaria</i>	<i>A. alternata</i>	Altértoxine I, II, alternariol, altenuisol, acide tenuazoïque
<i>Aspergillus</i>	<i>A. flavus</i>	Aflatoxine B1 et B2, citrine
	<i>A. fumigatus</i>	Fumigaclavine, fumigatoxine, fumitremorgène, gliotoxine, acide helveolique, etc.
	<i>A. niger</i>	Acide oxalique
	<i>A. versicolor</i>	Aspercolorine, sterigmatocystine, versicolorine
<i>Chaetomium</i>	<i>C. spp</i>	Chaetomine
	<i>C. globosum</i>	Chasetoglobosine
<i>Cladosporium</i>	<i>C. spp</i>	Cladosporine, émodine, acide épicladosporique
<i>Fusarium</i>	<i>F. spp</i>	Trichotécènes (type B), toxine T2, fumonisine, vomitoxine, zéaralénone
<i>Memnoniella</i>	<i>M. spp</i>	Griseofulvines, trichotécènes (trichodermol, trichodermine)
<i>Penicillium</i>	<i>P. brevicompactum</i>	Brevianamide A, acide mycophénolique
	<i>P. expansum</i>	Citrinine, patuline
	<i>P. viridiatum</i>	Acide pénicillique, griséofulvines, ochratoxines, brevianamide A, acide mycophénolique
<i>Stachybotrys</i>	<i>S. chartarum</i>	Trichotécènes : satratoxine F, G & H, lacone, roridine, trichoverrine, sporidesmine G, verrucarine J
<i>Trichoderma</i>	<i>T. viride</i>	Trichodermine, trichoverrine, satratoxine, gliotoxine, fumitremorgène, iso-cyanide, toxine T-2

* : Il est à noter que certaines des mycotoxines rapportées dans ce tableau ont été identifiées dans des circonstances de contamination intérieure.

Source : Adapté de Santé et Bien-être social Canada (1987) et d'ACGIH (1999).

4.2 Conditions de production des mycotoxines.

La mycotoxinogénèse dépend de plusieurs facteurs qui peuvent être intrinsèques (nature de la souche) ou extrinsèques (conditions de l'environnement).

- **Facteurs intrinsèques** : parmi les milliers d'espèces de moisissures, seulement quelques-unes sont capables de produire des mycotoxines. Toutefois, au sein d'une même espèce toxigène, certaines souches sont fortement productrices de toxines alors que d'autres le sont moins [42].

- **Facteurs extrinsèques** : les facteurs de l'environnement qui contrôlent la croissance fongique vont aussi jouer un rôle sur la toxinogénèse, mais les conditions permettant la toxinogénèse sont plus étroites que celles autorisant la croissance fongique [54].

- **Substrat** : certaines cultures sont moins favorables par rapport à d'autres pour la production d'une ou plusieurs mycotoxines par les champignons. Ceci est probablement dû à des facteurs génétiques. La présence du glucide et des acides aminés dans les aliments sont une condition primordiale pour la croissance des moisissures et la production des mycotoxines (figure 8). Beaucoup d'espèces fongiques, même connues pour leur toxinogénèse importante, ne sécréteront leurs toxines que sur des substrats précis. Par exemple *Penicillium roqueforti*, utilisée pour la fabrication des fromages à pâte persillée (Roquefort), sécrétait un métabolite très toxique sur un milieu gélosé en boîte de Pétri, mais pas sur le substrat Roquefort [30].
- **Activité de l'eau (A_w)** : les besoins des moisissures en eau varient d'une souche à l'autre. Les souches toxigènes ont des besoins en eau plus grands que les souches non toxigènes. Il est à noter que l'activité de l'eau requise pour la croissance des moisissures est généralement inférieure à celle nécessaire pour la biosynthèse des mycotoxines. Par exemple, *Penicillium verrucosum* peut se développer à partir d'une a_w de 0,80 alors que la production de l'ochratoxine ne peut se produire que lorsque l' a_w est supérieure à 0,85 [49].
- **Température (T°)** : de manière générale, la température optimale pour la biosynthèse des mycotoxines est inférieure à celle requise pour le développement des moisissures productrices [42].

Les mycotoxines sont généralement thermostables et ne sont pas détruites par les procédés habituels de cuisson et de stérilisation. Leur capacité à se lier aux protéines plasmatiques et leur lipophilie en font d'eux des toxines capables de persister dans l'organisme en cas d'expositions répétées et rapprochées [55].

Tout compte fait, les climats chauds et humides sont des conditions favorables pour le développement des moisissures toxinogènes, et par conséquent la contamination des récoltes par les mycotoxines peut avoir lieu. C'est le cas notamment du maïs, des fruits à coque, des arachides, des graines de coton, des noix, des pistaches, des épices, du soja, du riz, des amandes, des fruits secs, du lait et ses dérivés et des céréales et leurs dérivés [42].

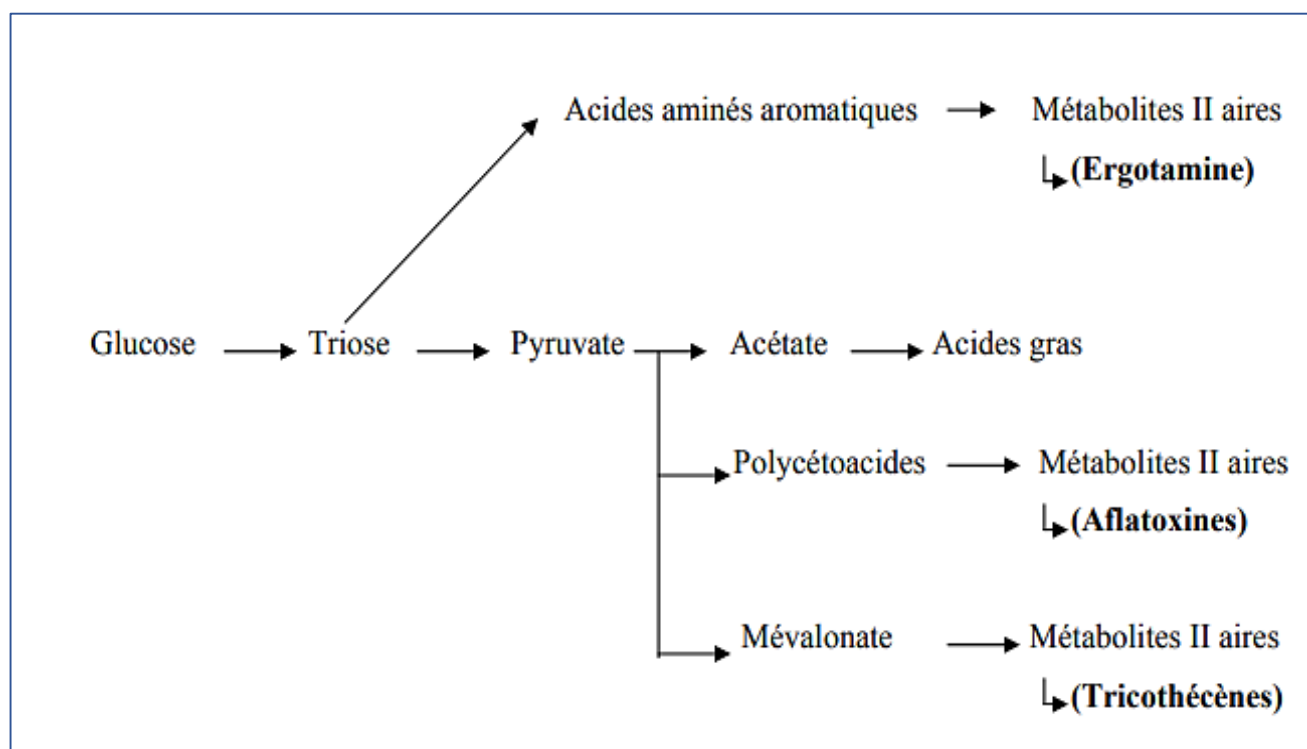


Figure 8 : Biosynthèse de quelques mycotoxines dans les aliments
(Leyral et vierling, 2001) [42].

5. Les mycotoxicooses

Forgacs et Carll ont donné la définition suivante : les mycotoxicooses sont des empoisonnements de l'hôte consécutifs à l'entrée dans le corps d'une substance toxique d'origine fongique. Les mycotoxicooses touchent les animaux et l'homme [56, 57].

Les mycotoxicooses sont donc des intoxications générées par l'ingestion d'aliments contaminés par les mycotoxines qui touchent les animaux et l'homme. Elles sont donc à différencier des autres manifestations cliniques dues aux champignons (les mycétismes, les mycoses, les allergies d'origine fongique). Elles ne sont donc ni infectieuses, ni contagieuses [30, 58, 59].

Comme tous syndromes toxicologiques, les mycotoxicooses peuvent être : aiguës (une seule ingestion d'une forte dose) ou chroniques (ingestions répétées de faibles doses) ces dernières étant plus fréquentes. La toxicité aiguë a généralement une apparition rapide et se manifeste par des effets néfastes sévères (la maladie de la dinde X, ergotisme, stachybotryotoxicose), tandis que la toxicité chronique entraîne des cancers, lésions rénales, suppression immunitaire, immunosuppression et d'autres effets généralement irréversibles. Les mycotoxicooses, sont plus typiques dans les pays sous-développés [6].

Après ingestion, les mycotoxines subissent une série d'événements (métabolisme) comprenant l'administration, l'absorption, la transformation, la pharmacocinétique, les interactions moléculaires, la distribution et l'excrétion de la toxine et de ses métabolites.

Les manifestations observées lors d'une mycotoxicose sont dépendantes du type de mycotoxine, de la dose, de la durée d'exposition, de l'âge, du bien-être et du sexe de l'individu, ainsi que de nombreux impacts synergiques insuffisamment compris, y compris la génétique, l'état diététique, et les associations avec d'autres agressions toxiques. Par ailleurs, la gravité de la nuisibilité des mycotoxines peut être aggravée par des variables, par exemple, la carence en vitamines, les difficultés caloriques, la mauvaise manipulation des boissons alcoolisées et l'état de maladie infectieuse. À leur tour, les mycotoxicooses peuvent accroître la vulnérabilité des maladies microbiennes, aggraver les effets d'une malnutrition et interagir en synergie avec d'autres toxines [6]. De plus, l'exposition aux mycotoxines peut être inquiétante pour les populations sensibles comme les jeunes enfants qui ne possèdent pas un équipement enzymatique mature pour permettre une élimination correcte de ces contaminants [60].

Parfois, une faible contamination par des mycotoxines crée simplement une prédisposition à une variété d'autres maladies infectieuses et nutritionnelles. À d'autres moments, une faible exposition induit un cancer [57].

En revanche, une même mycotoxine donne des effets variés, c'est le cas de l'ergotisme, deux formes d'ergotisme sont généralement reconnues, gangreneuses et convulsives. La forme gangreneuse affecte l'apport sanguin aux extrémités, tandis que l'ergotisme convulsif affecte le système nerveux central [61].

Tableau VIII : Principales effets toxiques des mycotoxines [62].

Champignon responsable	Mycotoxines	Mycotoxicooses
<i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium islandicum</i>	aflatoxines stérigmatocystine aversine ochratoxines rugulosine luteoskyrine islanditoxine	Hépatotoxicoose
<i>Penicillium citrinum</i> <i>Penicillium viridicatum</i>	citrinine	Néphrotoxicoose
<i>Fusarium nivale</i> <i>Fusarium Tricinctum</i> <i>Fusarium roseum</i> <i>Trichothecium roseum</i> <i>Trichoderma viride</i>	scirpènes	Gastro entérotoxicooses
<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus gr. glaucus</i> <i>Penicillium rubrum</i> <i>Penicillium purpurogenum</i> <i>Byssoschlamys fulva</i> <i>Stachybotrys atra</i> <i>Fusarium</i> <i>Sporotrichioides</i>	quinones anthraquinones rubratoxines acide glaucanique acide glauconique acide byssoschlamique stachybotryo-toxines fusariogénine	Hémorragies
<i>Aspergillus</i> <i>Aspergillus oryzae</i> <i>Gloeotinia temulenta</i> <i>Fusarium nivale</i> <i>Penicillium citreo-virile</i> <i>Diplodia zeae</i>	clavacine (patuline) maltorysine buténolide citréoviridine	Neurotoxicooses
<i>Fusarium graminearum</i> <i>Mucor, Absidia</i>	zéaralénone	Effets œstrogènes ou abortifs

CHAPITRE 2 : PRINCIPALES MYCOTOXINES A L'ORIGINE D'INTOXICATIONS ALIMENTAIRES.

1. Les aflatoxines.

1.1. Généralité.

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

Les aflatoxines (AF) représentent un groupe de métabolites fongiques secondaires élaborés par différentes souches de moisissures du genre *Aspergillus* section *Flavi*, comprenant *Aspergillus flavus* et *A. parasiticus*, qui ont été découverts comme contaminants naturels. Ils sont fréquemment retrouvés dans de nombreux produits destinés à l'alimentation des animaux ou à l'homme, notamment les cultures riches en huile telles que le maïs, les graines d'arachide, les graines de coton et les noix. Ces composés présentent un degré élevé de toxicité aiguë pour de nombreuses espèces animales ainsi que pour l'être humain et se sont avérés posséder de puissantes propriétés cancérogènes chez plusieurs espèces animales [63-65].

Le groupe des aflatoxines est le plus connu et le plus réglementé. Elles ont été isolées et caractérisées après la mort de plus de 100 000 dindonneaux (maladie du dindon X) qui ont été exposés à la consommation d'une farine d'arachides contaminée par des moisissures. Elles ont également provoqué des intoxications mortelles massives chez les animaux de ferme tels les truies, canetons, porcs et les bovins [6, 30].

Les aflatoxines sont généralement produites dans des conditions de post-récolte caractérisées par un climat chaud et humide notamment les pays d'Afrique, d'Asie du Sud, et d'Amérique du Sud.

Du point de vue mycologique, il existe de grandes différences qualitatives et quantitatives dans les capacités toxigènes des différentes souches au sein de chaque espèce aflatoxigénique. Par exemple, environ la moitié seulement des souches d'*Aspergillus flavus* produisent des aflatoxines, pouvant ainsi en produire de plus de $10^6 \mu\text{g/kg}$ [6].

1.2. Structure et propriétés physico-chimiques de l'aflatoxine.

Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches, qui présenteront des propriétés de composés polycycliques, neutres et lipophiles. Elles sont des dérivés de difuranocoumarine synthétisées par une voie polycétide (un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes). Elles se caractérisent par un faible poids moléculaire, elles sont très peu solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants non polaires et très solubles dans les solvants moyennement polaires comme le chloroforme et le méthanol, elles sont assez facilement extraites [6, 49, 65, 66].

Les principales aflatoxines sont l'aflatoxine B1 (AFB1), la première mise en évidence, l'aflatoxine B2 (AFB2), l'aflatoxine G1 (AFG1), l'aflatoxine G2 (AFG2), et l'aflatoxine M1 (AFM1), cette dernière est le métabolite de l'aflatoxine B1. Sous lumière ultra-violette (UV longs), les composés sont fluorescents, en bleu pour les AFB "blue" et en vert pour les AFG "green". Par contre l'AFM1 émet une fluorescence bleue violette. Le composé «M1», communément appelé « Milk Aflatoxin 1 », et donc est un métabolite retrouvé dans le lait des mammifères dont le régime était contaminé par l'aflatoxine B1. Enfin, les aflatoxines numérotées « 2 » sont des isomères structuraux manquant d'une double liaison par rapport à la molécule numérotée « 1 » respectivement (figure 9). Les quatre aflatoxines principales sont appelées ainsi, en fonction de leur fluorescence sous lumière ultraviolette et également selon leur mobilité chromatographique relative lors de la chromatographie en couche mince [6, 49, 67, 68].

La découverte qu'elles étaient fortement fluorescentes en lumière ultraviolette a fourni un moyen pratique pour surveiller les procédures d'isolement et de purification, en plus de faciliter leur détection dans les repas toxiques [63].

L'AFB1 est un composé thermorésistant et stable même à des températures de 250 °C pendant 30 minutes à l'état cristallisé. Le cycle lactone semble être responsable en majorité de la toxicité de cette mycotoxine. Le tableau IX regroupe quelques propriétés physico-chimiques des principales aflatoxines [42, 66].

Tableau IX : Propriétés physico-chimiques des aflatoxines [42, 63].

Aflatoxine	PM	Point de fusion (C°)	Rf Chloroforme/ méthanol (97/3)	[α D ²]
B1	312	268 – 269*	0,56	- 559
B2	314	286 - 289*	0.53	- 492
G1	328	244 - 246*	0.48	- 533
G2	330	237 - 240*	0.46	- 473

*se décompose.

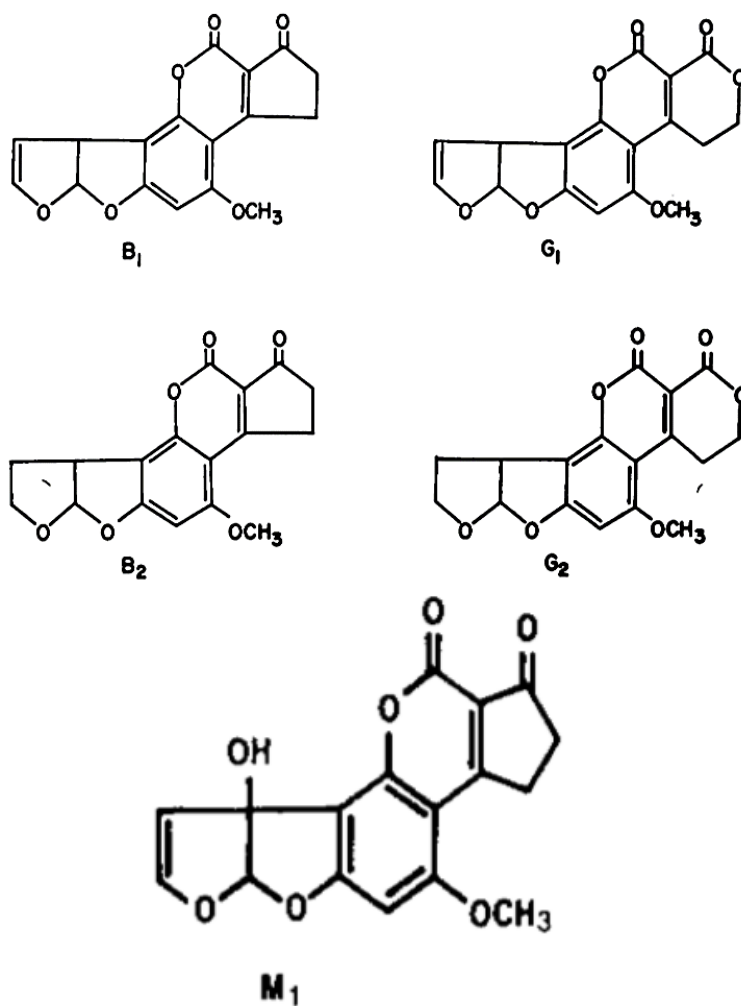


Figure 9 : Structures de quelques aflatoxines [49, 63].

1.3.Toxicocinétique.

Après l'absorption des aflatoxines au niveau du duodénum, elles subissent un métabolisme hépatique intense se déroulant en deux phases (figure 10) [49, 55].

L'AFB1 est l'aflatoxine la plus explorée, sa forme circulante est majoritairement liée à l'albumine par la formation d'une base de Schiff avec un résidu lysine. La phase I de la biotransformation met en jeu les enzymes mono-oxygénases à cytochromes P450 (CYP). Les CYP2A5 et CYP3A interviennent chez la souris, alors que les CYP1A2 et CYP3A4 sont plutôt impliqués chez les primates sub-humains. Par des réactions d'oxydation, l'AFB1 est transformée en plusieurs métabolites dont l'AFM1 formée par hydroxylation, et un dérivé de 8,9-époxyde réactive par époxydation (également appelée époxy-2 aflatoxine dans la littérature ancienne). Ce dernier est responsable de l'effet mutagène et cancérigène de l'AFB1. Les autres métabolites comprennent notamment l'AFQ1, l'AFP1, l'aflatoxicol. Le volume de distribution de l'AFB1 est relativement faible et se limite aux organes impliqués dans le métabolisme et l'élimination des toxines, essentiellement le foie et les reins. La phase II du métabolisme concerne la détoxification de l'AFB1-8,9-époxyde qui est assurée essentiellement par une réaction de conjugaison avec le glutathion via la glutathion-S-transférase (GST) entraînant l'excrétion de l'aflatoxine. Une partie de l'AFB1 est éliminée dans la bile sous forme conjuguée au glutathion ou de glucuroconjugués. Elle est aussi éliminée par voie urinaire sous forme métabolisée, notamment AFM1, ou sous forme inchangée ou sous forme de dérivés conjugués ou adduits à l'ADN, engendrant la toxicité à savoir la génotoxicité et la cancérogénicité [49, 55, 69].

L'aflatoxine B1 absorbée par le bétail est métabolisée et excrétée sous forme d'aflatoxine M1, et constitue le principal contaminant du lait. Seule l'AFM1 est éliminée dans le lait. Stable, elle persiste dans les produits laitiers comme les yaourts, le fromage blanc, les crèmes lactées. Le beurre n'en contient pas, en raison d'interactions hydrophobes avec les caséines du lait [27, 66].

Bien que ces toxines soient extrêmement durables et puissent probablement survivre au processus de pasteurisation, les aflatoxines ingérées par les bovins apparaissent rarement dans leur lait (0,4 % -2,2 %) [67].

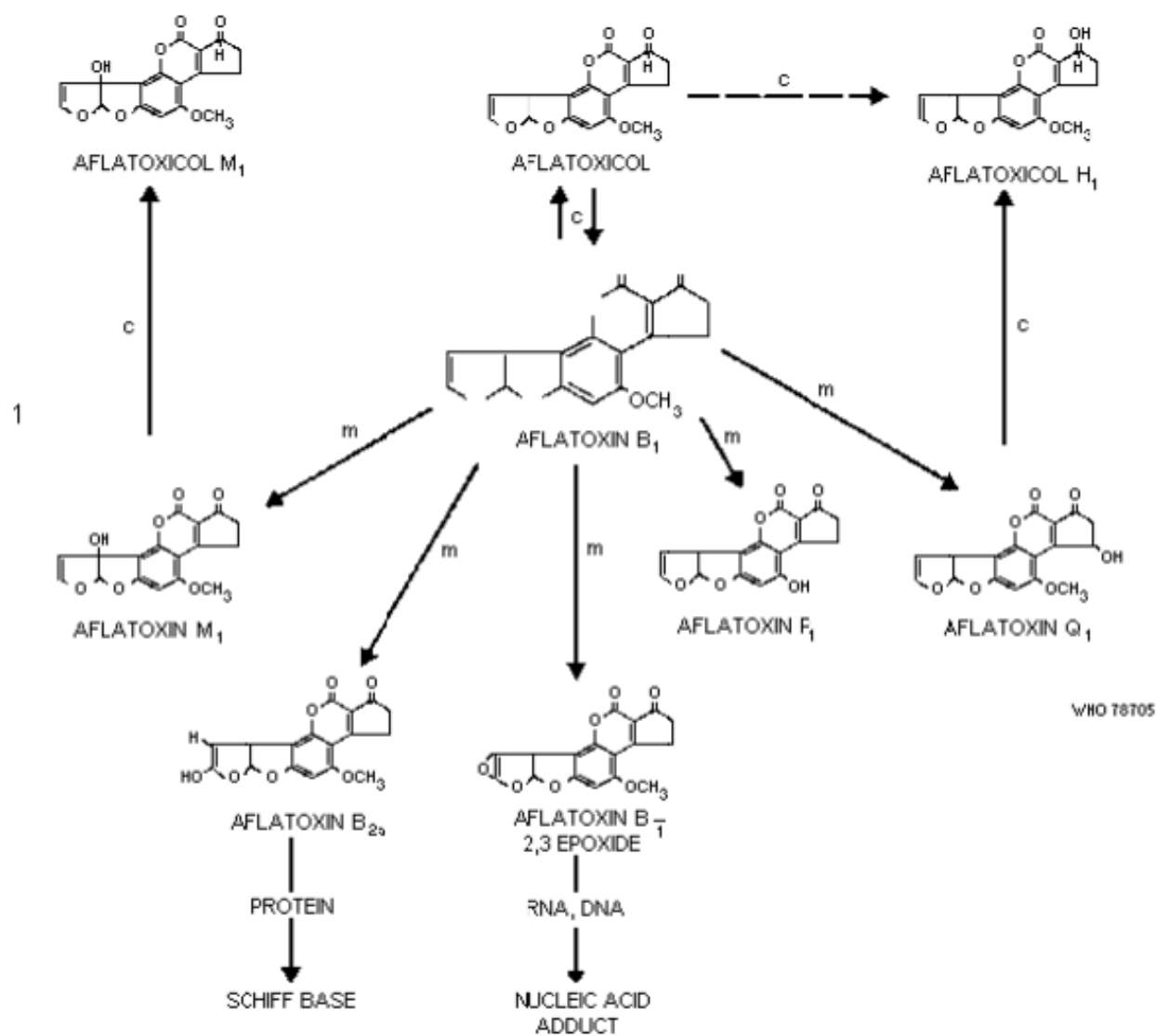


Fig. 2. Aflatoxin B₁ metabolism in the liver.

Figure 10 : Métabolisme de l'aflatoxine B1 dans le foie [55].

1.4.Mécanisme d'action.

Les données sur l'aflatoxine en tant que cancérogène chez l'homme sont beaucoup plus accablantes que celles l'impliquant dans des toxicités aiguës pour l'homme, en raison de son métabolisme dans le foie en un époxyde réactif de 8,9-époxyde qui est capable de se lier à la fois à l'ADN, l'ARN et aux protéines. Ce métabolite a une affinité très marquée pour l'ADN avec lequel il forme des adduits préférentiellement à la position N7 des guanines. L'AFB1 est époxydée soit en dérivé exo, soit en dérivé endo, mais seule la forme exo se fixe sur la guanine pour produire un adduit. Il a été signalé que le produit d'addition d'époxyde est à l'origine des mutations, en entraînant essentiellement de transversions de guanine en thymine du gène p53 suppresseur des tumeurs, provoquant une mutation faux-sens qui inactive le produit protéique du gène (figure 11). En outre, les aflatoxines peuvent activer les proto-oncogènes *c-mys* et *c-HA-ras* [6, 49, 70].

Parmi les multiples effets biologiques des aflatoxines, on retrouve également un découplage de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries et une peroxydation lipidique [49, 55].

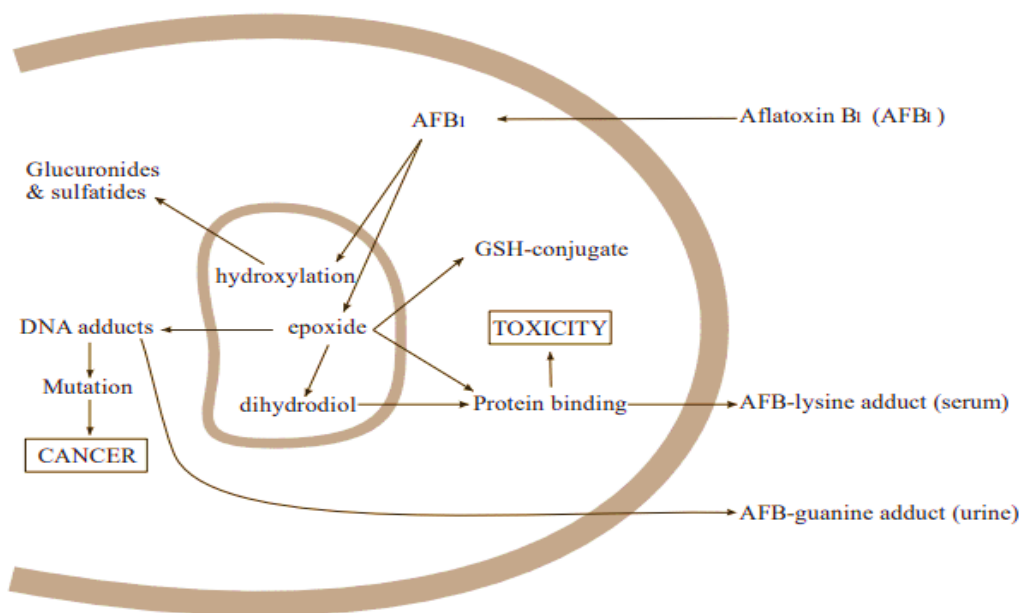


Figure 11 : Mécanisme de toxicité de l'AFB1 [71, 72].

1.5. Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.

Par ordre de toxicité décroissante, on retrouve : AFB1, AFM1, AFB2 et AFG2. Actuellement, l'AFB1 est la seule mycotoxine identifiée comme cancérigène, et est classée par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer dans le groupe 1 comme un cancérigène potentiel chez l'homme et les animaux (IARC, 2002). Tandis que le potentiel cancérigène expérimental de l'AFM1 est 10 fois moindre que celui de l'AFB1. Malgré sa toxicité aiguë et son potentiel cancérigène, AFM1 est considérée comme un produit de désintoxication [49, 64, 73].

L'aflatoxine B1 est la mycotoxine la mieux étudiée et la plus répandue, elle présente à la fois des propriétés cancérigènes, mutagènes, tératogènes, hépatotoxiques, et immunotoxiques. Cette aflatoxine a été étudiée de manière approfondie en ce qui concerne son pouvoir létal et sa létalité in vivo chez divers animaux de laboratoire [49, 63].

Les maladies causées par la consommation d'aflatoxines sont désignées par aflatoxicose. Une aflatoxicose aiguë entraîne la mort et l'aflatoxicose chronique entraîne le cancer, une suppression immunitaire et d'autres conditions pathologiques «lentes». L'hépatotoxicité est la caractéristique majeure de l'aflatoxine B1. Il existe des différences substantielles dans la sensibilité des espèces. Autrement dit, au sein d'une espèce donnée, l'ampleur de la réponse est influencée par l'âge, le sexe, le poids, le régime alimentaire, l'exposition à des agents infectieux et la présence d'autres mycotoxines et de substances pharmacologiquement actives [6, 74].

1.5.1. Toxicité aiguë.

La toxicité aiguë se caractérise par la dose létale DL50 qui désigne la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, capable d'entraîner la mort de la moitié (50 %) d'un groupe d'animaux d'essai. Des études montrent une grande variabilité de la DL50 d'une espèce à l'autre. Par voie orale, elle est de 3,3 mg.kg⁻¹ p.c pour le caneton, et de 9 mg.kg⁻¹ p.c pour la souris [49].

Chez l'homme, l'exposition alimentaire à des doses massives d'aflatoxines provoque dans certains cas une aflatoxicose aiguë dont le tableau clinique est proche à celui d'une hépatite aiguë avec vomissements, douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, œdèmes et parfois le décès [49]. Une des dernières épidémies d'intoxication aiguë par les aflatoxines a eu lieu entre début janvier et fin juillet 2004 à Kenya, 317 cas ont été rapportés, dont 125 décès par hépatite aiguë. L'épidémie résultait de la consommation de maïs local contaminé par des aflatoxines [75].

1.5.2. Toxicité chronique.

La toxicité chronique des aflatoxines survient après l'ingestion répétée de doses très faibles. Dans ce cas, l'organe cible principal est le foie. Ce type de toxicité peut apparaître aussi bien chez l'homme que chez l'animal [42].

Des cas d'aflatoxicose, caractérisés par la jaunisse, l'ascite, l'hypertension portale et d'autres signes d'insuffisance hépatique, ont été décrits chez des humains exposés à 2 à 6 mg d'aflatoxine par jour pendant environ un mois après la consommation de maïs détérioré par la moisissure [76].

Il est à noter que l'effet cumulatif de faibles doses d'aflatoxines ingérées quotidiennement semble provoquer des lésions encore plus graves que celles décrites lors d'une administration massive. Et comme tout phénomène de cancérisation, le temps de latence est important (1 an pour le rat, 5 à 10 ans pour le singe) [30].

1.5.3. Génotoxicité.

L'aflatoxine B1 est l'agent génotoxique le plus puissant, et également mutagène par sa liaison covalente sur des sites critiques de l'ADN, induisant ainsi diverses lésions de celui-ci, notamment des aberrations chromosomiques, des micronoyaux, un échange de chromatides sœurs, des synthèses non programmées de l'ADN, des ruptures de brins chromosomiques, ainsi que la formation d'adduits dans les cellules de rongeurs et humaines [55, 77].

La génotoxicité des aflatoxines diffère entre les espèces en raison de la proportion variable d'AFB1 métabolisée en 8,9- époxyde qui est hautement réactif par rapport aux AFM1 et AFQ1. L'AFB1-époxyde a une durée de vie courte. La liaison de l'AFB1 à une protéine

destinée au noyau augmenterait l'absorption et l'activation de la toxine, endommagerait l'ADN et augmenterait le risque de cancer. Les mutations les plus étudiées intéressent le gène de suppression tumorale p53 et l'oncogène *ras*. L'AFG1 induit des altérations chromosomiques et est mutagène chez la bactérie. Les données expérimentales sur la mutagénicité et la génotoxicité de l'AFG2 sont quasi inexistantes. L'AFM1 est un agent génotoxique [55, 78].

1.5.4. Hépatotoxicité et pouvoir cancérigène.

L'AFB1 possède le plus fort potentiel cancérigène de toutes les aflatoxines. L'organe cible est le foie. En conséquence, elle est un puissant hépatocarcinogène. Après ingestion, l'AFB1 forme des adduits à l'ADN qui initient la cancérogenèse et peuvent agir en synergie avec le virus de l'hépatite B (HBV) [79]. Le caractère cancérigène de l'AFM1 est bien plus faible que celui de l'AFB1 [55].

Des études épidémiologiques menées dans le Sud-Est asiatique et en Afrique ont témoigné que les cancers hépatiques sont beaucoup plus répandus chez certains groupes de la population humaine dont le régime alimentaire est élevé en aflatoxines [42].

L'exposition aux aflatoxines dans l'alimentation est considérée comme un facteur de risque important pour le développement du carcinome hépatocellulaire humain (HHC). Cette relation a été prouvée dans plusieurs études qui faisaient état de mutations du gène p53 dans des hépatocarcinomes (HCC), avec une fréquence élevée de transversions G en T au niveau de la troisième base du codon 249 du p53 (Arg → Ser) chez des populations exposées à de fortes concentrations d'aflatoxines alimentaires [80].

En outre, les dommages à l'ADN et l'hépatocarcinogenèse induits par l'aflatoxine B1 dans les modèles expérimentaux peuvent être modulés par divers facteurs, notamment les nutriments, les agents de chimio-prévention, la restriction alimentaire, les polymorphismes génétiques et d'autres facteurs hépatotoxiques tels que l'alcool, le tabac ou des agents infectieux. La cancérogénicité hépatique reliée à l'AFB1 est radicalement plus élevée chez les porteurs de virus de l'hépatite B [55, 77].

1.5.5. Immunotoxicité.

Les effets immunomodulateurs et immunotoxiques des aflatoxines ont été démontrés chez l'homme et chez l'animal. L'effet immunotoxique le plus marqué des aflatoxines s'observe au niveau de l'immunité à médiation cellulaire. Ces mycotoxines affectent également la réponse inflammatoire. En effet, les aflatoxines inhibent plusieurs fonctions des macrophages telles la phagocytose, la sécrétion de cytokines et la production de radicaux oxygénés, mais aussi le chimiotactisme des neutrophiles et l'activité des cellules « Natural Killers » [81]. Concernant la réponse immunitaire spécifique, les effets des aflatoxines sur la production d'anticorps sont variables entre les différentes espèces animales. Pour induire une réduction significative des concentrations d'anticorps plasmatiques, une exposition prolongée à des concentrations élevées de toxines est généralement nécessaire [55, 82].

Il paraît que les effets immunotoxiques de l'AFB1 sont 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 [49].

Les effets immunosuppresseurs des aflatoxines rendent les animaux plus sensibles aux infections, et réduisent l'immunité acquise par la vaccination [49].

Dans l'ensemble, les études chez l'homme et chez l'animal montrent qu'en général, l'AFB1 a la capacité de réduire les fonctions du système immunitaire, bien que des doses plus élevées d'AFB1 aient montré des effets stimulants chez certains modèles animaux [79].

1.5.6. Autres effets.

Chez l'homme, cette toxine est associée au cancer du foie, en particulier dans les pays du tiers monde, où la malnutrition est un problème répandu. En effet, il a été démontré qu'il existe une corrélation positive entre l'aflatoxine et les cas de malnutrition des enfants. Le syndrome de Reye et le Kwashiorkor sont considérés comme des formes pédiatriques d'aflatoxicose (affection infantile liée à la malnutrition) dans de nombreux pays africains. Les enfants atteints de kwashiorkor ou de kwashiorkor marasmique présentent des taux élevés de biomarqueurs de l'AFB1 par rapport à ceux en meilleure santé. Les besoins en protéines sont plus élevés chez les enfants qui ont un taux d'aflatoxine élevé dans le sang, d'où cette

corrélation positive entre le taux d'aflatoxine et l'apport en protéines. La consommation d'aliments contaminés conduit à la réduction de croissance chez les enfants [79, 83, 84].

De plus, l'AFB1 peut affecter l'absorption des nutriments par une toxicité intestinale. Des preuves d'entéropathie ont été plusieurs fois démontrées dans des modèles expérimentaux, présentant des altérations de la densité intestinale [72, 79].

2. L'ochratoxine A.

2.1 Généralité.

Les ochratoxines (A, B et C) constituent une famille de mycotoxines appartenant aux moisissures du genre *Aspergillus* ou *Penicillium*. L'Ochratoxine A est la plus fréquente et la plus connue.

L'ochratoxine A (OTA), a été isolée en tant que métabolite d'*Aspergillus ochraceus* en 1965 lors d'un « screening » de métabolites fongiques spécialement conçu pour identifier les nouvelles mycotoxines. Elle a été également isolée d'un échantillon de maïs commercialisé aux États-Unis et a été reconnue comme une néphrotoxine puissante. L'ochratoxine A est produite au champ et lors du stockage, sous des climats froids et tempérés par *P. verrucosum* et en régions chaudes et tropicales par *Aspergillus ochraceus*. Sa biosynthèse dépend du pouvoir toxigène de la souche de la moisissure, du type de substrat, de la localisation géographique, et aux conditions de stockage après récolte [6, 49, 55].

Parmi les 9 ochratoxines, seules l'ochratoxine A et très rarement l'ochratoxine B ont été détectées sur des produits végétaux. L'OTA a été retrouvée dans le maïs, l'orge, le blé, l'avoine, riz, les haricots, les pois moisis et les fruits secs. Mais également dans les graines de cacao, le vin, le jus de raisin, la bière, des épices, ainsi dans les abats et la viande des animaux consommant les aliments contaminés. Elle est présente aussi dans le lait de la vache [49, 55].

L'ochratoxine A est une mycotoxine ubiquitaire connue pour sa néphrotoxicité. Elle est soupçonné d'être le principal agent étiologique responsable de la néphropathie endémique des Balkans humains (BEN) et des tumeurs associées aux voies urinaires [85, 86].

L'OTA est l'une des mycotoxines les plus fréquemment rencontrées. Des analyses ont révélé que 60% du plasma humain échantillonné au Maroc était positif pour l'OTA [87].

2.2 Structure et propriétés physico-chimiques de l'OTA.

L'ochratoxine est une mycotoxine qui se présente sous trois formes de métabolites secondaires A, B et C, mais l'ochratoxine A est la plus fréquemment rencontrée (figure 12).

L'ochratoxine A est la N-[(5-chloro-3,4-dihydro-8-hydroxy-3-méthyl-1oxo-1H-2-benzopyran-7-yl) carbonyl]-L phénylalanine. Elle est composée d'une dihydrocoumarine chlorée, liée à une molécule de phénylalanine. Les ochratoxines B et C sont respectivement l'analogue déchloré et l'ester éthylique de l'OTA [55].

L'ochratoxine A pure est un solide blanc cristallisé, de masse moléculaire de 403,8 g/mol. Elle est un acide organique faible avec un pKa de 7,1. À pH acide ou neutre, elle est soluble dans les solvants organiques polaires et très peu soluble dans l'eau. À pH alcalin, elle devient soluble et stable en solution aqueuse. Elle présente un maximum d'absorption à 333 nm, et sous excitation à 340 nm, elle est fluorescente, avec un maximum d'émission à 428 nm sous sa forme non ionisée et à 467 nm sous sa forme ionisée. L'OTA est stable au stockage, en raison de sa structure et résiste bien aux procédés de transformation industrielle. La production de l'ochratoxine ne peut se produire que lorsque l' A_w est supérieur à 0,85 [49, 55].

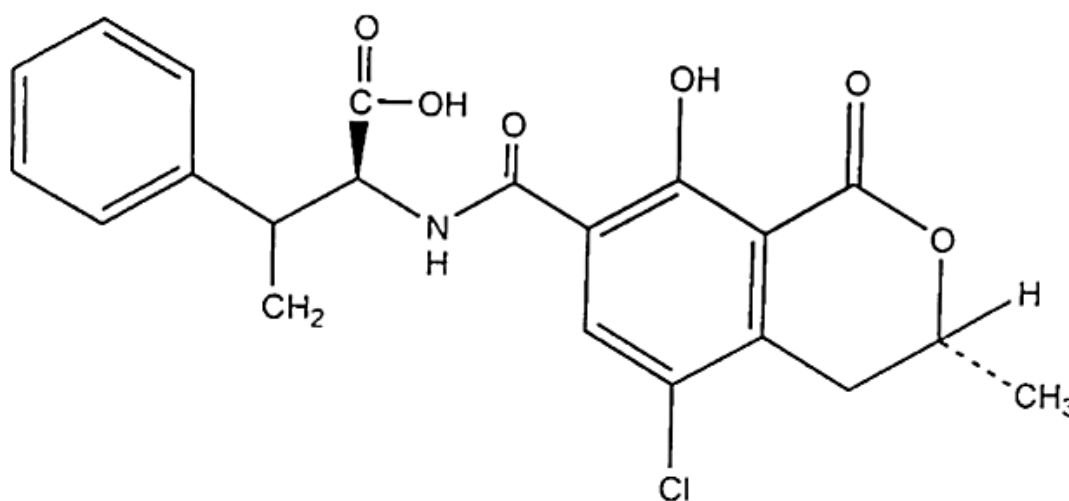


Figure 12 : Structure chimique de l'ochratoxine A [6].

2.3 Métabolisme de l'OTA.

L'ochratoxine A est absorbée au niveau de l'estomac en raison de ses propriétés acides ($pK_a = 7,1$) [55], mais aussi au niveau du duodénum et l'intestin grêle. Après l'absorption, l'OTA se lie aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (>99%), ce qui retarde de 30 jours son excrétion dans l'urine [49, 68].

Sous l'action de la carboxypeptidase A, la chymotrypsine et la flore microbienne, l'OTA est hydrolysée en OT α non toxique. Au niveau hépatique, l'OTA est transformée en métabolites mineurs comme les 4R- et 4Shydroxy-ochratoxine A (4-OH-OTA) et la 10-hydroxyochratoxine A. Les formes isomères de 4-OH-OTA sont considérées comme des métabolites de détoxification partielle [55]. L'excrétion de l'OTA sous forme inchangée chez l'homme se fait principalement par voie urinaire. Les études in vitro et in vivo chez les animaux ont montré que plusieurs métabolites de l'OTA, dont un dérivé de quinone, les métabolites hydroxylés, OTB, OT α (perte de phénylalanine) sont formés lors de son métabolisme (figure 13) [86].

La demi-vie de l'OTA dans le sérum chez l'homme exposé par voie orale est estimée à 35,5 jours [49]. Cependant, une relation variable entre les concentrations plasmatiques et urinaires aurait résulté d'une diminution de l'efficacité des mécanismes métaboliques et d'excrétion de l'OTA avec l'âge [68].

De l'ochratoxine A a été retrouvée dans le sang de cordon ombilical de femmes enceintes démontrant ainsi un passage transplacentaire. Son accumulation dans le placenta peut provoquer des malformations [49, 55]. L'ochratoxine a été détectée dans le sang et d'autres tissus animaux et dans le lait, y compris le lait humain [88].

Cette toxine est éliminée très lentement de l'organisme, alors que ses métabolites sont éliminés beaucoup plus rapidement [55].

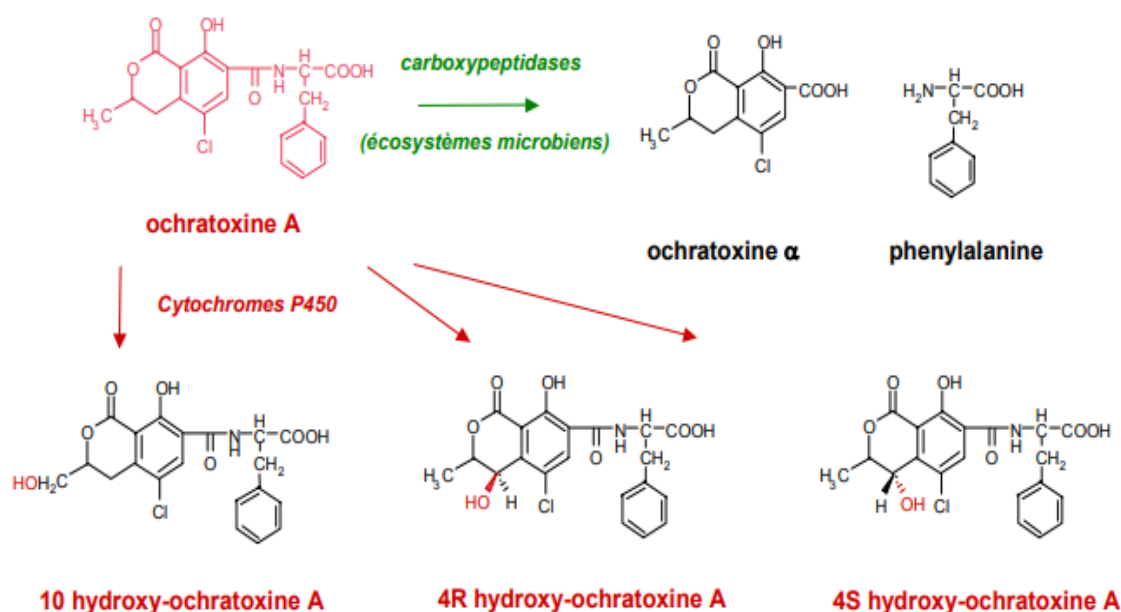


Figure 13 : Voies métaboliques de l'OTA [55].

2.4 Mécanisme d'action de l'OTA.

Actuellement, le mécanisme d'action cancérogène de l'OTA n'est pas complètement connu. L'OTA est une mycotoxine génotoxique suite au métabolisme oxydatif. On pense que cette activité joue un rôle central dans la carcinogenèse médiée par l'OTA et peut être divisée en mécanismes d'action directs (adduction d'ADN covalent) et indirects (dommages à l'ADN oxydatif) [86]. Elle cause également, des cassures simple-brin de l'ADN, des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et induit la formation des micronoyaux [49].

L'ochratoxine A perturbe la physiologie cellulaire de multiples façons, mais il semble que les principaux effets soient associés aux enzymes participant au métabolisme de la phénylalanine, principalement en inhibant l'enzyme impliquée dans la synthèse du complexe phénylalanine-ARNt [6]. De plus, elle inhibe la production d'ATP mitochondrial, stimule la peroxydation des lipides, elle impact la synthèse des protéines, et entraîne la détoxification par les peptidases [6, 55]. L'OTA a plusieurs sites d'action tout au long du néphron (tableau X).

**Tableau X : Différents effets de l'OTA sur le tube proximal et le tube collecteur
(Gekle et al., 1998) [55].**

	Tube proximal	Tube collecteur
Faible dose	Inhibition non compétitive du système de transport des anions organiques. Inhibition du système de transport des cations organiques. Prolifération cellulaire et hypertrophie. Diminution de la réabsorption des protéines.	Blocage des canaux ioniques de la membrane plasmique et de l'échange $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$. Altérations de l'homéostasie du pH et du Cl^-, et du transport transépithélial des électrolytes et H^+. Activation d'ERK1/2. Dédifférenciation cellulaire.
Forte dose	Diminution de la viabilité cellulaire. Membrane plasmique 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 plasmique perméable Inhibition de la synthèse d'ADN Inhibition de la synthèse protéique Inhibition de la prolifération cellulaire Détachement cellulaire et diminution générale du transport.

2.5 Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.

La toxicité de l'ochratoxine A est due à sa structure chimique ; son atome de chlore et son groupement phénolique, ainsi que sa partie isocoumarinique jouent un rôle important [89].

L'ochratoxine A est connue pour sa néphrotoxicité chez toutes les espèces animales étudiées à ce jour. De plus, cette toxine est dotée d'un pouvoir tératogène et carcinogène puissant, elle est également immunotoxique, neurotoxique, et hépatotoxique [6, 90].

2.5.1 Toxicité aiguë.

Par voie orale, la DL50 chez les rats mâles est de 30,3 mg.kg⁻¹p.c. alors que pour les rats femelles elle est de 21.4 mg.kg⁻¹p.c. Le chien et le porc sont les espèces les plus sensibles, la souris et le rat sont les moins sensibles. Chez le rat, l'exposition par voie orale d'une dose unique d'OTA (0,17 ou 22 mg.kg⁻¹p.c.), provoque des hémorragies multifocales dans de nombreux organes, des thrombi de fibrine dans la rate, dans le plexus choroïde du cerveau, le rein, le foie et le cœur. Ces lésions impliquent une coagulation intravasculaire disséminée qui serait due à l'activation des systèmes intrinsèques et extrinsèques de la coagulation. Les autres manifestations sont une nécrose hépatique et lymphoïde, une entérite avec une atrophie des villosités affectant plus sévèrement le jéjunum ainsi qu'une néphrite [55]. Les effets néphrotoxiques de l'OTA sont mis en évidence surtout lors des études de toxicité subaiguë et chronique [49].

Les effets néfastes de l'OTA sont aggravés en présence de citrinine, une autre mycotoxine, produite par les mêmes espèces de moisissures que l'OTA. Les deux molécules exercent une réelle synergie toxicologique [49].

2.5.2 Toxicité chronique.

Une exposition prolongée à l'OTA entraîne une réduction du débit sanguin et par conséquent une diminution de la filtration glomérulaire. Le tubule proximal est également affecté, ce qui entraîne une glycosurie et une enzymurie. En complément des lésions rénales, des anomalies histologiques cardiaques et hépatiques, des anomalies de la coagulation, des lésions gastro-intestinales et d'autres signes ont été observés dans différentes espèces animales [49]. Chez les animaux atteints de néphropathie, les reins deviennent pâles et augmentent considérablement de taille [91].

2.5.3 Néphrotoxicité.

Le rein est le principal organe cible. L'OTA est soupçonnée d'être le principal agent étiologique responsable de la Néphropathie Endémique des Balkans humains (BEN) et des tumeurs associées aux voies urinaires. Des similitudes frappantes entre la néphropathie porcine induite par l'OTA chez le porc et le BEN chez l'homme ont été observées [86]. Elle

serait également mise en cause dans la néphropathie Tunisienne (TCIN) affectant la population en Tunisie [92].

La Néphropathie Endémique des Balkans est une néphrite interstitielle chronique progressive diagnostiquée chez les adultes avec une prédominance chez les femmes, elle survient chez les populations vivant dans des zones bordant le Danube dans certaines régions de Roumanie, de Bulgarie et de l'ex-Yougoslavie [93].

Au début, la maladie de BEN est caractérisée par une modification des cellules épithéliales sans modification de la taille de l'organe. Après une exposition chronique, les reins sont réduits et la fibrose interstitielle présente l'image la plus importante. Au stade final, une altération de la fonction rénale entraîne une enzymurie, une polyurie accompagnée d'une langue rouge, de la soif et d'un goût amer. Ni œdème, ni hypertension ne peuvent être observés. D'autres symptômes tels que : maux de tête, douleurs lombaires, asthénie et anémie (carence en fer) ont été enregistrés. Plusieurs paramètres biochimiques ont changé, notamment la glycosurie, la protéinurie, l'alcalinisation de l'urine, une élévation du taux de créatinine sérique et une augmentation de l'immunoglobuline M (IgM) et de l'immunoglobuline E (IgE) [94].

Dans une étude bulgare, la contamination des aliments par l'ochratoxine et la présence d'ochratoxine dans le sérum humain étaient plus fréquentes dans les familles atteintes de néphropathie balkanique endémique et de tumeurs des voies urinaires que dans les familles non touchées [95].

2.5.4 Cancérogénicité.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'OTA comme cancérigène possible pour l'homme (groupe 2B) en 1993 [86].

L'OTA est cancérigène chez les rongeurs et induit des tumeurs du foie, du rein, de la vessie, mammaires et testiculaires. Toutefois, les lésions tumorales retrouvées au niveau rénal sont prédominantes [49]. Une hypothèse énonce que l'OTA causerait des dommages oxydatifs à l'ADN, entraînant une mutagenèse et une carcinogenèse potentielle [96].

2.5.5 Immunotoxicité.

De nombreuses études ont montré que l'OTA est un puissant immunosuppresseur *in vitro* et *in vivo* [97]. En outre, l'OTA a pour effet la diminution de la taille des organes lymphoïdes (thymus, rate, plaques de Peyer) chez plusieurs espèces animales. Elle agit également sur les cellules de la moelle osseuse, modifie le nombre des différentes lignées des globules blancs et le nombre des cellules immunitaires présentes dans les tissus. L'OTA module aussi la fonction de ces cellules et peut induire l'apoptose dans les lymphocytes périphériques humains [49].

Il a été signalé que l'OTA affectent également la fonction immunitaire au niveau de la synthèse des anticorps et de l'activité des cellules NK (Natural Killer) [98]. Par ailleurs, elle semble exercer un effet immunostimulateur par l'induction des cytokines (médiateurs pro-inflammatoires) telles que le TNF α (facteur de nécrose de tumeur) hépatique [99].

2.5.6 Embryotoxicité et tératogénicité.

L'OTA est tératogène chez l'animal. Elle est capable de traverser le placenta, s'accumuler dans les tissus fœtaux. Une mortalité prénatale de l'ordre de 20 % a été observée chez des souris ayant reçu 4 mg d'OTA /kg p.c. aux 7^e, 8^e et 9^e jours après la gestation. Ainsi que des anomalies du système nerveux central, des yeux et du squelette axial doses-dépendantes ont été enregistrées chez les fœtus. Les principales malformations sont celles qui touchent les structures crâniofaciales [55, 86].

Diverses anomalies sont également induites y compris une perte de poids du fœtus, un retard de croissance et des anomalies des viscères [100].

3. La zéaralénone.

3.1 Généralité.

La zéaralénone (ZEN) est une autre mycotoxine courante produite par de nombreuses espèces du genre *Fusarium* (*F. graminearum graminearum*, *F. culmorum*, *F. equiseti*, *F. crookwellense*). C'est un contaminant naturel des céréales (maïs, orge, blé, riz, avoine...) principalement au champ lorsque les conditions climatiques sont mauvaises, mais aussi lors du stockage du maïs ou au cours du maltage de l'orge, dans les régions tempérées d'Europe, d'Amérique, d'Asie. Dans des conditions d'humidité très élevée, cette toxine peut également être élaborée par *Aspergillus ochraceus*, *A. parasiticus* et *A. versicolor* dans les grains de blé [49].

La zéaralénone anciennement connue sous le nom de la toxine F-2, a été découverte occasionnellement dans les années cinquante alors que des chercheurs essayaient d'aboutir à des molécules anabolisantes à partir de micro-organismes [27]. Par ailleurs, il a été montré qu'*Aspergillus oryzae*, *A. parasiticus* et *A. versicolor* pouvaient également synthétiser la toxine dans des grains de blé, dans des conditions d'humidité très élevées (74 %) [101].

3.2 Structure et propriétés physico-chimiques de la zéaralénone.

La zéaralénone, (6-[hydroxy-6-oxo-trans-1-undecenyl] - β -acide résorcylique μ -lactone), est une mycotoxine œstrogénique non stéroïdienne (xœnoestrogène), issue du métabolisme secondaire et biosynthétisé par la voie des polycétides [6, 102].

La structure chimique de la ZEN, illustrée sur la figure 14, présente une similitude structurelle à celle des œstrogènes naturels tels que le 17 β -estradiol et, de ce fait, elle peut se lier aux récepteurs des œstrogènes, perturbant ainsi l'équilibre hormonal et conduisant à de nombreuses maladies du système reproducteur [103, 104].

La ZEN est une molécule très faiblement soluble dans l'eau et dans l'hexane ; sa solubilité augmente avec la polarité des solvants. Elle est fluorescente, et est capable d'absorber la lumière ultraviolette avec un maximum d'absorption à 236 nm. Elle apparaît d'une couleur bleu-vert lorsqu'elle est excitée par des longueurs d'onde élevées (360 nm), et d'un vert plus

intense avec des longueurs d'onde plus faibles (260 nm). Dans l'alcool éthylique, son maximum de fluorescence est observé pour une longueur d'onde d'environ 314 nm, avec une émission à 450 nm. Cette propriété est utilisée en chromatographie pour le dosage de la zéaralénone et de ses dérivés [105]. Même si la zéaralénone présente une fonction lactone et une double liaison en C11-C12, elle est classée parmi les mycotoxines stables [106]. Cependant, Ryu et al. (1999) montrent que son chauffage dans une solution alcaline entraîne un début de dégradation dès 150 °C.

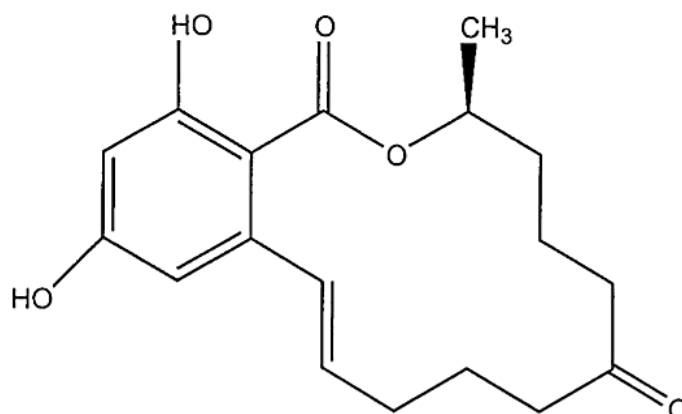


Figure 14 : Zéaralénone [6].

3.3 Devenir et mécanisme d'action.

Après administration orale, la zéaralénone est rapidement absorbée, elle peut être métabolisée dans les différents tissus et particulièrement dans le foie en α - et β -zéaralénol (ZEL), sous l'action d'hydroxystéroïde déshydrogénase, et en α - et β -zéaralanol (ZAL), lesquels peuvent subir une glucuronoconjugaison [49, 55]. La biotransformation du ZEN est principalement un processus de bioactivation, qui conduit à la production de α -ZEL, un métabolite dont l'activité œstrogénique est trois à quatre fois supérieure à celle du composé d'origine [107].

La zéaralénone présente une très faible affinité pour les globulines de liaison aux hormones sériques et, par conséquent, peut présenter des concentrations sériques libres (non liées) élevées, augmentant ainsi sa capacité à activer les voies œstrogéniques [108]. À savoir, elle entre en compétition avec les hormones stéroïdes endogènes pour les récepteurs des œstrogènes [109]. Chez l'homme, comme chez le porc, la zéaralénone subit une excrétion urinaire sous forme du composé parental glucuronoconjugué et d' α - zéaralénol [55].

- **Activité œstrogénique.**

Des études *in vivo* et *in vitro* prouvent que la ZEN et ses dérivés (α -ZEL, β -ZEL, α -ZAL et β -ZAL) se fixent de façon compétitive aux récepteurs cytosoliques ESR1 et ESR2, et les activent au niveau des tissus riches en ces récepteurs comme l'utérus, les glandes mammaires, le foie et l'hypothalamus [110, 111].

Après pénétration dans la cellule, la ZEN se lie aux récepteurs aux œstrogènes cytosoliques (ESR1 et ESR2). Le complexe ZEN-Récepteur ainsi formé est transféré dans le noyau et se fixe à des éléments de réponse aux œstrogènes de gènes cibles (ERE), modulant leur expression et provoquant l'apparition d'effets endocriniens (figure 15) [112].

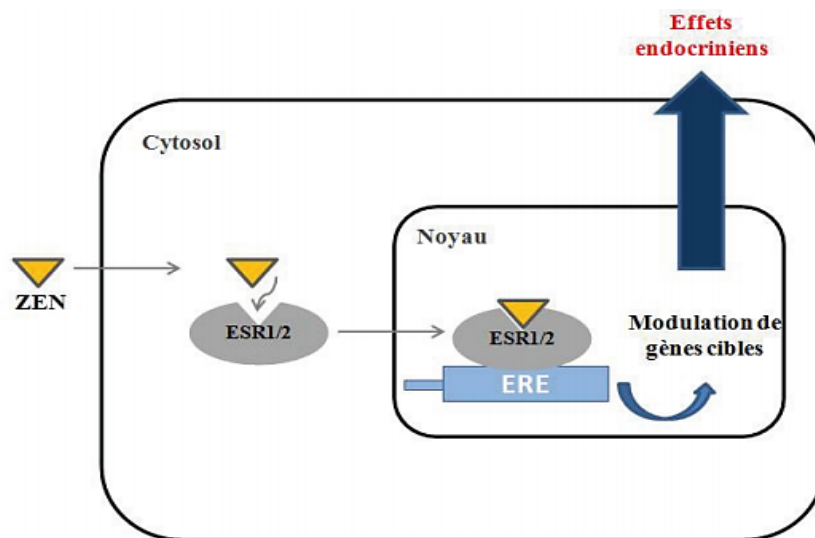


Figure 15 : Mécanisme d'action de la zéaralénone [112].

- **Stress oxydant et mort cellulaire.**

Des études montrent que la ZEN est capable d'induire un stress oxydant qui semble jouer un rôle majeur dans la cytotoxicité provoquée par cette toxine. La ZEN et ses métabolites réduits induisent, *in vitro*, une perturbation du cycle cellulaire, une inhibition de la synthèse des protéines et de l'ADN [113-115] ainsi qu'une augmentation du malondialdéhyde (MDA) qui est un marqueur du stress oxydant [114].

3.4 Propriétés toxicologiques.

Chez les animaux de laboratoire et les animaux domestiques, la zéaralénone induit des altérations au niveau du système reproducteur. Mais aucun effet tératogène n'a été rapporté [49].

3.4.1 Toxicité aiguë.

La ZEN présente une faible toxicité aiguë après administration orale, mais aussi intrapéritonéale chez la souris, le rat et le cobaye. La DL50 varie entre 4 000 et plus de 20 000 mg.kg⁻¹p.c. [116].

L'administration par voie orale d'une dose unique de 40mg/kg de poids corporel à des souris entraîne une infiltration lymphoïde du foie et une réduction des glomérules rénaux [117].

3.4.2 Toxicité chronique.

Plusieurs études de toxicité chronique ont confirmé l'effet œstrogénique de la zéaralénone qui peut s'exprimer même à faibles doses chez de multiples espèces animales. Les effets œstrogéniques dose-dépendants observés chez les souris femelles étaient une fibrose de l'utérus ou l'apparition de canaux kystiques dans les glandes mammaires. Chez les rats mâles, les effets notés étaient : une inflammation de la prostate, une atrophie testiculaire et la présence de canaux kystiques dans les glandes mammaires [49]. Tandis que chez l'homme, la ZEN serait responsable d'« épidémies » de puberté précoce [27].

3.4.3 Génotoxicité.

In vitro, la ZEN a induit des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et une polyploïdie, dans des cellules ovariennes d'hamster chinois [109].

3.4.4 Cancérogénicité.

La zéaralénone et ses dérivés sont classés par le Centre international de recherche sur le cancer dans le groupe 3 (non classables en ce qui concerne leur cancérogénicité pour l'homme), en raison du manque de données sur son potentiel cancérogène [109].

3.4.5 Immunotoxicité.

Plusieurs altérations des paramètres immunologiques ont été observées à des concentrations élevées en ZEN *in vitro* (l'inhibition de la prolifération lymphocytaire mitogène stimulée, augmente la production d'IL-2 et d'IL-5) [109].

3.4.6 Effets sur les fonctions de reproduction.

Le zéaralénone ainsi que ses métabolites présentent un effet œstrogénique associé à leur similarité structurale avec l'hormone sexuelle humaine 17 β -estradiol, et a donc également une affinité et un effet similaires aux récepteurs des œstrogènes, ce qui entraîne des problèmes de fertilité chez l'homme et le bétail (Conseil nordique des ministres 1998) [68].

Plusieurs essais montrent que la liaison de la zéaralénone aux récepteurs des œstrogènes est environ 20 fois inférieure à celle observée avec le 17 β -estradiol [118].

Cependant, la zéaralénone provoque des altérations de la reproduction chez les rongeurs et chez les animaux domestiques. Divers effets œstrogéniques tels qu'une augmentation des résorptions embryolétales, une diminution de la fertilité, une réduction de la taille des portées, des modifications du poids des glandes surrénales, de la thyroïde et de l'hypophyse ainsi que des changements des taux sériques de progestérone et d'œstradiol ont été observés chez la souris, le rat, le cobaye et le lapin [116].

Les porcs sont particulièrement sensibles aux effets œstrogéniques de la zéaralénone. Il a été démontré que cette toxine se liait aux récepteurs œstrogéniques et inhibait l'ovulation, et qu'elle était associée à l'hyperœstrogénie chez le porc [119], provoquant une hypertrophie du tractus génital femelle et une atrophie des testicules chez le mâle [27].

Chez l'homme, quelques études suggèrent une relation entre l'exposition à la ZEN et l'apparition d'une puberté centrale précoce chez les jeunes filles [120, 121] et d'adénocarcinomes endométriaux chez les femmes [122].

4. Les trichothécènes.

4.1. Généralité.

Les trichothécènes (TCT) est une famille qui regroupe environ 148 composés, tous synthétisés par de nombreuses espèces fongiques dont celles des genres *Fusarium*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Myrothecium*, *Trichoderma* et *Stachybotrys* [123]. Ces moisissures contaminent principalement les céréales comme le maïs, le blé, le seigle ou l'avoine, et également les fruits (bananes). Les trichothécènes sont des mycotoxines thermostables, ce qui justifie leurs présences dans des produits finis comme la farine, le pain, les gâteaux secs ou les pâtes [55].

Des cas d'Aleucie Toxique Alimentaire (ATA), leucopénie, thrombopénie et anémie sévère avec aplasie, ont été observés en ex-URSS au milieu du XXe siècle [27].

Bien que le nombre de trichothécènes connus soit maintenant supérieur à 100, les informations sur la présence naturelle dans les aliments se limitent principalement au déoxynivalénol (DON, également appelé vomitoxine), au nivalénol (NIV), à la toxine T-2 (T-2), à la toxine HT-2 (4-deacetyl T-2, HT-2) et au diacétoxyscirpénol (DAS) [124].

4.2. Structure et propriétés physiques et chimiques.

Les trichothécènes appartiennent à la famille des sesquiterpénoïdes formés exclusivement d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Ces composés sont constitués de trois cycles accolés : un cyclopentane, un oxacyclohexane et un cyclohexane (figure 16). Ce squelette tricyclique est nommé « trichothécane » [125]. Tous les trichothécènes naturels disposent d'une double liaison en C9-C10 ainsi qu'un groupement époxy en C12-C13 [49].

Les trichothécènes sont produites à partir du mévalonate [42]. Plus de 100 trichothécènes sont connues ; le désoxynivalénol (DON) et le nivalénol (NIV) sont deux des trichothécènes avec des structures chimiques très similaires [126].

La plupart des trichothécènes manquent d'insaturation conjuguée dans leurs structures, il en résulte l'absence d'absorption dans le spectre ultraviolet (UV), à l'exception de l'absorption finale due à l'insaturation en C-9. Ce manque d'absorbance constitue une source de difficulté

pour réaliser une détection sensible et spécifique en analyse HPLC. En revanche, les trichothécènes de type D donnent des spectres ultraviolets caractéristiques [127].

Ueno, (1977) a classé les trichothécènes en 4 groupes. Ainsi ils sont classés comme macrocycliques ou non macrocycliques, selon la présence d'un ester macrocyclique ou d'un pont ester-éther entre C-4 et C-15 [6, 127, 128] :

- Le **groupe A** regroupe les trichothécènes 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** regroupe les trichothécènes ayant une fonction cétone en C8. Les plus importants sont le nivalénol (NIV), le déoxynivalénol (DON) et la fusarénone-X ;
- Le **groupe C** regroupe les trichothécènes ayant un époxyde supplémentaire entre C7 et C8 tels que la crotochine ;
- Le **groupe D** regroupe les trichothécènes ayant un macrocycle entre C4 et C15 telles que les verrucarines, les roridines et les satratoxines.

Fusarium est le genre majeur impliqué dans la production des trichothécènes non macrocycliques [6]. L'exposition aux TCT des groupes C et D est plus fréquente par voies cutanée et respiratoire. Les groupes A et B étant les plus importants en termes de prévalence naturelle [49].

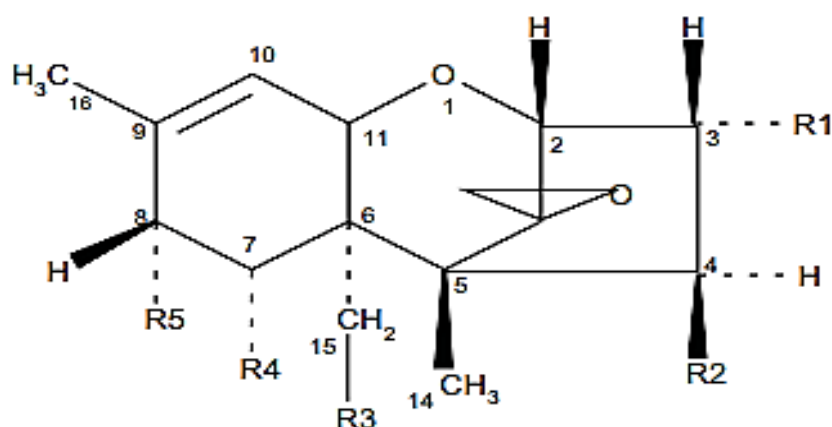


Figure 16 : Structure générale semi développée des trichothécènes [127].

Tableau XI : Principaux trichothécènes [127].

	R1	R2	R3	R4	R5
TOXINE T-2	OH	CH ₃ COO-	CH ₃ COO-	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COO
DAS	OH	CH ₃ COO-	CH ₃ COO-	H	H
DON	OH	H ₂	OH	OH	O
NIV	OH	OH	OH	OH	O

4.3.Métabolisme des trichothécènes.

En général, les trichothécènes absorbés par le tube digestif sont distribués uniformément dans de nombreux tissus et organes, sans accumulation notable dans des organes spécifiques [127].

Les trichothécènes font partie des mycotoxines les plus actifs biologiquement. Leur activation n'est donc pas nécessaire pour exercer leurs effets toxiques. Ils sont toxiques directement grâce au groupement réactif électrophile 12,13-époxyde présent dans leur structure [49]. Les métabolites des trichothécènes produits sont moins toxiques que les toxines mères correspondantes [127].

La plupart des études toxicologiques ont été effectuées sur la toxine T-2 (groupe A). La toxine T-2 est rapidement métabolisée par déacétylation, hydroxylation, glucuronoconjugaison et dé-époxydation. Sa biotransformation par déacétylation aboutit à la formation de toxine HT-2 [55]. La toxine HT-2 peut être ensuite deacétylée, hydroxylée et conjuguée selon différentes voies métaboliques en 3'hydroxy HT62, T-2 triol, 3'hydroxy T-2 triol, 4-deacetylneosolaniol qui est converti en T-2 tetraol et ses conjugués glucuronides. La toxine T-2 peut être aussi directement hydroxylée en 3'hydroxy T-2 [55]. La dé-époxydation et la glucuronoconjugaison, en particulier, sont associées à une détoxification remarquable des trichothécènes [127].

Chez l'animal, la biodisponibilité des trichothécènes varie selon les espèces animales, allant de moins de 10 % chez les ovins et la volaille à plus de 50 % chez le porc [55].

4.4.Mécanisme d'action.

Les trichothécènes sont des inhibiteurs extrêmement puissants de la synthèse des protéines eucaryotes, ce qui leur confère un pouvoir cytotoxique. Différents trichothécènes interfèrent avec les étapes d'initiation, d'élongation et de terminaison de la synthèse des protéines. Par la suite, il semblerait que, tous les trichothécènes inhibent la peptidyl transférase en se liant au même site de liaison aux ribosomes. La trichodermine a été le premier trichothécène à inhiber l'activité de la peptidyl transférase [6, 129].

Les TCT 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 TCT. Ce sont également des activateurs de différentes kinases par le biais d'un mécanisme appelé « le stress ribotoxique ». Ils peuvent augmenter les concentrations des cytokines pro-inflammatoires ainsi que déclencher l'apoptose [49, 130].

La toxine T-2 est un inhibiteur potentiel de la synthèse des protéines *in vivo* et *in vitro* [109]. Alors que la toxine HT-2 a pour cible le système immunitaire [42].

4.5. Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.

Les principales pathologies humaines connues dues à l'exposition aux trichothécènes sont l'Aleucie Toxique Alimentaire (ATA) décrite en Russie et la Stachybotryotoxicose en Europe.

La « Moldy Corn Toxicosis » en Amérique du Nord et la « Red Mold Disease » ou « Akakabi byo disease » en Asie du Sud-Est induisent les mêmes symptômes que les deux maladies précédentes. Ces symptômes sont caractérisés principalement par des troubles hématologiques : thrombocytopénie, perturbation de l'hémostase, leucopénie et agranulocytose [55].

Les trichothécènes sont des agents cytotoxiques puissants. Ils peuvent avoir des effets immunotoxiques, hématotoxiques et myélotoxiques (hémorragies, thrombocytopénie, leucopénie), et sont également irritants pour la peau et peuvent causer des rougeurs à faibles doses [131].

❖ **Trichothécènes du groupe A.**

Les principaux effets du groupe A sont : immunotoxicité, hématotoxicité. Le système immunitaire est une cible primaire de la toxine T-2 et ses effets incluent des modifications du nombre de leucocytes, une hypersensibilité retardée, une diminution des progéniteurs sélectifs des cellules sanguines, une diminution de la formation d'anticorps et un rejet de l'allogreffe [109]. La toxine T-2 est le plus myélotoxique des trichothécènes [55].

L'effet hématotoxique *in vivo*, chez le rat, la souris, le porc, les bovins, les ovins et l'homme se manifeste par une leucopénie, une anémie, une atteinte de la concentration en hémoglobine et de l'hématocrite. La survenue d'hémorragie est un symptôme caractéristique des intoxications par les trichothécènes. Cette hémorragie est due à une diminution du nombre de plaquettes dans le sang circulant et à des dysfonctionnements de celles-ci [55].

Des épidémies d'intoxication aiguë ont été rapportées et dans lesquelles les effets signalés comprenaient des nausées, des vomissements, une irritation du pharynx, des douleurs et une distension abdominales, de la diarrhée, des selles sanglantes, des vertiges et des frissons [109].

❖ **Trichothécènes du groupe B.**

Des atteintes hématotoxiques et myélotoxiques ont été observées chez plusieurs espèces animales après leur exposition aux trichothécènes du groupe B. Notamment, une diminution du nombre de cellules sanguines circulantes due à une myélotoxicité est décrite. Ces troubles hématologiques présentent une amplitude plus faible que ceux induits par les trichothécènes du groupe A. Le déoxynivalénol (DON) est le moins myélotoxique des trichothécènes étudiés [55].

Après administration aiguë, le DON se caractérise par deux effets toxicologiques : diminution de la consommation alimentaire (anorexie) et vomissement [109]. C'est pourquoi, le DON est parfois appelé vomitoxine ou facteur de refus alimentaire [6].

En 1993, le CIRC a classé le désoxynivalénol dans le groupe 3, non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme [109].

5. Les fumonisines.

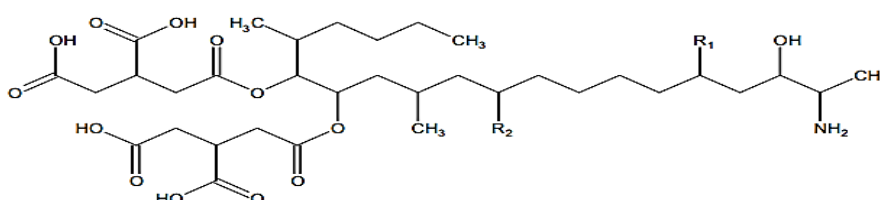
5.1 Généralité.

Les fumonisines sont un groupe de mycotoxines élaborées par les espèces du genre *Fusarium* principalement *Fusarium verticillioides* (anciennement *F. moniliforme*) et *F. proliferatum*. Elles ont été décrites et caractérisées pour la première fois en 1988 [6]. Les fumonisines contaminent fréquemment le maïs et ces dérivés, mais elles sont présentes également dans l'asperge, le riz, le blé, l'orge, la bière, le thé noir et les plantes médicinales [132, 133].

Parmi les principales fumonisines identifiées (A, B, C et P), la fumonisine B1 (FB1) est la plus abondante et occupe une place prépondérante dans la littérature [134].

5.2 Structure et propriétés physico-chimiques.

Les fumonisines sont des mycotoxines chimiquement reliées comme illustré dans la figure 17. Ce sont des analogues des acides gras [74]. Ce sont des composés polaires, solubles dans l'eau et insolubles dans les solvants apolaires [55]. Leur caractère hydrophile est dû à la présence de quatre fonctions acides carboxyliques [49]. Les fumonisines n'absorbent pas en lumière ultraviolette ou en lumière visible et ne sont pas fluorescentes [135]. Par ailleurs, elles sont thermostables, ce qui rend leur destruction au cours des procédés thermiques de séchage et de stérilisation compliquée [136].



	R1	R2	Masse moléculaire
Fumonisine B1 (FB1)	OH	OH	721,8
Fumonisine B2 (FB2)	OH	H	705,8
Fumonisine B3 (FB3)	H	OH	705,8
Fumonisine B4 (FB4)	H	H	689,8

Figure 17 : Structures chimiques des fumonisines [55].

5.3 Mécanisme d'action.

La fumonisine B1 agit par analogie structurale avec la sphingosine (So) et sphinganine (Sa), ce qui cause une perturbation du métabolisme des sphingolipides en inhibant la sphinganine et la sphingosine N-acyltransférase. Cette perturbation provoque une modification du rapport Sa/So dans les tissus, le plasma et l'urine de nombreuses espèces *in vivo* et *ex vivo*, sur culture cellulaire [135, 137]. Le métabolisme des folates est également affecté par l'action de cette mycotoxine. En outre, l'effet toxique de la FB1 sur les mécanismes cellulaires incluent le stress oxydatif, l'apoptose, les altérations dans l'expression des cytokines et la cytotoxicité [49].

Aucun adduit à l'ADN de la FB1 n'a été détecté [109]. D'autre part, la FB1 induit des cassures simple-brin ainsi que des aberrations chromosomiques et des micronoyaux. Elle modifie la transduction du signal et, par conséquent, aurait des propriétés de promoteur de cancer [49].

La FB1 est phytotoxique, elle perturbe la biosynthèse des sphingolipides chez les plantes, endommage les membranes cellulaires et réduit la synthèse de la chlorophylle [109].

5.4 Propriétés toxicologiques et effets sur la santé.

Le principal problème de la fumonisine B1 réside dans la contamination des aliments destinés aux animaux de rente. Chez ces derniers, la FB1 provoque des affections variées ; deux formes d'évolution mortelle étant plus spécifiquement caractérisées : la leucoencéphalomalacie équine et l'œdème pulmonaire porcin. Chez le rat, elle est hépatocarcinogène. Et chez l'homme, elle contribue à la survenue de cancers de l'œsophage et à la formation de plaques d'athérosclérose [135, 138] .

- **Cancérogénicité.**

L'IARC a répertorié les toxines dérivées de *Fusarium* comme des cancérogènes potentiels chez l'homme dans le groupe 2 B [139]. La FB1 semble avoir des propriétés de promoteur de tumeurs. En outre, l'exposition simultanée de la FB1 avec l'aflatoxine B1, qui est un puissant initiateur de cancers, met en place une réelle synergie toxicologique [49].

- **Immunomodulation.**

Des études montrent que la FB1 augmente la production de cytokines inflammatoires par diverses cellules gastriques et intestinales. Cet effet à long terme peut éventuellement être à l'origine de l'apparition ou du développement d'une inflammation et d'une atrophie ultérieure dans les tissus mentionnés ci-dessus [134].

- **Autres effets.**

Les fumonisines peuvent entraîner des effets indésirables sur le système cardiovasculaire (hypertension et athérosclérose) [55]. Une neurotoxicité de la FB1 a été également observée dans un modèle de carpe [140].

Par ailleurs, il y a peu de preuves d'un passage de la mycotoxine au niveau placentaire ou pendant la lactation. En revanche, des études de reproduction, embryotoxicité et tératogénicité sur des embryons de souris, ont montré que la FB1 engendre des anomalies de fermeture du tube neural et des altérations crâniotaciales qui peuvent être évitées par une supplémentation de l'aliment en acide folique. Chez l'homme, une étude récente suggère une association significative entre la consommation d'aliments contaminés par les fumonisines et ces anomalies du tube neural pendant le premier trimestre de la grossesse [55].

6. La patuline.

6.1 Généralité.

La patuline a été isolée pour la première fois par Birkinshaw et *al.* en 1943, à partir de *Penicillium griseofulvum* et *P. expansum*. Elle a été découverte en tant qu'antibiotique, mais sa neurotoxicité est à l'origine de son abandon [141].

Elle a été également isolée de plusieurs espèces appartenant à *Aspergillus*, *Byssochlamys*, *Paecilomyces*. C'est la mycotoxine la plus répandue dans les pommes abîmées et stockées, ainsi que dans les produits dérivés tels que les jus, le cidre, les compotes et autres aliments destinés aux jeunes enfants. Elle est également retrouvée dans les bananes, pêches, jus de raisin, mais en faible taux [49, 142, 143].

6.2 Structure et propriétés physiques et chimiques.

La patuline est un métabolite polycétide. Elle est connue sous une grande diversité de noms (expansine, clavacine, claviformine, clavatine). Il s'agit d'une lactone hétérocyclique insaturée comme illustré dans la figure 18, de poids moléculaire 154 g/mol [55].

Stable à très haute température, son point de fusion est de 111 °C et son maximum d'absorption est à 275 nm. Elle est soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques. Elle est stable en milieu acide, mais perd son activité en milieu alcalin [55].

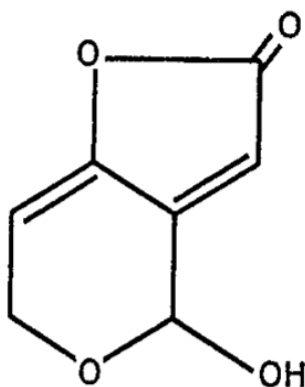


Figure 18 : La patuline [6].

6.3 Mécanisme d'action et propriétés toxicologiques.

La patuline a une forte affinité pour les groupes sulfhydriles, ce qui explique son inhibition de nombreuses enzymes (succinique-déshydrogénase, cytochrome-oxydase, aldolase, ARN polymérase-ADN dépendante A, lactate-déshydrogénase,...). Les adduits de patuline formés avec la cystéine sont moins toxiques que le composé non modifié dans les études de toxicité aiguë, de tératogénicité et de mutagénicité [142, 144].

La patuline présente des propriétés mutagènes, tératogènes, neurotoxiques, immunotoxiques et cytotoxiques [49]. Concernant le caractère cancérigène de la patuline, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), a classé cette toxine dans le groupe 3, où figurent les produits pour lesquels il est impossible de se prononcer quant à la cancérogénicité pour l'homme [145].

La patuline est capable de provoquer des œdèmes pulmonaires et des lésions vasculaires hépatiques, spléniques et rénales [30]. Toutefois, elle engendre accessoirement des dégénérescences des neurones du cortex cérébral, d'où l'apparition de divers symptômes nerveux [146].

Quant à l'immunotoxicité de la patuline, elle se traduit par l'altération de la réponse immunitaire de l'hôte. De nombreuses études *in vitro* ont démontré que la patuline inhibe plusieurs fonctions des macrophages dont la synthèse des protéines [55, 142], altère la fonction membranaire, diminue la production de radicaux oxygénés, la fusion phagosome-lysosome et l'activité des lysosomes [55, 147].

7. Autres mycotoxines.

À côté de ces mycotoxines citées, plusieurs autres mycotoxines sont importantes sans qu'elles soient considérablement répandues. Le tableau XII illustre ces mycotoxines ainsi que les moisissures qui les produisent.

L'ingestion des alcaloïdes produits par *Claviceps purpurea* (ergot du seigle) est connu pour être responsable de « la maladie de l'ergot » ou « l'ergotisme » chez l'Homme en Europe au moyen âge, provoquant la mort de centaines de milliers de personnes [55].

La citrinine est un contaminant courant des céréales (orge, avoine, blé, seigle), et peut également souiller le riz, les fruits secs, le jus de pomme et les fromages, au cours du stockage. C'est une mycotoxine produite principalement par une douzaine d'espèces des genres *Penicillium* et *Aspergillus* [49]. Plus récemment, la citrinine a également été isolée de *Monascus ruber* et de *Monascus purpureus*, une espèce industrielle utilisée pour produire des pigments rouges [148].

Les toxines jaunes du riz (citrinine, citréoviridine, lutékyrine, rugulosine, rubroskyrine et composés apparentés) auraient aggravé le Shoshin-kakke, une forme particulièrement maligne de bérubéri observée au Japon au début du 20ème siècle [6, 149].

D'autres mycotoxines dites trémorgéniques, c'est-à-dire qu'elles sont capables de provoquer des symptômes neurologiques qui vont de tremblements à des crises d'épilepsie pouvant conduire à la mort. Elles comprennent les pénitrèmes, les janthitrèmes, les lolitrèmes, les aflatremes, la paxilline, la paspaline, la paspalicine, la paspalinine et les paspalitrèmes A et B [150].

**Tableau XII : Mycotoxines et moisissures productrices associées
ayant des impacts ponctuels sur la santé humaine et la santé animale [55].**

	Mycotoxines	Principales moisissures productrices
Mycotoxines pouvant être retrouvées dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux	Toxines de Claviceps (dit ergot de seigle)	<i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. paspali</i> , <i>C. africana</i>
	Citrinine	<i>Aspergillus terreus</i> , <i>A. carneus</i> , <i>A. niveus</i> <i>Penicillium verrucosum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>P. expansum</i>
	Toxines d'Alternaria	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Alternaria solani</i>
	Acide cyclopiazonique	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. versicolor</i> , <i>A. tamarii</i> <i>Penicillium</i> dont <i>P. camembertii</i> et <i>P. cyclopium</i>
	Toxines trémorgènes produites par <i>Penicillium</i> et <i>Aspergillus</i>	<i>Penicillium roquefortii</i> , <i>P. crustosum</i> , <i>P. puberrelum</i> <i>Aspergillus clavatus</i> , <i>A. fumigatus</i>
Mycotoxines principalement retrouvées en alimentation animale	Sporidesmines	<i>Pithomyces chartarum</i>
	Toxines de <i>Stachybotrys</i>	<i>Stachybotrys chartarum</i> <i>Neotyphodium coenophialum</i> , <i>N. lolii</i>
	Toxines d'endophytes	<i>Phomopsis leptostromiformis</i>
	Phomopsines	

***Deuxième partie :
Etude de la contamination
fongique des denrées alimentaires
et extraction
de mycotoxines.***

INTRODUCTION

De nombreuses espèces de moisissures présentes dans l'environnement contaminent la chaîne alimentaire. Cela entraîne d'importantes modifications défavorables des propriétés physico-chimiques, altérant ainsi la qualité et l'innocuité des aliments. Toutefois, certains d'entre eux sont aptes d'élaborer et d'excréter des mycotoxines qui sont dotées de pouvoirs néfastes avec un risque élevé pour la santé humaine.

La présence de moisissures productrices de mycotoxines sur une denrée alimentaire n'équivaut pas forcément à la production de mycotoxines. De même, leur absence ne signifie pas nécessairement l'innocuité de la denrée. Mais, si la toxine est synthétisée et qu'elle est suffisamment accumulée dans l'aliment, elle peut provoquer une intoxication aiguë ou chronique chez le consommateur. Seule donc la recherche des mycotoxines elles-mêmes à partir de l'aliment peut apporter une information décisive.

Parmi ces substances, seules quelques-unes préoccupent l'attention des chercheurs. Ce sont les aflatoxines (AFs), l'ochratoxine A (OTA), la fumonisine B1 (FB1), la zéaralénone (ZEA) et les trichothécènes (déoxynivalénol (DON), toxines T-2 et HT2).

Le Maroc est un pays très favorable au développement des moisissures toxinogènes en raison de son climat chaud et humide. En effet, les premières recherches faites à l'IAV Hassan II ont montré que certains produits agricoles marocains étaient contaminés par l'AFB1 et l'OTA [151].

L'objectif de ce travail a donc été d'identifier les espèces de moisissures productrices de mycotoxines dans les produits de base largement utilisés dans la cuisine marocaine. Ainsi, de détecter la production de certaines mycotoxines, notamment les aflatoxines et l'ochratoxine A.

I. MATERIEL ET METHODES.

Type, période et lieu de l'étude : Cette étude est menée au Service de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. Ce travail est étalé sur une période de 3 mois d'étude (Avril à Juin 2019). Cette étude faite pendant le printemps et début de l'été vient compléter une autre étude faite en hivers 2 années auparavant pour voir s'il y a une variabilité saisonnière dans la concentration en mycotoxines.

A. Contamination fongique des denrées alimentaires.

I. Matériel.

I.1 Echantillon à analyser.

Un total de 22 échantillons alimentaires est analysé dans cette étude mycologique dont : le café Nicaragua moulu, café en capsules de la marque *Carion* et 5 arômes de *Nespresso*, le thé moulu (*Soultane*), poudre de chocolat (*Nesquik*) et quelques condiments (cumin, poivre, piment rouge et gingembre). Ces derniers ont été prélevés sur différents points de vente de la ville de Rabat et sous différentes formes (en vrac de la Médina, en vrac d'une grande surface et conditionné en sachet). Dans l'ensemble, 13 échantillons d'épices, 7 échantillons de café, 1 échantillon de thé et 1 échantillon de poudre de chocolat sont étudiés.

I.2 Matériel.

Nous avons utilisé du petit matériel de laboratoire comme une balance de précision pour les pesées, 2 becs bunsen pour assurer une zone d'asepsie, des boîtes de cultures ainsi que de la verrerie. Pour les cultures nous avons utilisé le milieu conventionnel utilisé en mycologie pour l'identification des moisissures à savoir le milieu à l'extrait de Malt, les cultures étant incubées à 25°C dans une étuve. Pour l'identification microscopique, nous avons utilisé du bleu lactophénol pour colorer les différentes structures comme les filaments mycéliens ainsi que les conidies et qui sont observées entre lame et lamelle.

II. Méthodes.

II.1 Réception et étiquetage des échantillons.

Une fois au laboratoire de parasitologie-mycologie, les échantillons ont été mis séparément dans des pots stériles numérotés et conservés dans les conditions ambiantes.



Figure 19 : Répartition des échantillons dans des pots stériles numérotés.

1 : café	3 : poudre de chocolat	5 : poivre	7 : gingembre
2 : thé	4 : cumin	6 : piment rouge	

A, B, C : les différentes origines de chaque échantillon : (A : en vrac de la Médina ;
B : en vrac d'une grande surface ; C : dans un sachet).

II.2 Culture, isolement et identification.

Durant notre étude, nous avons utilisé le milieu à *l'extrait de Malt* qui est le milieu classique pour la culture et l'isolement des moisissures. L'incubation a été faite à 25 °C pendant 14 – 20 jours. La lecture à partir de ce milieu s'est effectuée après 24 à 48 heures pour les levures, et à partir de 4 jours pour les champignons filamenteux.

➤ **Préparation du milieu de culture :**



Figure 20 : Préparation du milieu de culture gélose Agar à l'extrait de Malt.



Figure 21 : Préparation et répartition du milieu au Malt dans des boîtes de Pétri.

➤ **Préparation des échantillons.**

4g de chaque échantillon a été déposé aseptiquement à la surface des boîtes de Pétri contenant le milieu culture. Ces dernières ont été incubées à $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant 14 à 20 jours. Les observations visuelles ont été réalisées toutes les 24h et les colonies qui présentent l'aspect général des différents genres ont été prélevées à l'aide de l'anse de platine.

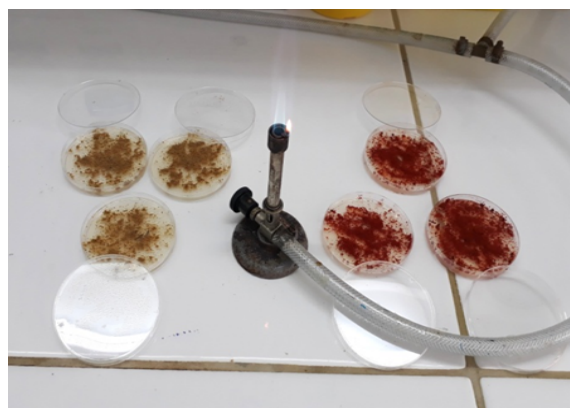


Figure 22: Incubation des échantillons à 25°C. Figure 23: Cumin et piment rouge sur *Malt*.

➤ **Méthodes d'identification des souches fongiques.**

L'identification des champignons filamenteux a reposé essentiellement sur l'observation des critères morphologiques révélés par un examen macroscopique soigneux aux divers stades du développement et par l'observation microscopique des organes de fructification (asexués et sexués) et du mycélium d'autre part.

✓ **Critères d'identification macroscopique.**

L'examen macroscopique des cultures a été fait à l'œil nu ou à la loupe. Les caractères cultureux étudiés sont :

- **Couleur** des colonies (envers et endroit) et leur variation dans le temps, couleur et changement de couleur du milieu ;
- **Texture de la surface** : laineuse, duveteuse, poudreuse, glabre ;
- **Topographie** : plane, surélevée, cérébriforme, avec stries radiales ;
- **Vitesse de croissance (diamètre de la colonie à 7 jours)** : rapide, modérée, lente ;

✓ **Critères d'identification microscopique.**

L'examen microscopique d'une colonie fongique a été réalisé grâce à des préparations à l'état frais (entre lame et lamelle) au bleu coton. En général, l'examen à l'objectif 40 était suffisant pour mettre en évidence la plupart des éléments importants de diagnose : filaments mycéliens et fructifications.



Figure 24: Test de Scotch au bleu coton.

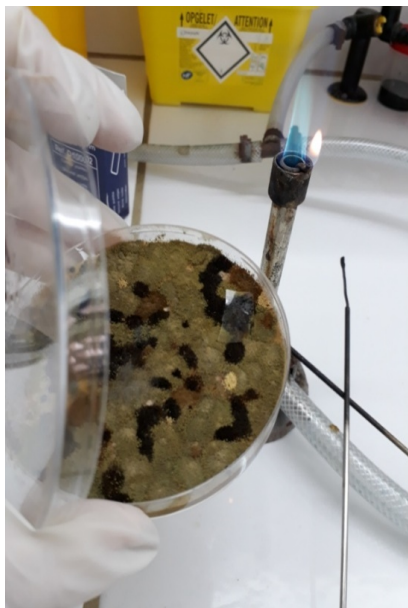


Figure 26: Test de Scotch sur B.P contenant du cumin

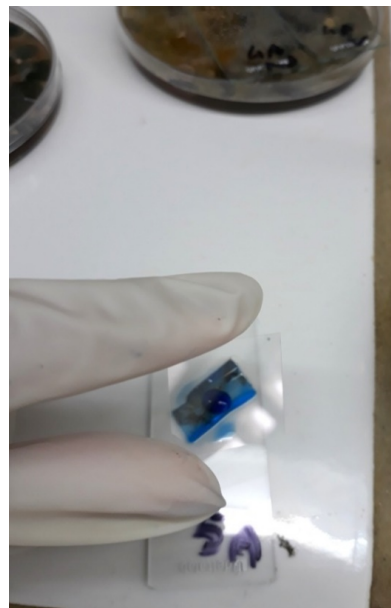


Figure 25: Examen direct au bleu coton.

Les champignons filamenteux ainsi isolés ont été identifiés selon des critères morphologiques répertoriés en fonction des caractères suivants : hyphes cloisonnés ou non, caractéristiques et type de conidiogénèse, étude microscopique du mycélium, morphologie et structure des spores ou conidies, nature des organes différenciés.

B. Extraction des cultures des mycotoxines

I. Matériel et réactifs.

I.1 Matériel.

Les différentes analyses ont été effectuées sur un système de chromatographie liquide ultra-performance (Waters Acquity UPLC) couplé à un spectromètre de masse à triple quadripôle (TQD, Waters). Le système est piloté par le logiciel MassLynx® (version 4.1) et les quantifications ont été réalisées par l'application Target Lynx®. Ce système est noté LC-MSMS.

❖ Performance et principe de la méthode analytique chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse :

La spectrométrie de masse est souvent couplée à une méthode de séparation telle que la chromatographie liquide (LC) ou la chromatographie gazeuse (GC).

Cette méthode est de plus en plus utilisée pour quantifier plusieurs mycotoxines ou métabolites associés, elle est sensible et sélective, et permet d'obtenir la masse moléculaire d'un composé par analyse du rapport m/z (masse/charge) et de corrélérer son spectre de masse avec sa structure.

Les différentes mycotoxines sont séparées sur une échelle de temps par leur élution différentielle, ce qui permet l'évaluation dans l'espace de l'ensemble des entités moléculaires présentes dans un échantillon.

L'association d'une méthode séparative et d'une méthode d'identification permet une élucidation commode des structures des composants d'un mélange complexe.

La spécificité et la possibilité de quantifier plusieurs mycotoxines en une fois, la sensibilité et la simplification de la préparation de l'échantillon font que la LC-MS/MS est pour le moment la technique la plus prometteuse en analyse de mycotoxines.



Figure 27 : Appareillage de LC-MSMS.

I.2 Réactifs.

- Acétonitrile (qualité spectrométrie de masse) ;
- Eau ultra pure (Résistivité : 18,2 M Ω .cm à 25°C, Conductivité : 0,055 μ S/cm à 25°C) produite par un système Milli-Q (Millipore ; France) ;
- Erlenmeyer de 150 ml.

I. Méthodes :

II.1 Préparation d'échantillons et extraction des mycotoxines.

Tout le matériel est préalablement nettoyé par l'Acétonitrile et rincé avec de l'eau. Une quantité de 25 g de l'échantillon est mélangée avec 100 ml d' Acétonitrile/eau (80/20) pendant 2 h, les proportions sont parfois ajustées en fonction de la quantité disponible de l'échantillon. Le mélange est par la suite filtré et dilué 4 fois avec de l'eau, les 20 µl de la dilution sont injectées dans le système LC-MSMS. Les échantillons sont broyés avec un « blinder » en cas de besoin (exemple : *rhizome du gingembre*).

II.2 Conditions analytiques du LCMSMS.

- Le système chromatographique est un UPLC-MSMS (LCMSMS).
- La colonne : BEH C18 1,7 µm ; 2,1 x 100 mm (Waters).
- Température de la colonne : 40°C
- Débit : 0,4 ml/min.
- Phase mobile :
 - Phase A : Eau avec 1 % d'acide formique ;
 - Phase B : Acétonitrile avec 1 % d'acide formique en mode gradient.
- Durée d'analyse : 15 min par échantillon.
- Volume d'injection : 20 µl.
- Température de l'injecteur : 10°C.

II.3 Conditions du spectromètre de masse.

- Mode d'ionisation : Electrospray en mode positif (ESI+).
- Voltage de capillaire : 4000 V.
- Voltage du cône : Variable.
- Gaz de désolvatation : Azote, 800 L/h, 450°C.

- Gaz du cône : Azote 5 L/h.
- Température de la source : 120°C.
- Gaz de collision : Argon à $3,5 \times 10^{-3}$ mBar.
- Mode d'acquisition : Multiple reaction monitoring (MRM) à deux transitions par composé.

II.4 Mycotoxines recherchées.

Durant cette étude, nous avons recherché les mycotoxine suivantes :

- Aflatoxines B1, B2, G1, G2;
- Ochratoxine A.

II. RESULTATS.

Les résultats de l'étude mycologique ont montré une contamination fongique totale des 22 produits analysés, soit un taux global de 100 %.

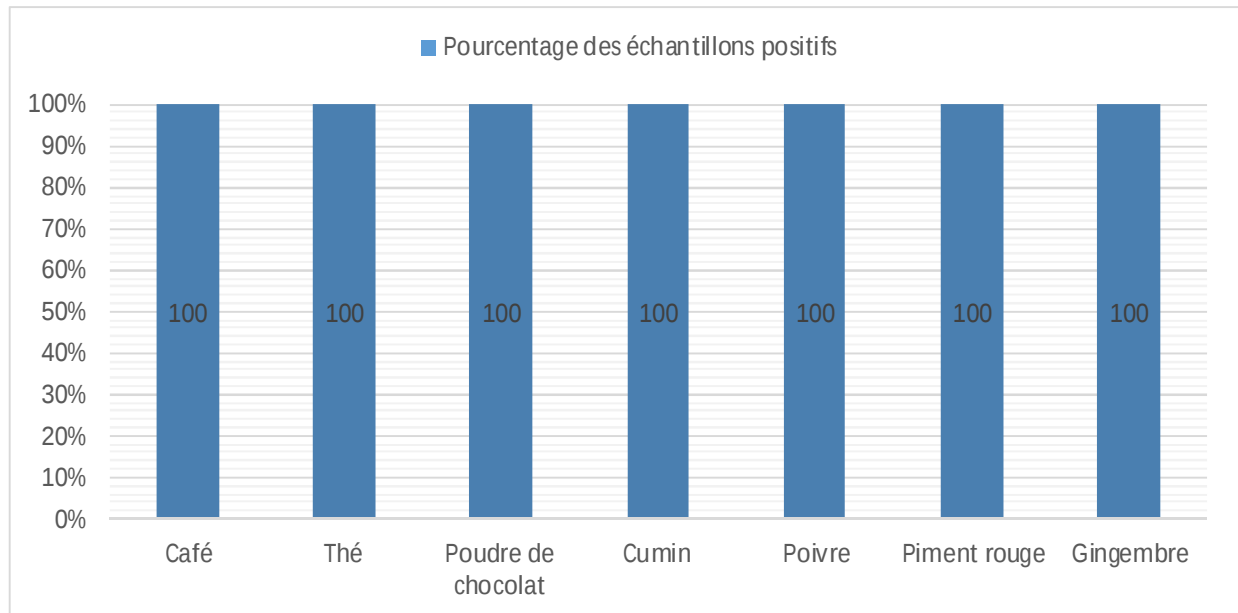


Figure 28 : Pourcentage des échantillons positifs en fonction des denrées alimentaires.

1. Contamination fongique

À partir des différents échantillons, différentes espèces de champignons ont été isolées. Les genres identifiés comprenaient *Aspergillus*, *Penicillium*, Mucorales, *Fusarium* et d'autres espèces comme *Alternaria alternata*, *Beauveria*, *Cladosporium herbarum* et *Paecilomyces variotii* (Tableau XIII).

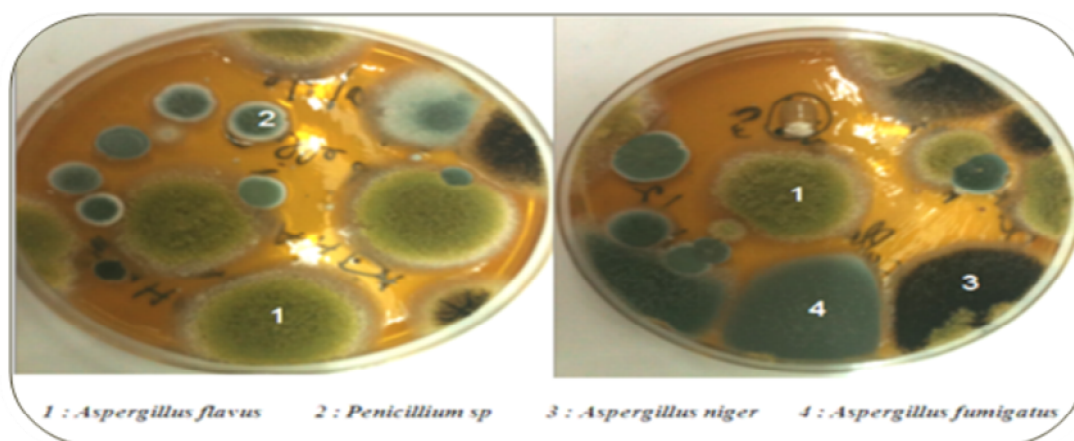


Figure 29: Moisissures présentes dans les différents échantillons après 7 jours d'incubation.

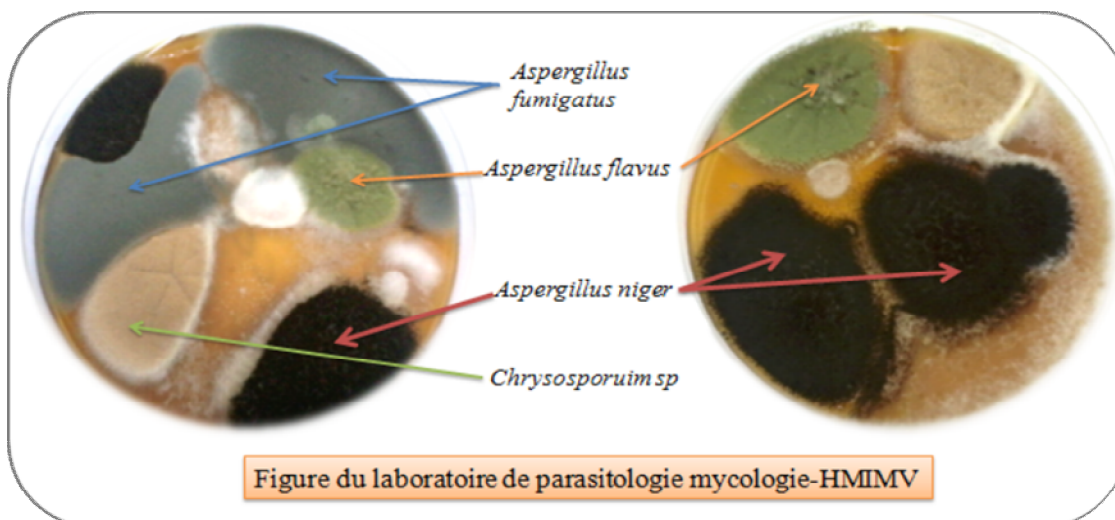


Figure 30 : Moisissures présentes dans les différents échantillons après 14 jours d'incubation.

Tableau XIII : Moisissures isolées en pourcentage.

Moisissures isolées	%
<i>Aspergillus niger</i>	93,75
<i>Aspergillus flavus</i>	93,75
<i>Aspergillus fumigatus</i>	81,25
<i>Aspergillus versicolor</i>	21,87
<i>Aspergillus nidulans</i>	18,75
<i>Aureobasidium sp.</i>	3,12
Mucorales	84,25
<i>Beauveria sp</i>	6,25
<i>Alternaria alternata</i>	31,25
<i>Cladosporium herbarum</i>	12,5
<i>Penicillium sp.</i>	68,75
<i>Acremonium sp</i>	3,12
<i>Fusarium sp</i>	2,5
<i>Paecilomyces variotii</i>	25

Neuf échantillons sont révélés polycontaminés : café moulu, café capsule *Carion*, café capsule *NESPRESSO Roma*, le thé, poudre de chocolat, le cumin, le poivre, le piment rouge et le gingembre, tandis que les capsules *NESPRESSO Cosi*, *Capricio*, *Volluto* et *Livanto* sont monocontaminées.

1.1 Résultats de l'étude mycologique de tous les échantillons.

Le tableau suivant illustre l'identification d'une partie des espèces fongiques isolées dans les échantillons testés : café, thé, poudre de chocolat, cumin, piment rouge, poivre et le gingembre.

Tableau XIV : Différentes espèces fongiques présentes dans les 22 échantillons traités.

Echan-tillons	Moisissures								
	<i>Asp. niger</i>	<i>Asp. flavus</i>	<i>Asp. fumigatus</i>	<i>Asp. nidulans</i>	<i>Peni-cillium sp</i>	<i>Muco-rale</i>	<i>Clado-sporium herbarum</i>	<i>Beauv-eria</i>	<i>Paecilo-mycetes variotii</i>
Café Nicaragua	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Café-capsules Carion	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Capsule Nespresso Roma	-	+	-	-	+	+	-	-	-
Capsule Nespresso Così,	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Capsule Nespresso Livanto	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Capsule Nespresso Volluto	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Capsule Nespresso Capriccio	-	-	-	-		+	-	-	-
Thé	+	-	-	-	+	-	+	-	-
Chocolat (Nesquik)						+	+	-	-
Cumin (A)	+	-	-	+	-	+	-	-	-
Cumin (B)	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Cumin (C)	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Poivre (A)	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Poivre (B)	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Poivre (C)	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Piment rouge (A)	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Piment rouge (B)	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Gingembre (A)	+	-	-		+	+	-	-	-
Gingembre (B)		-	-	-	-	+	-		+
Gingembre (C)	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Gingembre (Rhizome)	-	-	-	-	-	+	-	-	-

2. Extraction des éventuelles cultures des mycotoxines

Exemple de chromatogramme : L'analyse par couplage **LC-MS/MS** consiste à une première détection chromatographique par une chromatographie liquide avec détecteur à barrettes de diodes (LC-DAD), qui permet de mesurer directement l'absorbance sur plusieurs longueurs d'onde à la fois, et une deuxième détection par spectrométrie de masse des molécules préalablement séparées par chromatographie.

a- Aflatoxines.

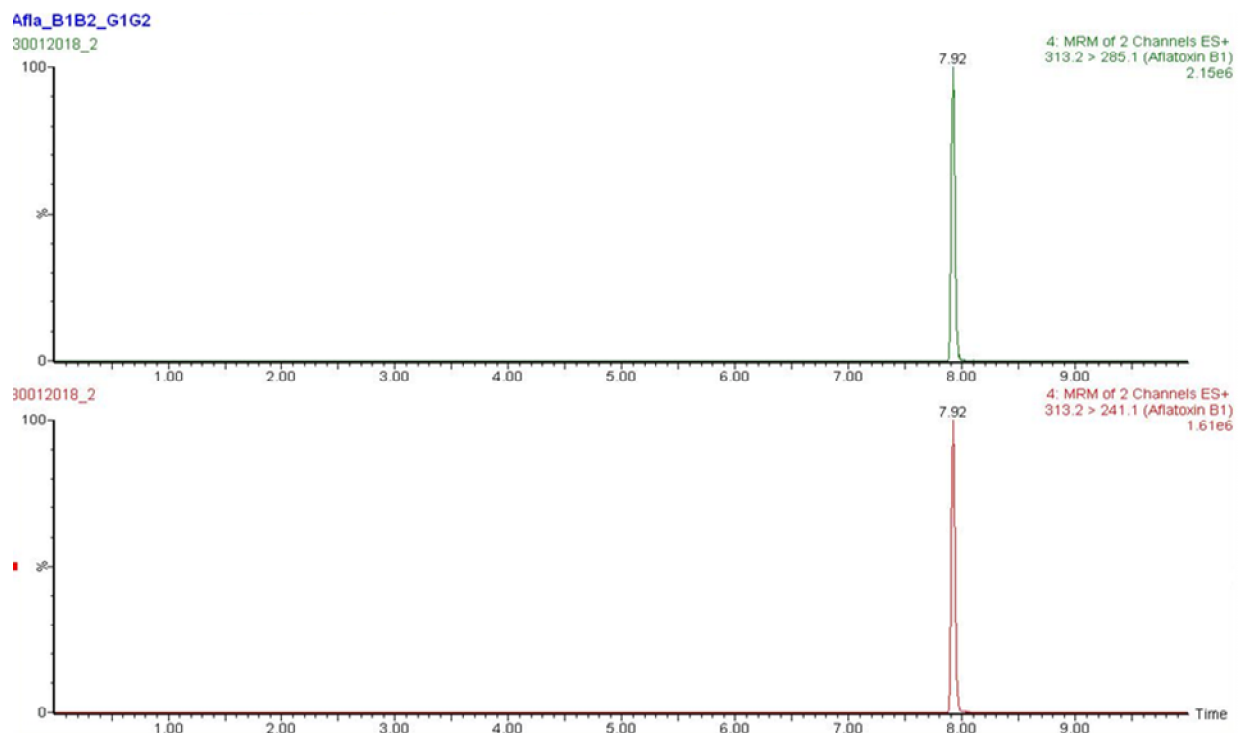


Figure 31: Chromatogramme de l'analyse d'aflatoxine.

b- Ochratoxine A.

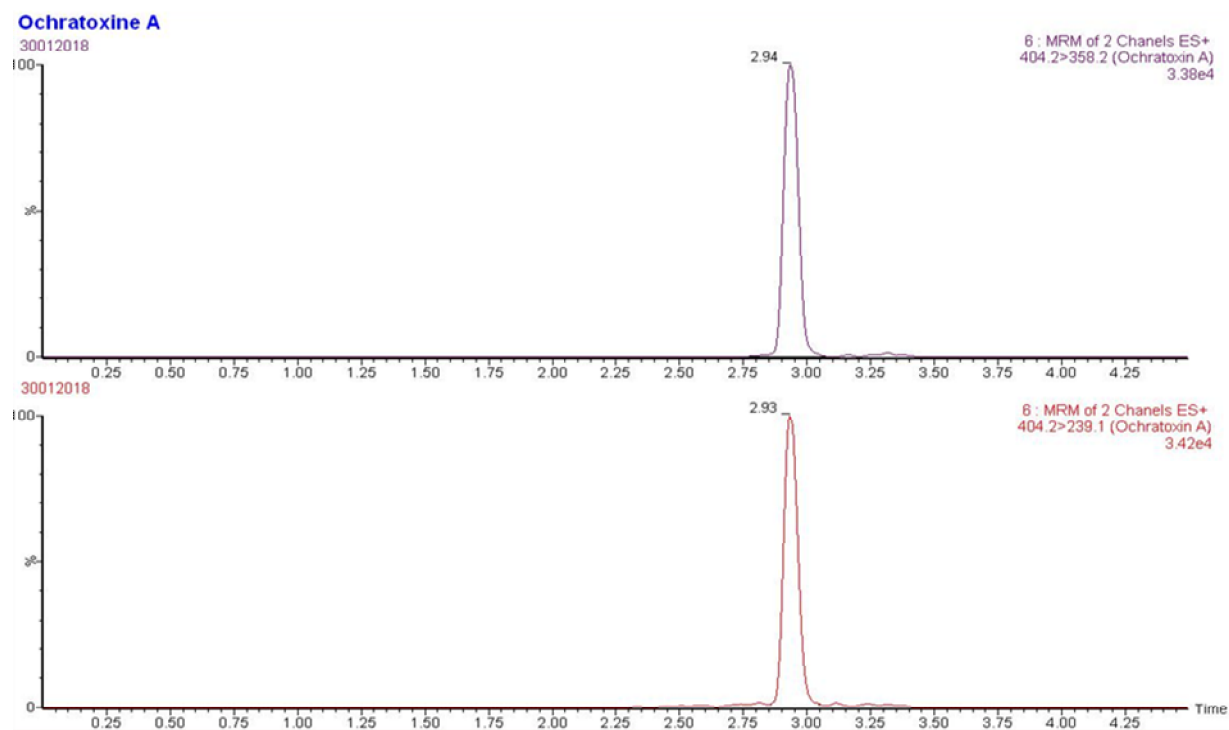


Figure 32 : Chromatogramme de l'analyse de l'ochratoxine A.

➤ Résultats des analyses :

Tableau XV : Détection de la présence des mycotoxines dans les 22 échantillons traités.

Produit	Mycotoxine détectée	Concentration
Thé Sultan	AFB1	3,2 µg/kg
Chocolat Nesquik poudre	Non détectée	-
Café Nicaragua moulu	Non détectée	-
Capsule Carion	Non détectée	-
Nespresso Capsule Roma	Non détectée	-
Nespresso Capsule Cosi	Non détectée	-
Nespresso Capsule Capricio	Non détectée	-
Nespresso capsule Volluto	Non détectée	-
Nespresso Capsule Livanto	AFB1	0,004 µg/kg
Cumin (A)	AFB1	0,07 µg/kg
Cumin (B)	AFB1	0,05 µg/kg
Cumin (C)	AFB1	0,03 µg/kg
Poivre (A)	AFB1	0,16 µg/kg
	OTA	1,43 µg/kg
Poivre (B)	AFB1	0,12 µg/kg
Poivre (C)	AFB1	0,14 µg/kg
Piment rouge (A)	AFB1	3,11 µg/kg
Piment rouge (B)	AFB1	3,25 µg/kg
Piment rouge (C)	AFB1	1,28 µg/kg
Gingembre (A)	AFB1	1,31 µg/kg
Gingembre (B)	AFB1	0,73 µg/kg
Gingembre (C)	AFB1	1,12 µg/kg

III. DISCUSSION.

1. Discussion des résultats de l'étude mycologique.

Dans cette étude, la mycoflore est principalement hétérogène et le pourcentage des échantillons contaminés était de 100%. Les résultats de ces recherches ont détecté 14 espèces fongiques sur l'ensemble des échantillons. Les principaux champignons identifiés sont : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Beauveria*, *Cladosporium herbarum*, *Mucorales*, *Paecilomyces variotii* et *Penicillium sp.* Les espèces fongiques sont nettement différentes en fonction du type et la nature de l'échantillon analysé.

1.1. Café.

Les moisissures isolées dans les différents types de café (café Nicaragua moulu, café en capsules de la marque *Carion* et 5 arômes de *Nespresso*) sont *A. niger*, *A. flavus*, *Penicillium sp* et *Mucorale*.

On constate que les **Mucorales** contaminent tous les échantillons de café, dont 4 échantillons sont monocontaminés par celles-ci, et les 3 autres sont polycontaminés en plus de **Mucorale** par *Aspergillus niger* pour le café moulu *Nicaragua* et *Carion*, et par *A. flavus* et *Penicillium sp* pour le café *Nespresso Roma*. En comparaison, ce dernier présente une contamination principalement hétérogène et non négligeable par rapport aux autres échantillons de café.

Nos résultats sont majoritairement en accord avec ceux de H. Tsubouchi et *al.* (1982, 1983), d'une étude menée au Japon sur la contamination de grains de café vert importés. Les principaux contaminants des échantillons étaient : *Aspergillus glaucus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. ochraceus* et les membres de **Mucorales** [152].

De même, nous avons obtenu des résultats qui sont soutenus par ceux de C. El aaraj et *al.* (2015) qui ont signalé, après une étude faite sur des grains de café commercialisés en Tanger, une contamination fongique par *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus* et des levures. Dans cette même étude, l'*A. niger* était l'espèce dominante par rapport à *A. ochraceus* et *A. flavus* [153].

En outre, de nombreuses études révèlent que les principaux genres de champignons fongiques (*Aspergillus* et *Penicillium*) sont des contaminants naturels du café et sont présents depuis le champ jusqu'au stockage, à différentes étapes de la culture, de la récolte, de la transformation, du transport et du stockage [153, 154].

La croissance de *Penicillium* diminue en faveur de celle d'*Aspergillus* et le taux de contamination par *Penicillium* est inversement proportionnel à la durée de stockage, ce qui explique la prédominance du genre *Aspergillus*, probablement favorisée par un grain très humide et une longue période de stockage [155].

1.2. Thé.

Nous avons obtenu un profil mycologique comportant 3 souches : *Aspergillus niger*, *Penicillium sp* et *Cladosporium herbarum*. Des résultats similaires ont été rapportés concernant le thé Pu-erh par Zhao et al. (2010), qui ont identifié des espèces appartenant à *Aspergillus* et *Penicillium* et 21 espèces d'autres genres [156]. Une autre étude a été effectuée en France sur des échantillons de thé au CHU de Tours, où le genre *Aspergillus* était majoritairement isolé, l'espèce *A. niger* étant retrouvée dans 100 % des échantillons de thé [157].

Quant à la contamination de notre échantillon de thé par *Cladosporium herbarum*, des études concernant la recherche de moisissures dans les thés et les infusions aux herbes ont montré que les genres *Aspergillus* et *Penicillium* prévalent généralement, suivis par les microorganismes appartenant aux genres *Cladosporium*, *Alternaria*, *Rhizopus*, *Absidia* et *Trichoderma* [158].

La culture du thé exige un climat humide et chaud, ce qui convient également à la croissance fongique. Cela peut expliquer la présence de certaines moisissures dans le thé commercialisé.

1.3. Poudre de chocolat.

Nos résultats mycologiques ont révélé la présence de champignons filamenteux de l'ordre de **Mucorale** et également l'espèce *Cladosporium herbarum*.

Certaines des moisissures mentionnées ont été isolées du cacao dans d'autres études, bien que d'autres ne soient pas détectées. Mounjouenpou et *al.* (2008), ont signalé la présence de moisissures dans une expérience où le cacao était traité dans des conditions contrôlées au Cameroun. Elles appartenaient principalement aux genres *Penicillium*, *Aspergillus*, ***Mucor***, *Geotrichum*, *Trichoderma*, ***Rhizopus*** et *Fusarium* [159].

Cependant, nos résultats diffèrent de ceux trouvés en France (2013), au CHU de Tours où l'espèce ***A. niger*** étant retrouvée dans 47 % de chocolat. ***A. fumigatus*** n'était isolé que dans les sachets de chocolat (7 % des échantillons) [157].

1.4. Epices.

L'échantillon d'épice le plus fortement contaminé a été observé dans le cumin, suivi par le gingembre, le poivre et en dernier lieu le piment rouge.

- Cumin.

Dans notre étude, un niveau élevé d'infection fongique du cumin a été observé et la totalité du cumin était infectée par au moins deux genres de champignons.

Les résultats de l'analyse des trois échantillons du cumin (A, B et C) signalent la présence d'***Aspergillus niger***, ***A. flavus***, ***A. fumigatus***, ***A. nidulans***, ***mucorale*** et ***Beauveria***. En comparaison, le cumin conditionné en sachet est l'échantillon le plus contaminé de tous les autres échantillons de cumin et également des autres produits analysés.

Nos résultats sont soutenus par ceux de Shahnaz Dawar et *al.* (2014) où certaines des espèces de champignons mentionnées dans notre étude ont été détectées à partir de graines de cumin recueillies dans différentes localités du Pakistan, y compris *Alternaria* sp, *Aspergillus clavatus*, ***A. flavus***, ***A. niger***, *A. Ochracheus*, *A. Wentii*, *Cladosporium* spp. *Fusarium oxysporum*, ***Mucor* spp.**, *Paecilomyces variotii*, *Penicillium* sp., ***Rhizopus* spp**, et d'autres espèces fongiques [160], bien que ***A. fumigatus*** et ***Beauveria*** n'ont pas été isolées.

Cependant, en 2013, une étude réalisée sur les épices commercialisées au Maroc détecte une contamination de 80 % à 100 % des échantillons de cumin par des membres ***Aspergillus*** de la section ***Fumigati*** [161].

- Poivre.

Nos résultats montrent que les trois origines des échantillons du poivre (A, B et C) sont contaminées par *Aspergillus niger*. Le poivre en vrac d'une grande surface et le poivre conditionné (sachet) sont tous les deux infectés par les mêmes espèces fongiques : *A. niger* et *Mucorale*. Quant au poivre en vrac de la Médina, il a connu la présence de *Penicillium sp* en plus d'*A. niger*.

Nos résultats sont légèrement proches de ceux trouvés au Brésil en 2000, où l'*A. niger* était la deuxième espèce dominante sur les deux types de poivre (noir et blanc) après l'*Aspergillus flavus* qui était le plus souvent isolé et était plus prévalent sur le poivre noir que le poivre blanc. Parmi les autres espèces mycotoxinogènes potentielles isolées figurées : *A. ochraceus*, *A. tamarii*, *A. versicolor*, *Emericella nidulans*. Dans la même étude *Penicillium brevicompactum* était le plus commun des pénicillines présentes sur les deux types de poivres [162].

- Piment rouge.

Les trois types du piment rouge ont montré un même résultat présenté par une contamination fongique par *Aspergillus niger* et *Mucorale*.

Les résultats obtenus diffèrent avec ceux trouvés au Nigeria (2019), où *Aspergillus flavus* était l'espèce la plus dominante dans les échantillons de piment analysés [163].

- Gingembre.

Quatre champignons filamenteux ont été identifiés dans les différents échantillons du gingembre. On constate que tous les quatre types de gingembre sont contaminés par les *Mucorales*, en plus d'*Aspergillus niger* et *Penicillium sp* pour le gingembre en vrac de la Médina, *Paecilomyces variotii* pour le gingembre en vrac d'une grande surface et *Aspergillus niger* pour le gingembre conditionné. Tandis que le gingembre (rhizome) est infecté seulement par les *Mucorales*.

Cependant, nos résultats diffèrent de ceux exposés au Danemark par D. P. Overy et J. C. Frisvad où vingt échantillons de rhizome de gingembre moisi ont été prélevés, *Penicillium brevicompactum* était l'espèce prédominante et était isolée dans 85% des échantillons [164].

Dans cette étude, on peut estimer que la contamination de cette épice par *Aspergillus niger*, *Penicillium sp* et *Paecilomyces variotii* est survenu pendant la transformation, le transport et/ou le stockage en raison des conditions inappropriées telles que la température et l'humidité élevées. Contrairement aux **Mucorales** qui se sont développés en dehors de ces procédés.

De plus, Zinedine et al. (2007) ont mentionné qu'au Maroc certaines des épices commercialisées (le gingembre et le piment) sont illégalement additionnées par d'autres produits comme la farine du blé (luxé), en plus d'un ajout volontaire d'un colorant artificiel pour restaurer la couleur normale de l'épice [165].

Sur la base des résultats obtenus dans cette étude, nos résultats indiquent que la diversité des espèces est grande. Cela peut s'expliquer par les conditions climatiques particulières, notamment la température et l'humidité de Rabat qui ont eu une grande influence sur la présence de certains champignons mycotoxigènes dans les aliments.

Par ailleurs, la contamination des aliments analysés par les moisissures peut être due au fait que les spores sont en suspension dans l'atmosphère et présentes dans le sol, et peuvent contaminer les denrées alimentaires lors des processus de fabrication par l'intermédiaire des matériaux utilisés (conteneur contaminé par exemple), ou lors du stockage. Cela peut conduire à la production de moisissure si certaines conditions sont réunies y compris l'humidité et la température. Cependant, c'est deux conditions sont le plus souvent rencontrées au cours de la fabrication, comme ils peuvent exister pendant le stockage, s'ils ne sont pas bien gérer.

2. Discussion de l'extraction des mycotoxines.

La recherche des mycotoxines dans les échantillons étudiés révèle la présence de deux principales mycotoxines : aflatoxine B1 et ochratoxine A. Cela peut s'expliquer par la contamination de ces échantillons par deux genres de moisissures toxigènes : *Aspergillus* et *Penicillium sp*.

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de la contamination fongique et de l'extraction des mycotoxines.

Tableau XVII : Moisissures et mycotoxines détectées dans les différents échantillons.

Echantillon	Moisissures isolées	Mycotoxines extraites	Concentration
Thé Sultan	<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp + <i>Cladosporium herbarum</i>	AFB1	3,2 µg/kg
Chocolat poudre Nesquik	Mucorale + <i>Cladosporium herbarum</i>	Non détectée	-
Café Nicaragua moulu	<i>A. niger</i> + Mucorale	Non détectée	-
Capsule Carion	<i>A. niger</i> + Mucorale	Non détectée	-
Nespresso Capsule Roma	<i>A. flavus</i> + <i>Penicillium</i> sp + Mucorale	Non détectée	-
Nespresso Capsule Cusi	Mucorale	Non détectée	-
Nespresso Capsule Capricio	Mucorale	Non détectée	-
Nespresso Capsule Volluto	Mucorale	Non détectée	-
Nespresso Capsule Livanto	Mucorale	AFB1	0,004 µg/kg
Cumin (A)	<i>A. niger</i> + <i>A. nidulans</i> + Mucorale	AFB1	0,07 µg/kg
Cumin (B)	<i>A. niger</i> + Mucorale	AFB1	0,05 µg/kg
Cumin (C)	<i>A. niger</i> + <i>A. flavus</i> + <i>A. fumigatus</i> + Mucorale + <i>Beauveria</i>	AFB1	0,03 µg/kg
Poivre (A)	<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	AFB1 OTA	0,16 µg/kg
			1,43 µg/kg
Poivre (B)	<i>A. niger</i> + Mucorale	AFB1	0,12 µg/kg
Poivre (C)	<i>A. niger</i> + Mucorale	AFB1	0,14 µg/kg
Piment rouge (A)	<i>A. niger</i> + Mucorale	AFB1	3,11 µg/kg
Piment rouge (B)	<i>A. niger</i> + Mucorale	AFB1	3,25 µg/kg
Piment rouge (C)	<i>A. niger</i> + Mucorale	AFB1	1,28 µg/kg
Gingembre (A)	<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp + Mucorale	AFB1	1,31 µg/kg
Gingembre (B)	Mucorale + <i>Paecilomyces variotii</i>	AFB1	0,73 µg/kg
Gingembre (C)	<i>A. niger</i> + Mucorale	AFB1	1,12 µg/kg

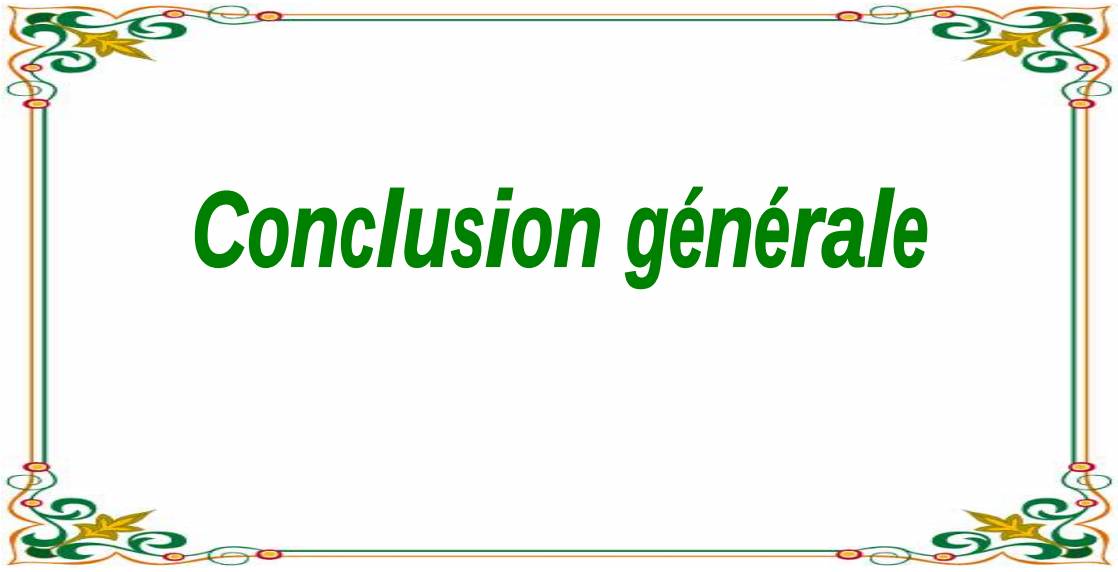
L'analyse par couplage LC-MS/MS a montré que tous les échantillons des épices, le thé et un seul type de café (Nespresso Capsule Livanto) sont contaminés par l'aflatoxine B1 à des concentrations variant de **0,004 µg/kg** à **3,25 µg/kg**.

On constate que les différents types du piment rouge (A, B et C), présentent des concentrations en AFB1 plus élevées en comparaison aux autres épices, et qui varient de **3,25 µg/kg** à **1,28 µg/kg**, suivi par le gingembre avec des taux de **1,31 µg/kg** à **0,73 µg/kg**, puis le poivre et le cumin avec des concentrations qui varient respectivement de **0,16 µg/kg** à **0,12 µg/kg** et de **0,07 µg/kg** à **0,03 µg/kg**.

Les concentrations obtenues restent inférieures aux normes fixées par le ministre de l'agriculture et de la pêche maritime et du ministre de la santé (arrêté n°1643-16 du 23 chaabane 1437 (30 mai 2016)), qui stipule que pour la catégorie « 2.1.14 » concernant les épices (y compris les piments, le poivre, le gingembre) la limite maximale est de **5 µg/kg**. (Voir annexe 1).

Quant à l'OTA, seul le poivre (en vrac de la Médina) s'est révélé contaminé par celle-ci à une concentration de **1,43 µg/kg** qui demeure inférieure à la limite maximale autorisée qui est de **15 µg/kg**. (Voir annexe 1 catégorie « 2.2.11 »).

Les résultats obtenus ont montré que les taux des mycotoxines détectées, notamment l'OTA et l'AFB1, sont conformes aux limites maximales autorisées.



Conclusion générale

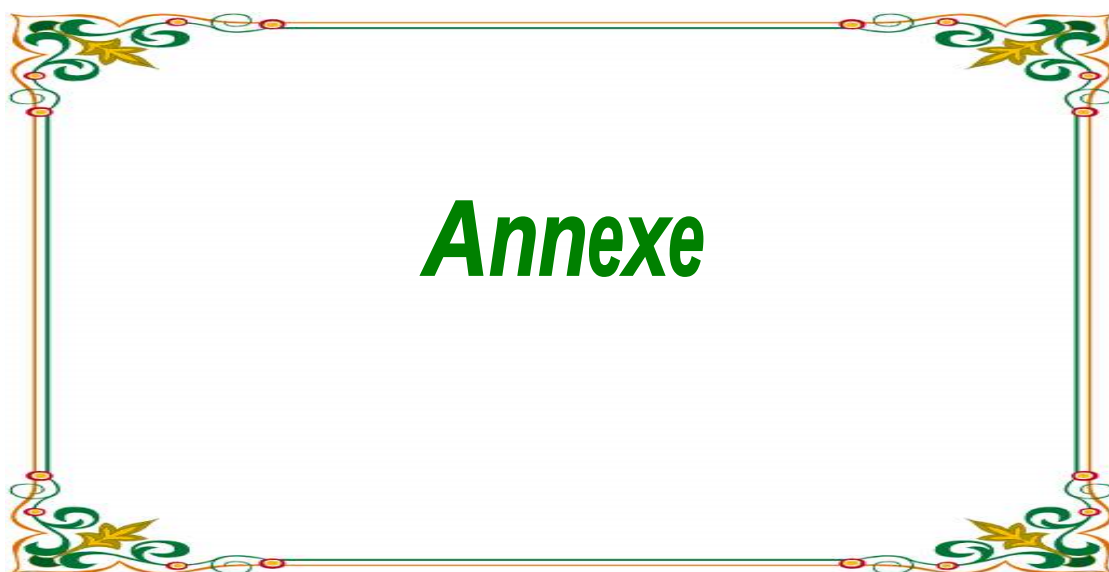
La qualité sanitaire des produits alimentaires peut être détériorée par toute une gamme de contaminants, incluant les moisissures toxigènes. Ces derniers sont responsables de la sécrétion des toxines. *Aspergillus* et *Penicillium* dites également moisissures de stockage, élaborent des mycotoxines douées de potentialités toxiques à l'égard de l'homme et des animaux.

Dans cette recherche, 22 échantillons de différentes denrées alimentaires ont été analysés en vue de déceler une contamination fongique ainsi que les mycotoxines. Ces échantillons ont été récoltés dans différents points de vente de la ville de Rabat au Maroc. Ainsi, il a été révélé une contamination globale par différentes moisissures y compris *Aspergillus* et *Penicillium* sp. La détermination des mycotoxines a été faite par couplage LC-MSMS. Les résultats ont montré que certains des échantillons analysés sont contaminés par l'AFB1 et l'OTA, avec des concentrations inférieures aux normes fixées par la réglementation marocaine.

Dans tous les pays chauds et humides, les conditions météorologiques et agronomiques sont propices à la croissance des champignons et en conséquence à la production des mycotoxines. En effet, la négligence des bonnes pratiques agricoles (BPA) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) est l'une des principales causes de cette contamination.

Il est difficile à l'heure actuelle d'éliminer totalement les mycotoxines des produits contaminés. De ce fait, les principaux moyens de lutte visent premièrement à prévenir la contamination fongique des matières premières en appliquant les recommandations et les stratégies appropriées. Si la contamination par les mycotoxines s'est opérée, elle peut être atténuée en mettant en œuvre diverses mesures comprenant une transformation, une décontamination et une ségrégation principalement après la récolte.

En perspectives, des études supplémentaires intégrant la recherche d'autres mycotoxines (DON, T-2, et HT-2) et l'analyse du potentiel toxique, sont nécessaires pour mieux évaluer l'importance des espèces et la contamination des denrées alimentaires largement utilisées dans la cuisine marocaine, afin de protéger la population contre les risques nocifs associés à la contamination par les mycotoxines.



Annexe 1 : à l'arrêté conjoint du ministre de l'agriculture et de la pêche maritime et du ministre de la santé n°1643-16 du 23 chaabane 1437 (30 mai 2016) fixant les limites maximales de contaminants autorisées dans ou sur les produits primaires et les produits alimentaires.

(modifié par l'arrêté conjoint n°120-18 du 3 jourmada II 1439 (20 février 2018) BO n°6666 du 19/04/2018, page 1105)

Arrêté conjoint du ministre de l'agriculture et de la pêche maritime et du ministre de la santé n°1643-16 du 23 chaabane 1437 (30 mai 2016) fixant les limites maximales autorisées des contaminants dans les produits primaires et les produits alimentaires.

(BO n°6514 du 03/11/2016, page 1681)

LE MINISTRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE MARITIME,

LE MINISTRE DE LA SANTE,

Vu le décret n°2□10□473 du 7 chaoual 1432 (6 septembre 2011) pris pour l'application de certaines dispositions de la loi n°28□07 relative à la sécurité sanitaire des produits alimentaires, notamment son article 53,

Rabat, le 23 chaabane 1437 (30 mai 2016)

Le ministre de l'agriculture et de la pêche maritime, AZIZ AKHANNOUCH

Le ministre de la santé, EL HOUSSAINE LOUARDI

Catégorie	Produit primaire ou produit alimentaire	Limites maximales (µg /kg)			Seuil d'alerte (µg /kg)	Date limite d'application des seuils d'alerte
2.1	Aflatoxines	B1	Somme de B1, B2, G1et G2	M1	M1	
2.1.1	Arachides et autres graines oléagineuses, noix du Brésil destinées à être soumises à un traitement de tri ou à d'autres méthodes physiques avant consommation humaine ou utilisation comme ingrédients de produits alimentaires, sauf si elles sont destinées à être broyées pour la fabrication d'huile végétale raffinée	8,0	15,0	-	-	-
2.1.2	Amandes, pistaches et noyaux d'abricot destinés à être soumis à un traitement de tri ou à d'autres méthodes physiques avant consommation humaine ou utilisation comme ingrédients de produits alimentaires	12,0	15,0	-	-	-
2.1.3	Fruits à coque, exception faite des fruits à coque énumérés aux points 2.1.1 et 2.1.2, destinés à être soumis à un traitement de tri, ou à d'autres méthodes physiques avant consommation humaine ou utilisation comme ingrédient de produits alimentaires	5,0	10,0	-	-	-
2.1.4	Arachides et autres graines oléagineuses et produits dérivés de leur transformation, destinés à la consommation humaine directe ou à une utilisation comme ingrédients de produits alimentaires à l'exception : - des huiles végétales brutes destinées à être raffinées - des huiles végétales raffinées	2,0	4,0	-	-	-
2.1.5	Amandes, pistaches et noyaux d'abricot destinés à la consommation humaine directe ou à une utilisation comme ingrédients de produits alimentaires	8,0	10,0	-	-	-

2.1.6	Noisettes et noix du Brésil destinées à la consommation humaine directe ou à une utilisation comme ingrédients de produits alimentaires	5,0	10,0	-	-	-
2.1.7	Fruits à coque, exception faite des fruits à coque -énumérés aux points 2.1.5. et 2.1.6, et produits dérivés de leur transformation destinés à la consommation humaine directe ou à une utilisation directe comme ingrédient de produits alimentaires	2,0	4,0	-	-	-
2.1.8	Fruits séchés, autres que les figues sèches, destinés à être soumis à un traitement de tri ou à d'autres méthodes physiques avant consommation humaine ou utilisation comme ingrédients de produits alimentaires	5,0	10,0	-	-	-
2.1.9	Fruits séchés, autres que les figues sèches, et produits dérivés de leur transformation, destinés à la consommation humaine directe ou à une utilisation comme ingrédients de produits alimentaires	2,0	4,0	-	-	-
2.1.10	Figues sèches	6,0	10,0	-	-	-
2.1.11	Toutes les céréales et tous les produits dérivés de céréales, y compris les produits de céréales transformés, à l'exception des produits alimentaires figurant aux points 2.1.12, 2.1.15 et 2.1.17	2,0	4,0	-	-	-
2.1.12	Maïs et riz destinés à être soumis à un traitement de triage ou à d'autres méthodes physiques avant consommation humaine ou utilisation comme ingrédients de produits alimentaires	5,0	10,0	-	-	-
2.1.13	Lait cru, lait traité thermiquement et lait destiné à la fabrication de produits à base de lait	-	-	-	0,05	3 ans
2.1.14	Catégories suivantes d'épices : Capsicum spp. (fruits séchés dérivés, entiers ou en poudre, y compris les piments, la poudre de piment, le poivre de Cayenne et le paprika) Piper spp. (fruits dérivés, y compris le poivre blanc et le poivre noir) Myristica fragrans (noix de muscade) Zingiber officinale (gingembre) Curcuma	5,0	10,0	-	-	-

	longa (safran des Indes) Mélanges d'épices contenant une ou plusieurs des épices susmentionnées					
2.1.15	Préparations à base de céréales et aliments pour bébés destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge	0,10	-	-	-	-
2.1.16	Préparations pour nourrissons et préparations de suite, y compris le lait pour nourrissons et le lait de suite	-	-	0,025	-	-
2.1.17	Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, spécifiquement pour les nourrissons	0,10	-	0,025	-	-
2.2	Ochratoxine A	Limites maximales (µg /kg)			Seuil d'alerte (µg /kg)	Date limite d'application des seuils d'alerte
2.2.1	Céréales brutes	5,0			-	-
2.2.2	Tous les produits dérivés de céréales brutes, y compris les produits de céréales transformées et les céréales destinés à la consommation humaine directe, à l'exception des produits alimentaires figurant aux points 2.2.9, 2.2.10 et 2.2.14	3,0			-	-
2.2.3	Raisins secs (raisins de Corinthe, sultanes et autres raisins secs)	-			10,0	3 ans
2.2.4	Grains de café torréfié et café torréfié moulu, à l'exception du café soluble	5,0			-	-
2.2.5	Café soluble (café instantané)	10,0			-	-
2.2.6	Vins (y compris les vins mousseux, mais à l'exclusion des vins de liqueur et des vins ayant un titre alcoométrique volumique minimal de 15%) et vins de fruits	-			2,0	3 ans
2.2.7	Vins aromatisés, boissons aromatisées à base de vin et cocktails aromatisés de produits vitivinicoles	-			2,0	3 ans
2.2.8	Jus de raisin, jus de raisin concentré reconstitué, nectar de raisin, moût de raisins et moût de raisins concentré reconstitué, destinés à la consommation humaine directe	-			2,0	3 ans
2.2.9	Préparations à base de céréales et aliments pour bébés destinés aux nourrissons et enfants en bas âge	0,5			-	-

2.2.10	Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, spécifiquement pour les nourrissons	0,5	-	-
2.2.11	Épices, y compris séchées Piper spp. (les fruits qui en proviennent, y compris le poivre blanc et le poivre noir) Myristica fragrans (noix de muscade) Zingiber officinale (gingembre) Curcuma longa (safran des Indes) Capsicum spp. (fruits séchés, entiers ou en poudre, y compris les piments, la poudre de piment, le poivre de Cayenne et le paprika) Mélanges d'épices contenant une des épices susmentionnées	15	-	-
2.2.12	Bois de réglisse (Glycyrrhiza glabra, Glycyrrhiza inflata et autres espèces), ingrédient pour infusion	-	20	3 ans
2.2.13	Extrait de réglisse (Glycyrrhiza glabra, Glycyrrhiza inflata et autres espèces), pour utilisation dans des produits alimentaires, en particulier les boissons et la confiserie	-	80	3 ans
2.2.14	Gluten de blé non vendu directement au consommateur	8,0	-	-



Résumés

RESUME

Titre : Les mycotoxines alimentaires.

Auteur : RKIBA Zineb

Rapporteur : Professeur LMIMOUNI Badre Eddine

Mots clés : Aflatoxine, *Aspergillus*, Denrée alimentaire, Moisissure, Mycotoxine.

Les mycotoxines sont des substances chimiques issues du métabolisme secondaire, d'un certain nombre de moisissures appartenant principalement aux genres *Penicillium*, *Aspergillus* et *Fusarium*, pouvant se développer à tous les stades de la production agro-alimentaire ; que ce soit au niveau des champs, ou lors du stockage, sous certaines conditions environnementales. Les mycotoxines sont capables à faibles concentrations d'induire un effet toxique quand elles sont ingérées, inhalées ou absorbées par la peau. Les plus préoccupantes étant : les aflatoxines, les fumonisines, l'ochratoxine A, la zéaralénone, la patuline, la citrinine, les trichothécènes.

Le but du présent travail est de détecter la présence des mycotoxines dans certains aliments commercialisés au Maroc. Pour ce faire, une étude a été effectuée au service de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat sur 22 échantillons : 13 échantillons d'épices, 7 échantillons de café, 1 échantillon de thé et 1 échantillon de poudre de chocolat.

Les résultats de cette étude ont montré une mycoflore hétérogène et le pourcentage des échantillons contaminés était de 100%. *Aspergillus*, Mucorales et *Penicillium* étaient les plus rencontrés. L'analyse par couplage LC-MSMS a montré une contamination de certains échantillons par l'AFB1 et l'OTA, avec des concentrations conformes aux normes fixées par la réglementation marocaine.

Le respect des bonnes pratiques culturales associé à une bonne gestion de l'humidité et de la température, tout au long du processus de transformation et de la chaîne d'approvisionnement, est très important pour prévenir la contamination fongique et éviter la production des mycotoxines.

ABSTRACT

Title: Mycotoxins in food.

Author: RKIBA Zineb.

Protractor: Professor LMIMOUNI Badre Eddine.

Key words: Aflatoxin, *Aspergillus*, Foodstuff, Mould, Mycotoxin.

Mycotoxins are chemical substances resulting from secondary metabolism, from a number of molds mainly belonging to the genus *Penicillium*, *Aspergillus* and *Fusarium*. Under certain environmental conditions, these molds are likely to develop at all stages of foodstuffs production; whether at the field level, or during storage. These mycotoxins are able, at low concentrations, to induce a toxic effect when ingested, inhaled or absorbed through the skin. The most worrisome are: aflatoxins, fumonisins, ochratoxin A, zearalenone, patulin, citrinin, trichothecenes.

The purpose of the present work was to detect the presence of mycotoxins in certain foods marketed in Morocco, in the city of Rabat. To do this, a study was carried out on 22 samples: 13 samples of spices, 7 samples of coffee, 1 sample of tea and 1 sample of chocolate powder.

The results of this study showed a heterogeneous mycoflora and the percentage of contaminated samples was 100%. *Aspergillus*, *Mucorales* and *Penicillium* were the most frequently encountered molds. The analysis by LC-MSMS showed a contamination of certain samples by AFB1 and OTA, with concentrations which are in conformity with the standards fixed by the Moroccan regulation.

The respect of the good farming practices, and a good management of the humidity and the temperature throughout the process of transformation and the supply chain, are very important to prevent contamination and mycotoxin production.

ملخص

العنوان: السموم الفطرية الغذائية.

المؤلف: ارقية زينب

المشرف: لميموني بدر الدين

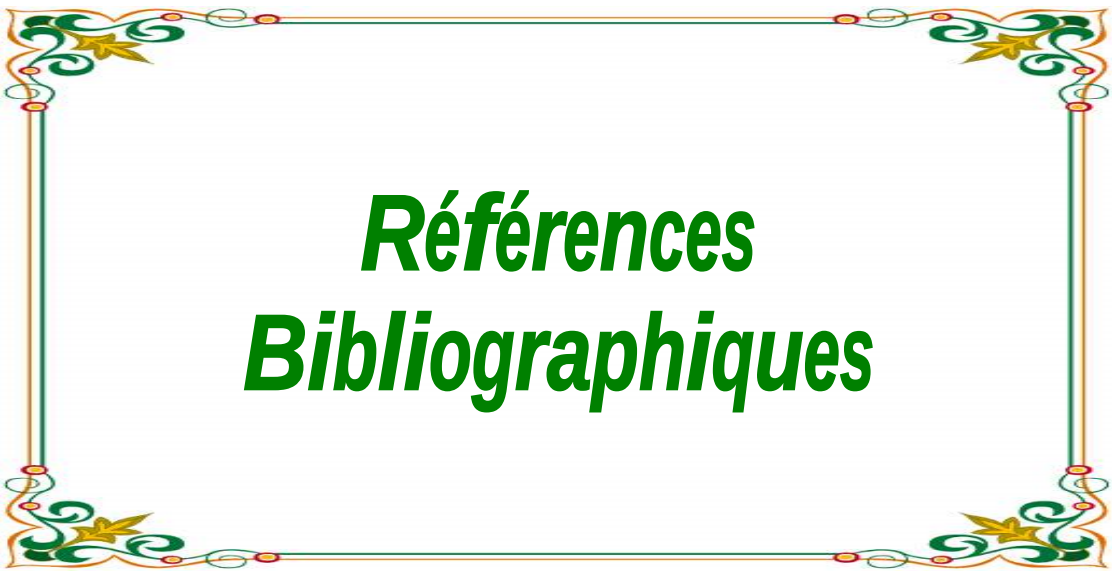
الكلمات الأساسية: *Aspergillus* ، الأفلاتوكسين ، السموم الفطرية ، العفن ، المواد الغذائية

السموم الفطرية هي مواد كيميائية ناتجة عن عمليات الأيض الثانوي للعفن الفطري، هذا الأخير ينتمي إلى عدة أجناس من بينها *Penicillium*، *Aspergillus* و *Fusarium*. في ظل ظروف بيئية معينة، من المحتمل أن يتكون هذا العفن في جميع مراحل إنتاج الأغذية الزراعية؛ سواء على مستوى الحقول، أو أثناء التخزين. ولعل أكثرها خطورة هي: الأفلاتوكسين، الفومونيزين، الأوكراتوكسين A، زيرالينون، الباتولين، السيتريزولين، التريثوكسين.

الهدف من هذا العمل هو اكتشاف وجود السموم الفطرية في بعض الأطعمة التي يتم تسويقها في المغرب. للقيام بذلك، أجريت دراسة في قسم علم الطفيليات والفطريات بمستشفى محمد الخامس العسكري التعليمي بالرباط على 22 عينة: 13 عينة من التوابل و 7 عينات من القهوة وعينة من الشاي وعينة واحدة من مسحوق الشوكولاتة.

أظهرت هذه الدراسة نتائج غير متجانسة وكانت النسبة المئوية للعينات الملوثة 100 ٪. كانت *Aspergillus*، *Mucorales* و *Penicillium* الأكثر مصادفة. بيّن الفحص بواسطة LC-MSMS تلوث بعض العينات الأفلاتوكسين B1 و الأوكراتوكسين A، بتركيزات تتفق مع المعايير المحددة في اللوائح المغربية.

يعد الالتزام بالممارسات الزراعية الجيدة والإدارة الجيدة للرطوبة ودرجة الحرارة خلال عملية التحول وسلسلة التوريد، أمراً مهماً للغاية لمنع التلوث الفطري وتجنب إنتاج السموم الفطرية.



Références Bibliographiques

- [1] **Nwakanma C, Unachukwu M.** Chapter 6 - Molds. The Microbiological Quality of Food: Woodhead Publishing; **2017**. p. 133-48.
- [2] **Zinedine A, Idrissi L.** Présence et réglementation des mycotoxines dans les aliments au Maroc: Situation actuelle et perspectives: Thèse de doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdallah. [www. technolabo. ma](http://www.technolabo.ma); **2004**.
- [3] **Tantaoui-Elaraki A, et al.** Recherche de mycotoxines dans des denrées alimentaires distribuées au Maroc. Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires. **2011**;14(3):11-6.
- [4] **François Antoine Cdt.** Brochures de recommandations et de conseil - MOISSURES PRÉVENTION ET LUTTE. <http://arch.arch.be/docs/brochures/moisissures-prevention-et-lutte.pdf> . Consulté le : 13/03/2019.
- [5] **Garnaud C.** Tolérance et résistance aux antifongiques chez *Candida* spp.: caractérisation de nouvelles cibles thérapeutiques: Université Grenoble Alpes; **2017**.
- [6] **Bennett JW, Klich M.** Mycotoxins. Clinical microbiology reviews. **2003**;16(3):497-516.
- [7] **Chabasse D, et al.** Les moisissures d'intérêt médical. Cahier de formation Biologie médicale. **2002**;25:46-123.
- [8] **Méheust D.** Exposition aux moisissures en environnement intérieur: méthodes de mesure et impacts sur la santé: Université Rennes 1; **2012**.
- [9] **Hibbett DS, et al.** Phylogenetic taxon definitions for Fungi, Dikarya, Ascomycota and Basidiomycota. IMA fungus. **2018**;9:291.
- [10] **Meraihi Z.** L' α -Amylase d'une nouvelle souche de *Rhizopus oryzae* FSIS4 isolée de blé des zones arides: جامعة الإخوة منتوري قسنطينة. <http://archives.umc.edu.dz/bitstream/handle/123456789/135904/AIT7093.pdf?sequence=1&isAllowed=y> consulté le : 10/03/2019.
- [11] **Tortora J.** FBFaCCL. Introduction à la microbiologie **2003**.

- [12] Organismes EdBd. <https://www.ecofoggf/IMG/pdf/champignons-2pdf>. consulté le : 01/03/2019.
- [13] **Bowman SM, Free SJ.** The structure and synthesis of the fungal cell wall. *Bioessays*. **2006**;28(8):799-808.
- [14] **Demay F.** Mycètes . BTS BioAnalyses & Contrôles. <http://fdanieau.free.fr/cours/bts/A1/microbiologie/TP/Mycetes.pdf>. consulté le 04/04/2019.
- [15] **Christian R.** Mycologie médicale: Lavoisier; **2013**.
- [16] **Sautour M, et al.** Action de la chlorhexidine sur l'expression de la virulence de *Candida albicans*. *Cryptogamie Mycologie*. **1999**;20(3):179-88.
- [17] **Akroum S.** Mycologie, algologie et virologie. Étude fondamentale. Available from: <https://www.edilivre.com/mag/frontwidget/preview/book/id/875521/>. consulté le 10/03/2019.
- [18] **Boutin-Forzano S, et al.** Moisissures domestiques, mycotoxines et risques sanitaires. *Environnement, Risques & Santé*. **2006**;5(5):383-9.
- [19] Québec Ldspd, d'Halewyn M-A. Les risques à la santé associés à la présence de moisissures en milieu intérieur: rapport scientifique: [Montréal?]: Institut national de santé publique Québec; **2002**.
- [20] **Tortora GJ, et al.** Microbiology: an introduction: Benjamin Cummings San Francisco, CA; **2004**.
- [21] **Malloch D.** Moulds, their isolation, cultivation, and identification: University of Toronto Press.; **1981**.
- [22] **M.F R.** Introduction à la Mycologie Morphologique des Principales Espèces de Moisissures. In: Multon J.L., Cahagnier B. (eds): *Les Mycotoxines : Connaissances. Actuelles et Risques pour la Santé Publique dans la Chaîne Alimentaire*. Paris, France. **1984**:pp. 3–18.

- [23] **Roquebert M.** Les moisissures: nature, biologie et contamination. Documentation Muséum d'Histoire Naturelle, Laboratoire de Cryptogamie. **1997**.
- [24] **Malloch D.** Moulds: isolation, cultivation, identification: Department of Botany, University of Toronto Toronto; **1997**.
- [25] **Hunter CA, et al.,** Fungi and bacteria. In, Berry R.W. et al. ed., : Indoor air quality in homes; the Building Research Establishment indoor environment study Part I, BRE, Construction research communications. London; **1996**.
- [26] **Grant C,et al.** The moisture requirements of moulds isolated from domestic dwellings. International Biodeterioration. **1989**;25(4):259-84.
- [27] **Portelli C.** Mycotoxines. BULLETIN VETERINAIRE BIMESTRIEL-SOCIETE VETERINAIRE PRATIQUE DE FRANCE. **2005**;89(1):47.
- [28] **Park J-H, et al.** Hydrophilic fungi and ergosterol associated with respiratory illness in a water-damaged building. Environmental health perspectives. **2007**;116(1):45-50.
- [29] **C. M.** Moisissures toxiques dans l'alimentation. 2ème édition de Masson et CIE. **1974**:3-11, 31-70 et 181-4.
- [30] **Chapeland-Leclerc F, et al.** Moisissures et risques alimentaires (mycotoxicooses). Revue Francophone des Laboratoires. **2005**;2005(373):61-6.
- [31] **LOUADJ ZR.** identification des moisissures isolées du sol de Zarift. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/5686/1/Louadj-zaki.pdf>. consulté le 01/04/2019.
- [32] **Webster J, Weber R.** Introduction to fungi: Cambridge University Press; **2007**.
- [33] **Tabuc C.** Flore fongique de différents substrats et conditions optimales de production des mycotoxines **2007**.
- [34] **Ropars J, et al.** A taxonomic and ecological overview of cheese fungi. International Journal of Food Microbiology. **2012**;155(3):199-210. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160512000852>.

- [35] **Mourad B.** Mycologie industrielle. **2017.**
- [36] **al. JBe.** Les micro-organismes intervenant dans l'affinage des fromages à pâte lactique. **2016.**
- [37] **Karaffa L, et al.** The biochemistry of citric acid of accumulation by *Aspergillus niger* (a review). *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*. **2001**;48(3-4):429-40.
- [38] **Lv X-C, et al.** Identification and characterization of filamentous fungi isolated from fermentation starters for Hong Qu glutinous rice wine brewing. *The Journal of general and applied microbiology*. **2012**;58(1):33-42.
- [39] **Boisnault A, et al.** Allergie alimentaire à une moisissure présente sur une croûte de fromage : à propos d'une observation pédiatrique. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. **2005**;45(8):597-600. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0335745705002030>.
- [40] **Demain AL, Fang A.** The natural functions of secondary metabolites. *History of modern biotechnology I*: Springer; **2000**. p. 1-39.
- [41] **Reboux G.** Mycotoxines : effets sur la santé et interactions avec d'autres composants organiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. **2006**;46(3):208-12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0335745706000694>.
- [42] **Zinedine A.** Détermination des mycotoxines dans les aliments et étude de la réduction des aflatoxines par les bactéries lactiques isolées des ferments panaires traditionnels. **2004.**
- [43] **Bullerman LB, Bianchini A.** Stability of mycotoxins during food processing. *International journal of food microbiology*. **2007**;119(1-2):140-6.
- [44] **Freire L, Sant'Ana AS.** Modified mycotoxins: An updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects. *Food and Chemical Toxicology*. **2018**;111:189-205.

- [45] **Rice LG, Ross PF.** Methods for detection and quantitation of fumonisins in corn, cereal products and animal excreta. *Journal of Food Protection*. **1994**;57(6):536-40.
- [46] **van Dongen PWJ, de Groot ANJA.** History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. **1995**;60(2):109-16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002822439502104Z>.
- [47] **Cole RJ.** Etiology of turkey "X" disease in retrospect: a case for the involvement of cyclopiazonic acid. *Mycotoxin research*. **1986**;2(1):3-7.
- [48] **Wannop C.** The histopathology of turkey" X" disease in Great Britain. *Avian diseases*. **1961**;5(4):371-81.
- [49] **Brochard G, Le Bâcle C.** Mycotoxines en milieu de travail. Origine et Propriétés Toxiques des Principales Mycotoxines INRS, Documents pour le Médecin Du Travail. **2009**;119.
- [50] **Yiannikouris A, Jouany J-P.** Mycotoxins in feeds and their fate in animals: a review. *Animal Research*. **2002**;51(2):81-99.
- [51] **Turner NW, Subrahmanyam S, Piletsky SA.** Analytical methods for determination of mycotoxins: A review. *Analytica Chimica Acta*. **2009**;632(2):168-80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267008019193>.
- [52] Images libres de droits ds. Available from: <http://commons.wikimedia.org>. consulté le 14/02/2019.
- [53] <http://www.flickr.com> Ilddds. Available from: <http://www.flickr.com>. consulté le 14/02/2019.
- [54] **C. M.** Moisissures toxiques dans l'alimentation. Pologne : Masson Et Cie. **1994**:322.
- [55] **Afssa, AFSSA.** Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. Rapport final. **2009**:1-308.
- [56] **Forgacs J, Carll W.** Mycotoxicoses. *Adv Vet Sci*. **1962**;7.

- [57] **Bennett J.** Mycotoxins, mycotoxicoses, mycotoxicology and Mycopathologia. Springer; **1987**.
- [58] **Speijers GJA, Speijers MHM.** Combined toxic effects of mycotoxins. Toxicology letters. **2004**;153(1):91-8.
- [59] **Krogh P.** Mycotoxicoses of animals. Mycopathologia. **1978**;65(1-3):43-5.
- [60] **Coumoul X.** Toxicologie et alimentation: nouveaux concepts. Cahiers de Nutrition et de Diététique. **2015**;50(6):6S36-6S41.
- [61] **Bennett J, Bentley R.** Pride and prejudice: the story of ergot. Perspectives in biology and medicine. **1999**;42(3):333-55.
- [62] **Paul Mondoly J-LPCO.** Les mycotoxicoses. **2005**:Fiche n° 74. Available from: <http://ovine.sngtv.pagesperso-orange.fr/Mycotoxicoes.pdf>.
- [63] **Wogan GN.** Chemical nature and biological effects of the aflatoxins. Bacteriological reviews. **1966**;30(2):460.
- [64] **Ortega-Beltran A, et al.** Atoxigenic *Aspergillus flavus* Isolates Endemic to Almond, Fig, and Pistachio Orchards in California with Potential to Reduce Aflatoxin Contamination in these Crops. Plant disease. **2019**:Pdis08181333re.
- [65] **Cary J, et al.** The *Aspergillus flavus* homeobox gene, *hbx1*, is required for development and aflatoxin production. Toxins. **2017**;9(10):315.
- [66] **Guerre P, et al.** Excrétion lactée des mycotoxines: quels risques pour le consommateur. Rev Med Vet. **2000**;151:7-22.
- [67] **Frobish RA, et al.** Aflatoxin Residues in Milk of Dairy Cows after Ingestion of Naturally Contaminated Grain. Journal of Food Protection. **1986**;49(10):781-5. Available from: <https://jfoodprotection.org/doi/abs/10.4315/0362-028X-49.10.781>.
- [68] **De Ruyck K, et al.** Dietary mycotoxins, co-exposure, and carcinogenesis in humans: Short review. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. **2015**;766:32-41.

- [69] **Galtier P.** Biological fate of mycotoxins in animals. *Revue de Medecine Veterinaire (France)*. **1998**.
- [70] **Besaratinia A, et al.** In vitro recapitulating of TP53 mutagenesis in hepatocellular carcinoma associated with dietary aflatoxin B1 exposure. *Gastroenterology*. **2009**;137(3):1127-37. e5.
- [71] **Gallagher E.** Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annul Rev Pharmacol Toxicol*. **1994**;34:135-72.
- [72] **Yunus AW, Razzazi-Fazeli E, Bohm J.** Aflatoxin B1 in affecting broiler's performance, immunity, and gastrointestinal tract: A review of history and contemporary issues. *Toxins*. **2011**;3(6):566-90.
- [73] **Hussein HS, Brasel JM.** Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*. **2001**;167(2):101-34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X01004711>.
- [74] **Kumagai S.** Intestinal absorption and excretion of aflatoxin in rats. *Toxicology and applied pharmacology*. **1989**;97(1):88-97.
- [75] Outbreak of aflatoxin poisoning--eastern and central provinces, Kenya, January-July 2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. **2004**;53(34):790-3.
- [76] **Eaton DL, Gallagher EP.** Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annual review of pharmacology and toxicology*. **1994**;34(1):135-72.
- [77] **Wang J-S, Groopman JD.** DNA damage by mycotoxins. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. **1999**;424(1-2):167-81.
- [78] **Chih JJ, et al.** Nuclear translocation of aflatoxin B1-protein complex. *Biochemical and biophysical research communications*. **1993**;190(1):186-91.
- [79] **Rushing BR, Selim MI.** Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical*

Toxicology. **2019**;124:81-100. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518308494>.

- [80] **Soussi T, Dehouche K, Bérout C.** L'analyse des mutations du gène p53 dans les cancers humains: le lien entre l'épidémiologie et la carcinogénèse. **2000**.
- [81] **Bondy GS, Pestka JJ.** Immunomodulation by fungal toxins. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*. **2000**;3(2):109-43.
- [82] **Theumer M, et al.** Immunobiological effects of AFB1 and AFB1–FB1 mixture in experimental subchronic mycotoxicoses in rats. *Toxicology*. **2003**;186(1-2):159-70.
- [83] **Gurav N, Medhe S.** Analysis of aflatoxins B1, B2, G1 and G2 in Peanuts: Validation Study. *Anal Chem Ind J*. **2018**;17(2):126.
- [84] **Allomasso R, et al.** Principaux facteurs affectant l'état nutritionnel et de santé des enfants exposés à l'aflatoxine au Bénin: Application du model Probit. <http://www.slire.net/download/769/allomasse.pdf>. consulté le 18/04/2019.
- [85] **Vrabcheva T, et al.** Co-occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals from Bulgarian villages with a history of Balkan endemic nephropathy. *Journal of agricultural and food chemistry*. **2000**;48(6):2483-8.
- [86] **Pfohl Leszkowicz A, Manderville RA.** Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Molecular nutrition & food research*. **2007**;51(1):61-99.
- [87] **Filali A, et al.** Ochratoxin A in human plasma in Morocco: a preliminary survey. *Human & experimental toxicology*. **2002**;21(5):241-5.
- [88] **Marquardt RR, and A. A Frohlich.** A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J. Anim. Sci.* . **1992**;70:3968–88.
- [89] **Xiao H, et al.** Metabolites of ochratoxins in rat urine and in a culture of *Aspergillus ochraceus*. *Appl Environ Microbiol*. **1996**;62(2):648-55.
- [90] **Moularat S, Robine E.** Mesure des mycotoxines aéroportées. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. **2006**;46(3):180-3.

- [91] **Elling F, et al.** Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: enzyme and ultrastructure changes after short-term exposure. *Toxicon*. **1985**;23(2):247-54.
- [92] **Hassen W, et al.** Karyomegaly of tubular kidney cells in human chronic interstitial nephropathy in Tunisia: respective role of Ochratoxin A and possible genetic predisposition. *Human & experimental toxicology*. **2004**;23(7):339-46.
- [93] **Mally A, Hard G, Dekant W.** Ochratoxin A as a potential etiologic factor in endemic nephropathy: lessons from toxicity studies in rats. *Food and chemical toxicology*. **2007**;45(11):2254-60.
- [94] **Malir F, et al.** Ochratoxin A: 50 years of research. *Toxins*. **2016**;8(7):191.
- [95] **Castegnaro M, Bartsch H, Chernozemsky I.** Endemic nephropathy and urinary tract tumors in the Balkans. *AACR*; **1987**.
- [96] **Zepnik H, et al.** Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites? *Toxicological Sciences*. **2001**;59(1):59-67.
- [97] **Tahani N, Elamrani A.** Utilisation des Produits de boulangerie rassis comme aliments pour animaux: Risques et dangers. *Les technologies de laboratoire*. **2008**;3(10).
- [98] **Lea T, Steien K, Størmer FC.** Mechanism of ochratoxin A-induced immunosuppression. *Mycopathologia*. **1989**;107(2-3):153-9.
- [99] **Weidenbach A, et al.** Ochratoxin A induced TNF α release from the isolated and blood-free perfused rat liver. *Mycotoxin research*. **2000**;16(2):189-93.
- [100] **Gilani SH, J. Bancroft, and M. Reily, .** Teratogenicity of ochratoxin A in chick embryos. *Toxicology and applied pharmacology*,. **1978**;46(2): p. 543-6.
- [101] **Atalla MM, et al.** Mycotoxin production in wheat grains by different *Aspergilli* in relation to different relative humidities and storage periods. *Food/Nahrung*. **2003**;47(1):6-10.
- [102] **Chelkowski J.** Fusarium and mycotoxins. In: SINHA, K. S., BHATNAGAR, D. & DEKKER, M. (eds.) *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*. New York. **1998**.

- [103] **Kowalska K, Habrowska-Górczyńska DE, Piastowska-Ciesielska AW.** Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environmental toxicology and pharmacology*. **2016**;48:141-9.
- [104] **Rogowska A, et al.** Zearalenone and its metabolites: Effect on human health, metabolism and neutralisation methods. *Toxicon*. **2019**;162:46-56. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010119300650>.
- [105] **Gaumy JL, et al.** "Zearalenone: proprietes et toxicite experimentale." *Revue de médecine vétérinaire* 152.3. **2001**:217-34.
- [106] **Krska* R, et al.** Zearalenone in maize: stability testing and matrix characterisation of a certified reference material. *Food additives and contaminants*. **2003**;20(12):1141-52.
- [107] **Zielonka L, et al.** Zearalenone in the Intestinal Tissues of Immature Gilts Exposed per os to Mycotoxins. *Toxins (Basel)*. **2015**;7(8):3210-23.
- [108] **Ahamed S, et al.** Signal transduction through the ras/Erk pathway is essential for the mycoestrogen zearalenone-induced cell-cycle progression in MCF-7 cells. *Molecular Carcinogenesis*: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center. **2001**;30(2):88-98.
- [109] **Creppy EE.** Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicology letters*. **2002**;127(1-3):19-28.
- [110] **Takemura H, et al.** Characterization of the estrogenic activities of zearalenone and zeranol in vivo and in vitro. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. **2007**;103(2):170-7.
- [111] **Zinedine A, et al.** Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food and chemical toxicology*. **2007**;45(1):1-18.

- [112] **Koraichi F.** Étude in vivo/in vitro de l'effet de la zéaralénone sur l'expression de transporteurs ABC majeurs lors d'une exposition gestationnelle ou néonatale: Université Claude Bernard-Lyon I; **2012**.
- [113] **Hassen W, et al.** Cytotoxicity and Hsp 70 induction in Hep G2 cells in response to zearalenone and cytoprotection by sub-lethal heat shock. *Toxicology*. **2005**;207(2):293-301.
- [114] **Abid-Essefi S, et al.** Cytotoxicity, inhibition of DNA and protein syntheses and oxidative damage in cultured cells exposed to zearalenone. *Toxicology in vitro*. **2004**;18(4):467-74.
- [115] **Gazzah AC, et al.** Sequential events of apoptosis induced by zearalenone in cultured hepatocarcinoma cells. *Mycotoxin research*. **2010**;26(3):187-97.
- [116] **JECFA** Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives rR. Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series 44. **2000**.
- [117] **Abbès S, et al.** The protective effect of hydrated sodium calcium aluminosilicate against haematological, biochemical and pathological changes induced by Zearalenone in mice. *Toxicon*. **2006**;47(5):567-74.
- [118] **Kuiper-Goodman T, Scott P, Watanabe H.** Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regulatory toxicology and pharmacology*. **1987**;7(3):253-306.
- [119] **Appell M, Wang LC, Bosma WB.** Analysis of the photophysical properties of zearalenone using density functional theory. *Journal of Luminescence*. **2017**;188:551-7. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022231316313059>.
- [120] **Massart F, et al.** High growth rate of girls with precocious puberty exposed to estrogenic mycotoxins. *The Journal of pediatrics*. **2008**;152(5):690-5. e1.
- [121] **Pazaiti A, Kontos M, Fentiman I.** ZEN and the art of breast health maintenance. *International journal of clinical practice*. **2012**;66(1):28-36.

- [122] **Gajecki M, et al.** Preliminary results of monitoring research on zearalenone presence in blood of women with neoplastic lesions in reproductive system. Polish journal of veterinary sciences. **2004**;7(2):153-6.
- [123] **OMS.** Mycotoxines. Critères d'hygiène de l'environnement 11. publications. De l'OMS. Genève. pp 142 **1980**.
- [124] **Beasley VR.** Trichothecene Mycotoxicosis Pathophysiologic Effects (1989): Volume I: CRC Press; **2017**.
- [125] **Ueno Y.** Trichothecene mycotoxins mycology, chemistry, and toxicology. Advances in nutritional research: Springer; **1980**. p. 301-53.
- [126] **Nagashima H, Nakagawa H, Kushiro M.** Opposite effects of two trichothecene mycotoxins, deoxynivalenol and nivalenol, on the levels of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in HL60 cells. Environmental Toxicology and Pharmacology. **2012**;34(3):1014-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138266891200110X>.
- [127] **Organization WH.** Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot. **1990**.
- [128] **Chu F.** Mycotoxins—occurrence and toxic effect. Encyclopedia of human nutrition Academic Press, New York, NY. **1998**:858-69.
- [129] **Stafford ME, McLaughlin CS.** Trichodermin, a possible inhibitor of the termination process of protein synthesis. Journal of cellular physiology. **1973**;82(1):121-8.
- [130] **Pestka JJ, et al.** Stachybotrys chartarum, trichothecene mycotoxins, and damp building-related illness: new insights into a public health enigma. Toxicological Sciences. **2008**;104(1):4-26.
- [131] **Husman T.** Health effects of indoor-air microorganisms. Scandinavian journal of work, environment & health. **1996**;22(1):5-13.
- [132] **Scott PM, Lawrence GA.** Analysis of beer for fumonisins. Journal of Food Protection. **1995**;58(12):1379-82.

- [133] **Kim E-K, et al.** Extraction of fumonisins B1 and B2 from white rice flour and their stability in white rice flour, cornstarch, cornmeal, and glucose. *Journal of agricultural and food chemistry*. **2002**;50(12):3614-20.
- [134] **Mahmoodi M, et al.** Impact of fumonisin B1 on the production of inflammatory cytokines by gastric and colon cell lines. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. **2012**;11(2):165-73.
- [135] **Thibault N, Burgat V, Guerre P.** Les fumonisines: nature, origine et toxicité. *Rev Med Vet*. **1997**;148:369-88.
- [136] **Dupuy J, et al.** Thermostability of fumonisin B1, a mycotoxin from *Fusarium moniliforme*, in corn. *Appl Environ Microbiol*. **1993**;59(9):2864-7.
- [137] **Tran S, et al.** Sphinganine to sphingosine ratio and predictive biochemical markers of fumonisin B1 exposure in ducks. *Chemico-biological interactions*. **2003**;146(1):61-72.
- [138] **Marasas W.** Discovery and occurrence of the fumonisins: a historical perspective. *Environmental Health Perspectives*. **2001**;109(suppl 2):239-43.
- [139] **Cancer IAFRo.** Toxins derived from *Fusarium moniliforme*: fumonisins B1 and B2 and Fusarin C. *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans: some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins*. **1993**;56:445-66.
- [140] **Kovačić S, et al.** Fumonisin B1 neurotoxicity in young carp (*Cyprinus carpio* L.). *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. **2009**;60(4):419-25.
- [141] **Moake MM, Padilla Zakour OI, Worobo RW.** Comprehensive review of patulin control methods in foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. **2005**;4(1):8-21.
- [142] **Puel O, Galtier P, Oswald I.** Biosynthesis and toxicological effects of patulin. *Toxins*. **2010**;2(4):613-31.

- [143] **Raistrick H.** Patulin in the Common Cold. Collaborative Research on a Derivative of *Penicillium patulum* Bainier. I. Introduction. *Lancet*. **1943**.
- [144] **Labie C, Tache S.** Étude sur les conditions de production de patuline dans les saucissons secs. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. **1980**.
- [145] **International Agency for Research on Cancer.** Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 40. IARC Lyon; **1986**.
- [146] **BF H.** Eradicating mycotoxins in foods and feeds. *INFORM*, . **1995**;6 (3): 248-57.
- [147] **Bourdiol D, Escoula L, Salvayre R.** Effect of patulin on microbicidal activity of mouse peritoneal macrophages. *Food and chemical toxicology*. **1990**;28(1):29-33.
- [148] **Blanc P, Loret M, Goma G.** Production of citrinin by various species of *Monascus*. *Biotechnology Letters*. **1995**;17(3):291-4.
- [149] **Saito M.** Yellowed rice toxins: luteoskyrin and related compounds, chlorine-containing compounds and citrinin. *Microbial toxins*. **1971**.
- [150] **Steyn P, Vleggaar R.** Tremorgenic mycotoxins. *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*: Springer; **1985**. p. 1-80.
- [151] **Tantaoui-Elaraki A, et al.** Recherche de mycotoxines dans des denrées alimentaires distribuées au Maroc. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*. **1994**;14(3):11-6.
- [152] **Tsubouchi H, et al.** A survey of occurrence of mycotoxins and toxigenic fungi in imported green coffee beans. *JSM Mycotoxins*. **1984**;1984(19):16-21.
- [153] **El aaraj¹ C, et al.** Mycotoxigenic fungi in cereals grains and coffee from the North of Morocco. **2015**.
- [154] **FAO.** Food and Agriculture Organization of United Nations (FAO). Reducing ochratoxin A in coffee. (03.02.06). **2006**. Available from: <http://www.coffee-ota-org>.

- [155] **Tahani N, et al.** Isolement et Identification de souches de moisissures réputées toxigènes. *Rev Microbiol Ind San et Environn.* **2008**;2(01):81-91.
- [156] **Zhao Z, et al.** Fungal colonization of Pu-erh tea in Yunnan. *Journal of food safety.* **2010**;30(4):769-84.
- [157] **Lejeau J, et al.** Étude de la contamination fongique alimentaire au CHU de Tours. *Journal de Mycologie Médicale.* **2015**;25(3):235. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S115652331500150X>.
- [158] **Carraturo F, et al.** Comparative assessment of the quality of commercial black and green tea using microbiology analyses. *BMC microbiology.* **2018**;18(1):4.
- [159] **Mounjouenpou P, et al.** Filamentous fungi producing ochratoxin a during cocoa processing in Cameroon. *International Journal of Food Microbiology.* **2008**;121(2):234-41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160507005892>.
- [160] **Dawar S, Tariq M, Ejaz H.** Observation of seed borne mycoflora related with cumin (*Cuminum cyminum* L.). *Int J Biol Res.* **2014**;2(2):89-92.
- [161] **El Mahgubi A, et al.** Distribution and toxigenicity of *Aspergillus* section *Flavi* in spices marketed in Morocco. *Food Control.* **2013**;32(1):143-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095671351200607X>.
- [162] **Freire FC, Kozakiewicz Z, Paterson RR.** Mycoflora and mycotoxins in Brazilian black pepper, white pepper and Brazil nuts. *Mycopathologia.* **2000**;149(1):13-9.
- [163] **Ezekiel CN, et al.** Aflatoxin in Chili Peppers in Nigeria: Extent of Contamination and Control Using Atoxigenic *Aspergillus flavus* Genotypes as Biocontrol Agents. *Toxins.* **2019**;11(7):429.
- [164] **Overy DP, Frisvad JC.** Mycotoxin Production and Postharvest Storage Rot of Ginger (*Zingiber officinale*) by *Penicillium brevicompactum*. *Journal of Food Protection.* **2005**;68(3):607-9. Available from: <https://jfoodprotection.org/doi/abs/10.4315/0362-028X-68.3.607>.
- [166] **Zinedine A, Idrissi L.** Présence et réglementation des mycotoxines dans les aliments au Maroc: Situation actuelle et perspectives. *Les technologies de laboratoire.* **2004**;2(7).



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.*



- 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 وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- 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"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 47

سنة : 2020

السموم الفطرية الغذائية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة زينب ارقية

المزادة في 06 أبريل 1994 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : أسبيرجيليس؛ الأفلاتوكسين؛ السموم الفطرية؛ العفن؛ المواد الغذائية.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الحق بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد بدر الدين لميموني

أستاذ في علم الطفيليات

عضو

السيد مراد بوشريك

أستاذ في علم الطفيليات و الفطريات