



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



جامعة زيان عاشور - الجلفة -

Université ZIANE Achour Djelfa

كلية العلوم الطبيعية و الحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم علوم الفلاحة و البيطرة

Département des Sciences Agro-Vétérinaires

Projet de fin d'étude

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Qualité des produits et sécurité alimentaire

Thème

Étude bibliographique sur l'impact des mycotoxines sur la santé humaine

Présentées par :

✚ BOUBAKRAOUI Fatna

✚ NAIB Siham

Encadré par :

Mme. SAHOULI Safia

Soutenu devant le jury :

Mr .K. LAOUN

Université de Djelfa

Président

Mme .S. SAHOULI

Université de Djelfa

Promotrice

Mr. A. BOUMEHRES

Université de Djelfa

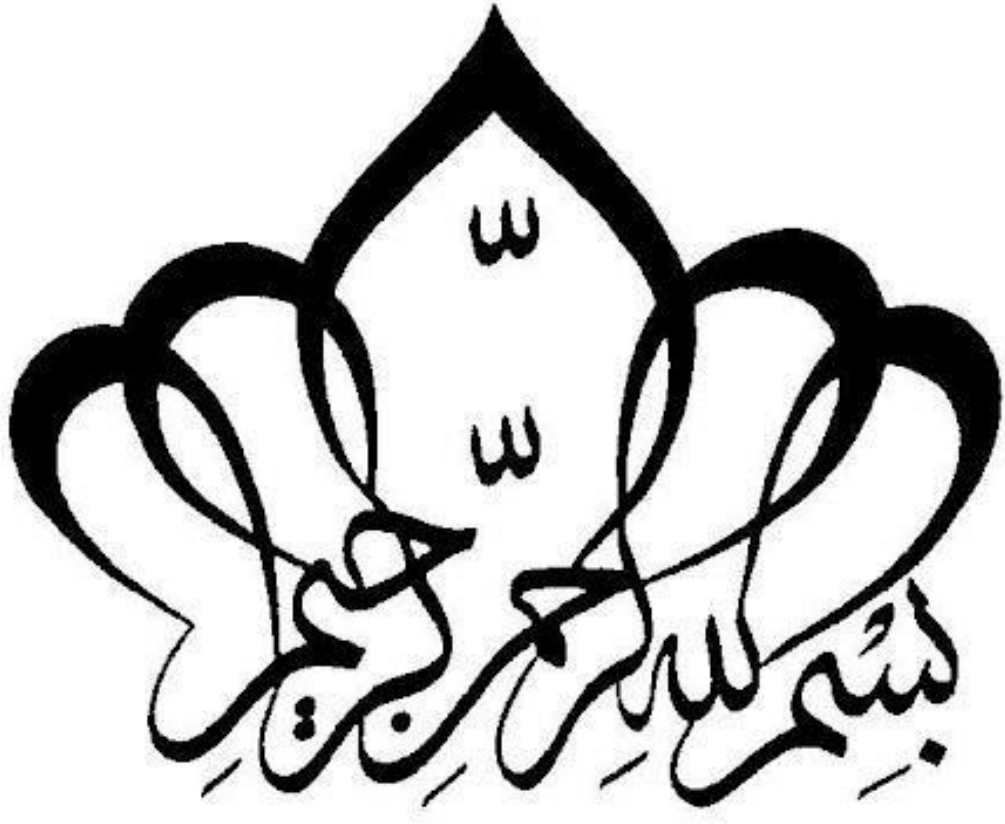
Examinateur

Mme .A .BEN ABDERRAHMANE

Université de Djelfa

Examinatrice

Année Universitaire : 2020/2021





Remerciements

En premier lieu Nous remercions « DIEU » le tout puissant, pour nous avoir donné le courage, la force, la volonté, et la patience pour réaliser ce modeste travail.

*Au terme de ce travail, nous tenons à remercier **Mme. SAHOULI Safia**, enseignante à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de Djelfa, pour son encadrement, sa disponibilité et ses précieux conseils qui nous ont beaucoup aidés.*

Nous tenons à lui exprimer notre gratitude et nos sincères remerciements pour le suivi et la direction de ce travail.

Nous tenons à remercier sincèrement les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail.



Dédicace

Je dédie affectueusement ce mémoire,

*A mes parents auxquels je dois tout, que Allah
les préserve.*

*A toute ma généreuse famille qui m'a soutenu et
qui sont toujours frères et sœurs et mon mari.*

Fatna





Dédicaces

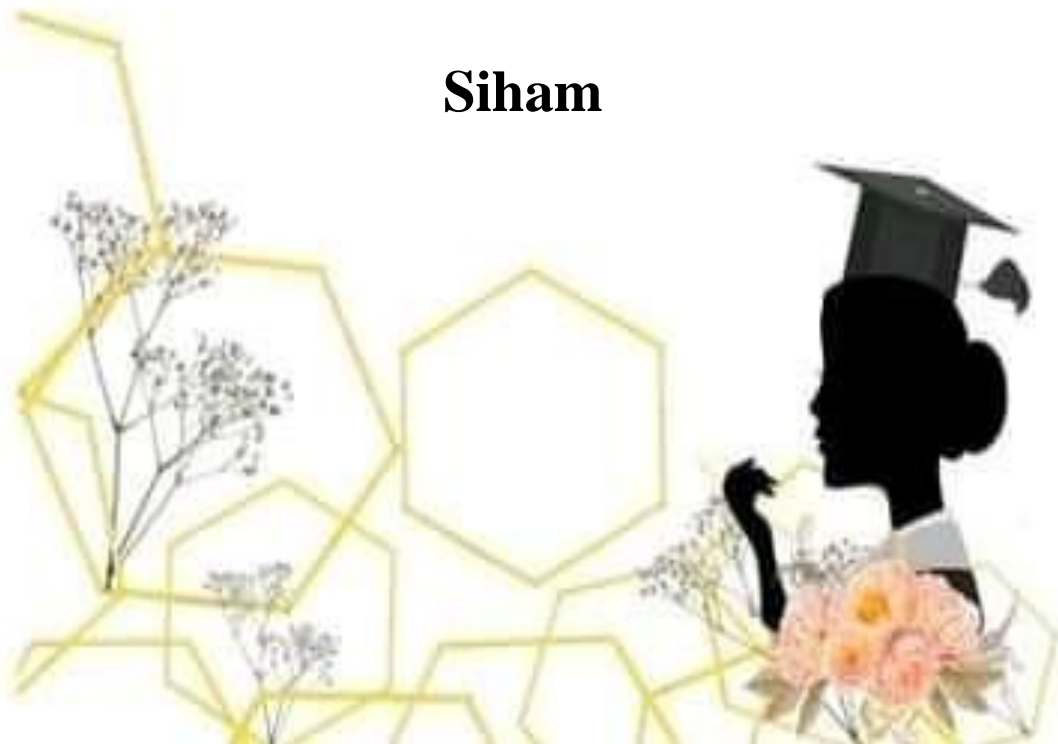
*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents
pour leur encouragement et leur soutien moral.*

A mes belles sœurs et mon frère.

A tous les étudiants de ma promotion.

A tous mes amies et tous ceux qui j'aime.

Siham



Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction **02**

Chapitre I : Généralités sur les mycotoxines

I-1- Définition des mycotoxines **05**

I-2- Principales mycotoxines **05**

I-2-1-Aflatoxine **05**

I-2-1-1- Structure **06**

I-2-1-2- Propriétés physico-chimiques **07**

I-2-2- Ochratoxines **07**

I-2-2-1- Structure **07**

I-2-2-2- Propriétés physico-chimiques **08**

I-2-3- Fumonisines **09**

I-2-3-1- Structure **09**

I-2-3-2- Propriétés physico-chimiques **10**

I-2-4- Zéaralénone **11**

I-2-4-1- Structure **11**

I-2-4-2- Propriétés physico-chimiques **12**

I-2-5- Trichothécènes **12**

I-2-5-1- Structure **13**

I-2-5-2- Propriétés physico-chimiques **14**

I-2-6- Patuline **15**

I-2-6-1- Structure **15**

Table de matière

I-2-6-2- Propriétés physico-chimiques	16
I-3- Champignons producteurs des mycotoxines	16
I-3-1- Genre Aspergillus	16
I-3-2- Genre Penicillium	17
I-3-3- Genre Fusarium	19
I-3-4- Genre Alternaria	20
I-3-5- Genre Claviceps	22

Chapitre II : Généralités sur la mycotoxinogénèse

II-1- Définition de la mycotoxinogénèse	25
II-2- Facteurs favorisant la mycotoxinogénèse	25
II-2-1- Facteurs intrinsèques (liés à la souche fongique)	25
II-2-2- Facteurs extrinsèques	26
II-2-2-1- Température	26
II-2-2-2- pH des aliments	26
II-2-2-3- Composition gazeuse	26
II-2-2-4- Activité de l'eau	27
II-2-3- Facteurs biologiques	27
II-2-3-1- Prédateurs	27
II-2-3-2- Interactions entre micro-organismes	27
II-2-4- Facteurs chimiques	28
II- Mode d'action	28

Chapitre III : Méthodes d'analyses des mycotoxines

III-1- Généralités	31
III-2- Description des méthodes physico-chimiques	31
III-2-1- Chromatographie sur couche mince (CCM)	31
III-2-2- Chromatographie liquide à haute performance (CLHP)	31
III-2-3- Chromatographie en phase gazeuse (CPG)	32
III-2-4- Avantages et inconvénients	33

Table de matière

III-3- Méthodes immunologiques	33
III-3-1- Tests immuno-enzymatique -Test ELISA	33
III-3-2- Avantages et inconvénients	34
III-4- Moyen de Lutte	34
III-4-1- Analyse et surveillance	34
III-4-2- Échantillonnage	35
III-4-3- Détection et quantification des moisissures toxigènes	36
III-4-3-1- Limites	36
III-4-3-2- Principe de la PCR	36

Chapitre IV : Impact des mycotoxines sur la santé humain

IV-1- Effets sur la Santé Humaine	38
IV-1-1- Les allergies	38
IV-1-2- Le mycétisme	40
IV-1-3- Les mycoses	40
IV-1-4- Les mycotoxicoses	40
IV-1-5- Les effets immunologiques (hypersensibilité)	41
IV -1-6- Les effets infectieux	41
IV-2- Les effets de chaque mycotoxines sur santé humaine	43
IV-2-1- Effets d'Aflatoxine	43
IV-2-2- Effets d'Ochratoxine	44
IV-2-3- Effets de trichothécènes	45
IV-2-4- Effets de Fumonisine	45
IV-2-5- Effets de Patuline	45

Conclusion	48
-------------------	-----------

Références bibliographiques

Résumé

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AF : Aflatoxine.

AFB1 : Aflatoxine B1.

AFB2 : Aflatoxines B2.

AFG1 : Aflatoxine G1.

AFG2 : Aflatoxines G2.

AFM1 : Aflatoxine M1.

AFM2 : Aflatoxine M2.

AFNOR : Association Française de Normalisation.

AFSSA : Agence Française de sécurité sanitaire des aliments.

ARN : Acide Ribonucléique.

ASP : Aspergillus.

ATA : Aleucie toxique alimentaire.

AW : Activité de l'eau.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CEN : Comité Européen de Normalisation.

Liste des abréviations

CLHP : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

CO₂ : Dioxyde de carbone.

CPG : Chromatographie en phase gazeuse.

DAS : Diacétoxyscirpénol.

DON : Déoxynivalénol.

ELISA : Enzyme-LinkedImmuno-sorbentAssay.

EPO : érythropoïétine.

F : Fusarium.

FA : Fumonisines A.

FAO : Food and Agriculture Organisation.

FB : Fumonisines B.

FC : Fumonisines C.

FP : Fumonisines P.

FIL : Fédération Internationale Laiterie

F-X : Fusarénone-X.

HPLC : chromatographie liquide à haute performance.

NIV : Nivalénol.

NEB : La Néphropathie Endémique des Balkans.

OMS : Organisation mondiale de santé

Liste des abréviations

OTA : Ochratoxine A.

OTB : Ochratoxine B.

OTC : Ochratoxine C.

P : Pénicillium.

PCR : Polymerase Chain Réaction.

PH : Potentiel Hydrogène.

TCT : Les trichothécènes.

UV : Ultraviolet.

ZEA : Zéaralenone.

Liste des figures

Figure 01 : Structure des principales aflatoxines : B1, B2, G1, G2 et M1.....	06
Figure 02 : Structure des ochratoxines A, B et C.....	08
Figure 03 : Structure chimique générale des fumonisines.....	10
Figure 04 : Structures chimiques de la Zéaralénone et de ses principaux métabolites.....	12
Figure 05 : Structure chimique générale des Trichothécènes.....	13
Figure 06 : Structure chimique de la Patuline.....	15
Figure 07 : Aspect microscopique des <i>Aspergillus</i> (tête bisériée).....	17
Figure 08 : Aspect microscopique des <i>Penicillium</i>	19
Figure 09 : Caractères morphologiques des <i>Fusarium</i>	20
Figure 10 : Observation au microscope d' <i>Alternariaalternate</i>	22
Figure 11 : A : Sclérote de <i>Claviceps microcephala</i> , B : Stroma de <i>Claviceps sp</i>	23
Figure 12 : Schéma Chromatographie liquide à haute performance (CLHP).....	32
Figure 13 : Schéma de Chromatographie en phase gazeuse (CPG).....	33
Figure 14 : Les différentes étapes du test ELISA.....	34
Figure 15 : Enfant atteint d'ascite.....	43

Listes de Tableaux

Tableau 01 : Modes d'action et effets identifiés des principales mycotoxines.....	28
Tableau 02 : Classification des principales mycoses profondes.....	39



Introduction

Introduction

Les mycotoxines représentent des défis majeurs pour les systèmes mondiaux de sécurité alimentaire, la santé, la nutrition et les économies (**Murphy *et al.*, 2006**), sont des contaminants naturels de l'alimentation humaine et animale, elles sont produites par les moisissures toxigènes des genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. Elles ont une composition chimique très variable, ce qui fait que leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques sont extrêmement variées. Plus de 400 mycotoxines sont actuellement identifiées à l'échelle internationale, elles sont produites par quelques 200 variétés de champignons toxiques. Vu leur stabilité thermique, ces substances constituent un danger potentiel chez l'homme et les animaux (**Zinedine et Idrissi, 2007**).

Le terme mycotoxine dérive du grec « mycos », signifiant champignon et du latin toxicum signifiant « poison ». Les mycotoxines sont des produits naturels, synthétisés par les champignons, capables de provoquer une réponse toxique lorsqu'ils pénètrent par voie naturelle (ingestion, inhalation ou absorption par la peau) chez l'animal ou dans l'organisme humain. Les mycotoxines retiennent l'attention dans le monde entier en raison des pertes économiques importantes qui sont liées à leurs effets sur la santé de l'homme, la productivité animale et le commerce national et international. Six familles sont fréquemment rencontrées en agro-alimentaire, les aflatoxines, les ochratoxines, les fumonisines, les trichotécènes, la zéaralénone et la patuline (**Guezlane-Tebibelet *et al.*, 2016**).

L'Algérie, pays importateur de produits en grains, attentif au danger des moisissures toxigènes et disposant très peu de laboratoires utilisant en routine le dosage des mycotoxines, n'applique pas régulièrement au niveau des ports stratégiques les diverses mesures préventives ou procédures de surveillance afin de palier au dommage notable sur la santé du consommateur (**Guezlane-Tebibelet *et al.*, 2016**).

Jusqu'à présent, il y a très peu d'informations sur le taux de mycotoxines préjudiciable engendré par ces contaminants naturels pervers, par conséquent l'ingestion régulière qui a lieu, fait susciter des questionnements sur les champignons toxigènes à rechercher, les relations

dose-effet, et les outils les plus efficaces à mettre en place pour freiner cette flambée ou cauchemar épidémique (**Guezlane-Tebibelet *al.*, 2016**).

Selon l'Organisation Mondiale de la santé, près de 25% des denrées sont contaminées par des mycotoxines, celles-ci étant responsables de pertes économiques non négligeables (**Zakhia-Rozis et Schorr-Galindo, 2013**).

Tous aliments risquent de devenir de véritables vecteurs de maladies lorsqu'ils renferment des substances chimiques toxiques (métaux lourds, toxines de bactéries ou de champignons, hydrocarbures aliphatiques, pesticides...) ou des agents pathogènes biologiques (virus, bactéries, champignons). Ces états pathologiques sont presque toujours en rapport avec des contaminations diverses qui relèvent d'un manque d'hygiène, d'erreurs grossières de préparation ou de conservation des aliments et l'absence de la maîtrise des bonnes pratiques d'agriculture, de fabrication, de stockage et de distribution (**Lahouar, 2016**).

Cette l'ingestion de produits contaminés par les mycotoxine s'entraîne des problèmes de santé publique pour l'homme (diminution de l'immunité générale, apparition de cancers hépatiques, rénaux ou digestifs, neurotoxicité) (**Zakhia-Rozis et Schorr-Galindo, 2013**).

A cet égard, la connaissance du risque alimentaire lié à la présence des mycotoxines et leurs effets sur l'homme font l'objet de cette étude bibliographique.

Chapitre I

Généralités sur les mycotoxines

I-1- Définition des mycotoxines

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires sécrétés par des moisissures appartenant principalement aux genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*, Ils sont des produits du métabolisme secondaire de moisissures (champignons microscopiques) pouvant se développer sur la plante au champ ou en cours de stockage.

Ces toxines se retrouvent à l'état de contaminants naturels de nombreuses denrées d'origine végétale, notamment les céréales mais aussi les fruits, noix, amandes, grains, fourrages ainsi que les aliments composés et manufacturés contenant ces matières premières destinés à l'alimentation humaine et animale.

Il s'agit de petites molécules peu solubles dans l'eau, généralement non dégradables par les organismes vivants et très stables à la chaleur (jusqu'à 250°C). Ces mycotoxines peuvent se retrouver dans les aliments après cuisson ou même après stérilisation et aux pH extrêmes. Leur durée de vie dans l'aliment est plus longue que celles des moisissures les ayant synthétisées (**Guezlane-Tebibe *et al.*, 2016**).

I- 2- Principales mycotoxines

I-2-1- Aflatoxine

Les aflatoxines font partie des mycotoxines les plus toxiques et qui se développent sur le sol, la végétation en décomposition, le foin et les graines (**Murphy *et al.*, 2006**). Elles sont des toxines naturelles produites par certaines souches d'*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus nomius* (**Codex, 2013**). Ces toxines sont détectées dans différents types d'aliments et dans différents pays du monde ; elles sont considérées comme des contaminants dangereux d'alimentation (**Zinedine et Idrissi, 2007**).

À forte dose, les aflatoxines peuvent provoquer une intoxication aiguë (aflatoxicose) pouvant mettre la vie du patient en danger, elles peuvent causer des lésions hépatiques. De même,

pouvant abîmer l'ADN et causer des cancers hépatiques chez l'être humain (Murphy *et al.*, 2006).

I-2-1-1- Structure

La structure générale des AFs est constituée d'un cycle coumarinique et de deux furanes, auxquels peuvent être accolés un cycle pentone (Aflatoxines B et M) ou un cycle lactone hexagonal (Aflatoxines G). Les structures diffèrent entre elles par la position de leurs radicaux sur le squelette de base.

Les Aflatoxines forment un groupe de 18 composés structurellement proches, dont six constituent les formes les plus couramment rencontrées dans les aliments (B1, B2, G1, G2, M1 et M2) (**Figure 01**). Ce groupe de toxines est issu de la voie des polycétoacides (Gauthier, 2016).

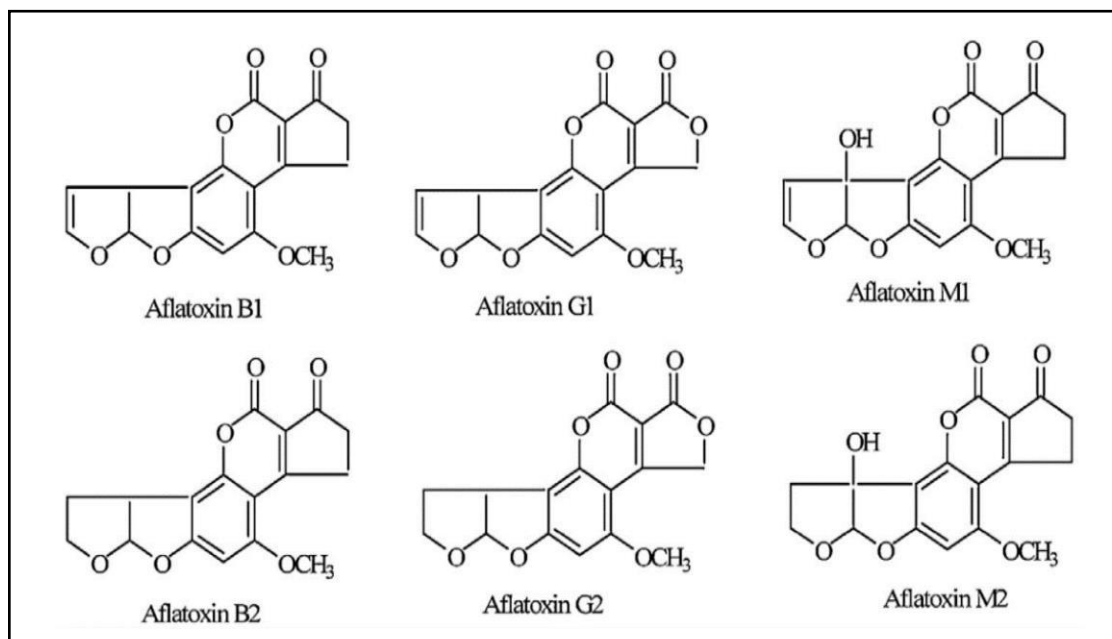


Figure 01 : Structure des 5 principales aflatoxines B1, B2, G1, G2 et M1 (Makhlouf, 2019).

I-2-1-2-Propriétés physico-chimiques

Les Aflatoxines sont des molécules de faibles poids moléculaires (312 à 330 g/mol). Elles sont très peu solubles dans l'eau (10 à 30 µg/ml), insolubles dans les solvants non polaires et très solubles dans les solvants polaires comme le chloroforme et le méthanol.

Sous lumière UV, les Aflatoxines B émettent de manière intense une fluorescence bleue, tandis que les Aflatoxines G émettent une fluorescence verte. Ces couleurs sont d'ailleurs à l'origine de leurs dénominations : « B » pour Blue et « G » pour Green. Le « M » provient quant à lui du nom de l'aliment à partir duquel les Aflatoxines M ont été extraites pour la première fois : « M » pour Milk. Les pH extrêmes, supérieurs à 10 et inférieurs à 3, entraînent une instabilité de ces structures, également sensibles aux agents oxydants. La température minimale de décomposition s'élève à 237°C. Cette température peut atteindre 299°C pour les structures les plus thermostables telles que les Aflatoxines M. Cette propriété les rend particulièrement résistantes aux traitements thermiques comme la congélation, la pasteurisation ou encore la stérilisation (**Gauthier,2016**).

I-2-2- Ochratoxines

L'ochratoxine est un métabolite secondaire élaboré par diverses moisissures des genres *Aspergillus* et *Penicillium*. La production d'OTA est liée aux conditions de température, d'humidité ambiante, et de teneur en eau du support contaminé (A_w). La température optimale de production de l'OTA par *Aspergillus ochraceus* est de 28°C (**Tozlovanu, 2008**).

Elle se forme au moment de la conservation des récoltes. Cette toxine peut provoquer un certain nombre d'effets toxiques sur les animaux, les lésions rénales. Elle peut également agir sur le développement fœtal et le système immunitaire. Et chez l'être humain le lien n'est pas clairement établi même si on a démontré des effets sur le rein (**Fremy, 2009**).

I-2-2-1- Structure

Les Ochratoxines sont des dérivés de la phénylalanine, un acide aminé cyclique. L'Ochratoxine A est un métabolite secondaire constitué d'une molécule de 3-méthyl-5- chloro-8-hydroxy-3,4-dihydrocoumarine couplée, par une liaison peptidique (liaison covalente entre un groupement carboxyle et une amine), à la L-phénylalanine. Les structures des autres Ochratoxines sont

similaires à celle de l'OTA, ainsi l'Ochratoxine B (OTB) est le dérivé non chloré de l'OTA et l'Ochratoxine C (OTC) est son ester éthylique (**Figure 02**). La formule brute de l'OTA est $C_{20}H_{18}ClNO_6$ et sa dénomination complète est : L- phénylalanine, N-[(5-chloro-3,4-dihydro-8-hydroxy-3-méthyl-1-oxo-1H-2-benzopyran-7-yl)- carbonyl]-(R)-isocoumarine. (**Gauthier,2016**)

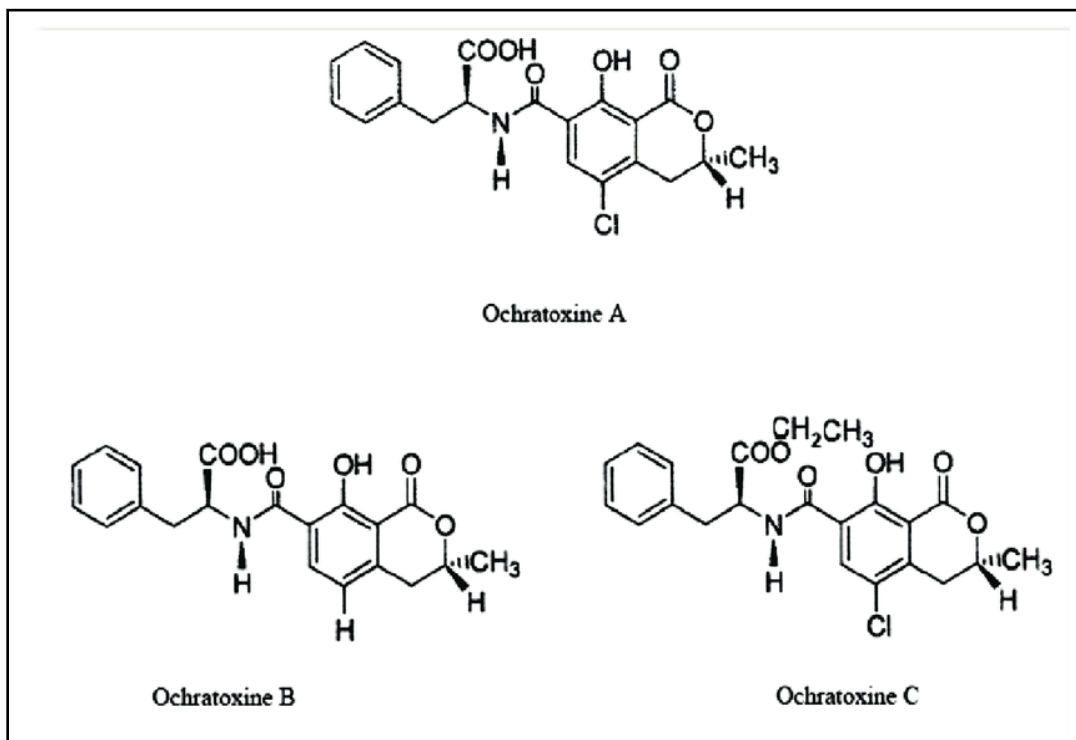


Figure 02 : structures chimiques des ochratoxines A, B, C (Cole *et al.*, 2003).

I-2-2-2- Propriétés physico-chimiques

L'OTA est un acide organique faible de pKa égal à 7,1. C'est un solide cristallin blanc ayant une masse molaire de 403,8 g/mol. A pH neutres et acides, l'OTA est soluble dans les solvants organiques polaires et très peu soluble dans les solutions aqueuses. A pH basiques, elle est soluble dans les solutions aqueuses de bicarbonate de sodium, et de manière générale dans les solutions aqueuses alcalines. Son point de fusion est de 90°C lorsqu'elle est sous forme cristallisée dans le benzène, et de 169°C lorsqu'elle est cristallisée dans le xylène. L'OTA présente une fluorescence importante sous ultraviolets : de couleur verte en milieu acide, et bleue en milieu

alcalin. Cette fluorescence est à l'origine des méthodes de détection et de dosage de l'Ochratoxine A.

En raison de la stabilité de sa structure chimique, l'OTA résiste aisément aux procédés industriels de transformation. Elle est dégradée partiellement dans des conditions normales de cuisson mais est totalement détruite par des solutions d'hypochlorite de sodium, NaClO. D'autre part, l'Ochratoxine A est instable à la lumière et à l'air ; elle se dégrade rapidement après une courte exposition à la lumière et à l'humidité (Gauthier, 2016).

I-2-3- Fumonisines

Les fumonisines sont un ensemble de toxines produites par les espèces du genre *Fusarium* comme *F. verticillioides* (ou *F. moniliforme*) et *F. proliferatum* (Hadjeba-Medjouda, 2012).

Les fumonisines contaminent fréquemment le maïs et les produits à base de maïs, et La fumonisine B1 (FB1) est la principale toxine dans ce groupe. Et a été détectée dans le maïs et ses produits de base de maïs à des concentrations élevées de l'ordre des mg/kg (ppm).

Le mécanisme d'action des fumonisines est en partie élucidé. Au niveau cellulaire, les fumonisines perturbent les fonctions biologiques de plusieurs protéines intervenant dans la biosynthèse de certains lipides : les sphingolipides (molécules impliqués dans les structures cellulaires, la croissance, la différenciation et la transformation néoplasique)(Fremy, 2009).

I-2-3-1- Structure

Chimiquement, leur structure de base est proche de celle de la sphingosine, molécule à 18 atomes de carbone à l'origine de la synthèse des sphingolipides, qui entrent dans la composition de la structure des membranes plasmiques. Les Fumonisines sont donc des analogues structuraux des acides gras.

La structure de base des Fumonisines est constituée d'une longue chaîne carbonée, hydroxylée, portant des groupements méthyles (-CH₃) et amines primaires (-R- NH₂). À cette structure viennent s'ajouter des groupements méthyles, amines, acétylamines et pyridines, permettant la distinction entre les différentes Fumonisines (figure 03). La Fumonisine B1 (FB1)

résulte en fait de l'estérification de deux molécules de 1, 2,3-propane- tricarboxylique et du 2-amino-12,16-diméthyl-3, 5, 10, 14, 15-pentanehydroxyeïcosan. La FB1, de formule brute $C_{34}H_{59}NO_{15}$, est encore dénommée Macrofusine. Les autres toxines du groupe B sont des analogues deshydroxylés de la FB1. Les Fumonisines du groupe B ne présentent pas quant à elles de groupement méthyle en R3. Les FB se distinguent entre elles par la présence, ou non, de groupements hydroxyles (-OH) en R1 et R2. Les Fumonisines du groupe P se différencient des Fumonisines des autres groupes par la présence en R3 d'un cycle pyridine (**Gauthier, 2016**).

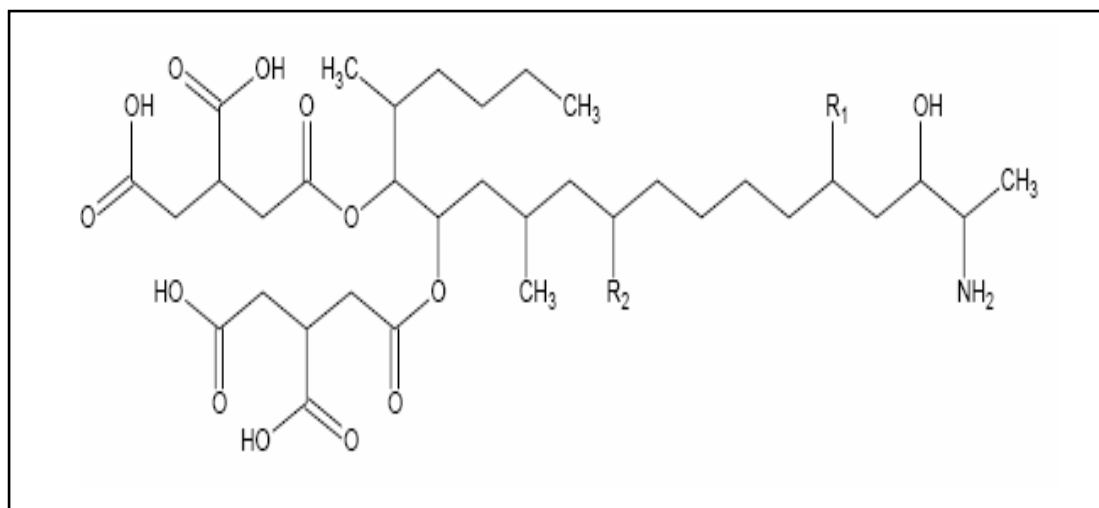


Figure 03 : Structure générale des fumonisines (**Zinedine et Idrissi, 2007**).

I-2-3-2- Propriétés physico-chimiques

Les Fumonisines sont des solides amorphes, solubles dans l'eau et le méthanol, et insolubles dans les solvants non polaires. C'est la présence de fonctions carboxyliques (-COOH) dans leur structure qui leur confère une forte polarité et un pouvoir hydrophile. Les masses molaires sont de 722 g/mol pour la FB1 et de 706 g/mol pour la FB2. Leur point de fusion est assez bas, voisin de 105°C. Contrairement aux autres toxines déjà citées, les Fumonisines n'ont aucune propriété fluorescente. Comme elles n'absorbent pas les ultraviolets, leur détection est compliquée. Leur étude passe donc par la formation contrôlée de dérivés détectables, jouant le rôle de biomarqueurs. Bien que les procédés mettant en œuvre de fortes températures (friture et cuisson au four) permettent leur destruction, les FB1 et FB2 sont relativement thermostables en milieu

aqueux. Cette thermostabilité leur permet de subsister dans les produits alimentaires transformés. Par ailleurs, la stabilité de la FB1 est fonction du pH : pour une température de 150°C, la destruction des Fumonisines est facilitée pour des pH proches de 10 ou des pH inférieurs à 4. Mais c'est pour des pH neutres que la structure des Fumonisines est la plus stable (**Gauthier, 2016**).

I-2-4- Zéaralénone

La zéaralénone (ZEA) est principalement produite par *Fusariumculmorum*, *F.roseum*, *F.graminearum* et *F.cerealis*. Cette mycotoxine est fréquemment rencontrée dans l'orge, le maïs, le blé, le riz et d'autres plantes qui sont souvent destinés à la consommation humaine et animale (**Lemay, 2017**). La production de cette mycotoxine est lorsque les températures sont situées entre 10 et 15°C (**Tabuc, 2007**).

I-2-4-1- Structure

La ZEA, de formule brute C₁₈H₂₂O₅, provient du métabolisme des polycétoacides. C'est une lactone (hétérocycle oxygéné) macrocyclique qui dérive de l'acide-β-résorcyclique. Sa dénomination scientifique complète est -(3S,11E)-3,4,5,6,9,10-hexahydro-14,16-dihydroxy- 3-méthyl-1H-2-benzoxacyclotétradécin-1,7(8H)-dioe. Sa formule développée, ainsi que celles de ses principaux dérivés.

L'α-zéaralénol et le β-zéaralénol sont les dérivés réduits par hydroxylation en position « 7 » de la ZEA. L'α-zéaralanol et le β-zéaralanol sont les dérivés saturés en position « 12 » et hydroxylés en position « 7 » de la ZEA (**figure 04**). Enfin, la Zéaralanone est un dérivé saturé de la ZEA en position « 12 » (**Gauthier, 2016**).

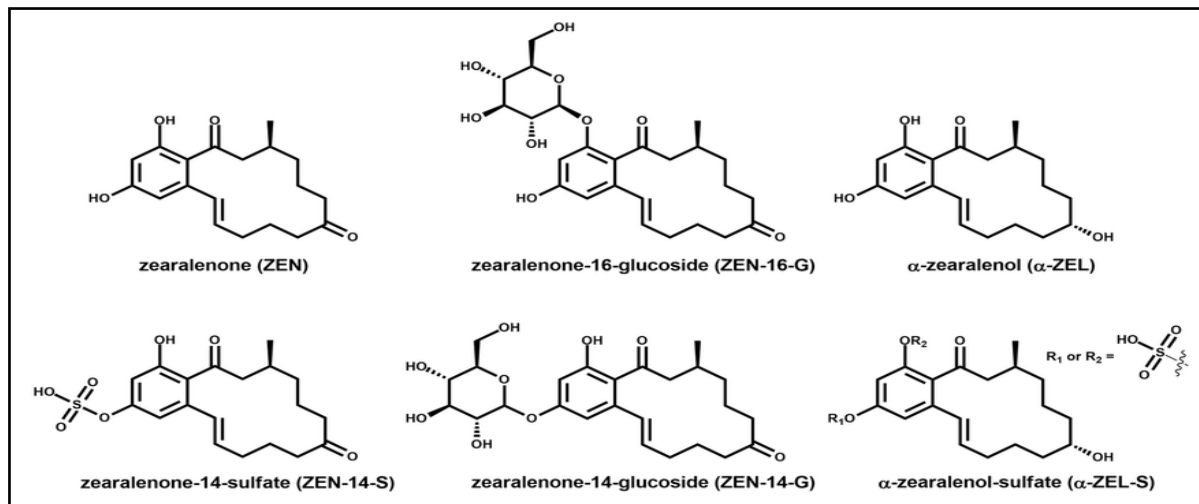


Figure 04 : Structures chimiques de la Zéaralénone et de ses principaux métabolites (Borzekowski *et al.*, 2019).

I-2-4-2- Propriétés physico-chimiques

La ZEA se présente sous la forme d'un solide cristallin de couleur blanche, de masse molaire égale à 318,4 g/mol. Son point de fusion est de 165°C. La présence d'un carbone asymétrique en position « 3 » la rend optiquement active. Son pouvoir rotatoire, c'est-à-dire sa capacité à dévier un faisceau lumineux la traversant, est de $\alpha = -170,5^\circ$, à 25°C dans le méthanol. De plus, elle absorbe les rayons ultraviolets et présente une fluorescence bleu-verte lorsqu'elle est irradiée à 365 nm, ce qui permet de la doser par chromatographie. Sa solubilité dans l'eau est plutôt faible, elle est de 20 mg/L à 25°C. Mais elle est soluble dans les solutions alcalines aqueuses ainsi que dans le chloroforme, l'acétonitrile, le benzène et les cétones. Elle est thermostable ; les traitements thermiques, même à hautes températures, sont inefficaces pour la dégrader. Cependant, elle est hydrolysable en milieux basiques (Gauthier, 2016).

I-2-5- Trichothécènes

Les trichothécènes constituent un groupe de métabolites secondaires produits par de nombreuses espèces du genre *Fusarium*, en particulier *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. poae* et *F. sporotrichioides* (Hadjeba-Medjouda, 2012).

Les trichothécènes sont classées en 4 groupes A, B, C et D selon leur structure chimique (WHO, 1990). Elles provoquent principalement une nécrose et une hémorragie pendant les

processus de régénération du sang dans la moelle osseuse et la rate et des changements des organes reproducteurs. Les signes de pathologie sont : la perte de poids, la perte d'appétit, les vomissements, la diarrhée, l'avortement et la mort (Anon et CAST, 1989).

I-2-5-1- Structure

Les TCT sont composés exclusivement d'atomes de carbone, hydrogène et oxygène. Les TCT appartiennent à la famille des sesqui terpénoïdes. Ces composés sont constitués de trois cycles accolés : un cyclopentane, un oxacyclohexane et un cyclohexane (**figure 05**). Ce squelette est nommé « Trichothécane ».

À ce squelette, s'additionnent des groupements méthyles, un groupe époxyde en position C12-C13 et une double liaison en position C9-C10. Les TCT diffèrent entre eux par la position des groupements hydroxyles et par la présence d'esters rattachés aux cycles (**Fremy., 2009**).

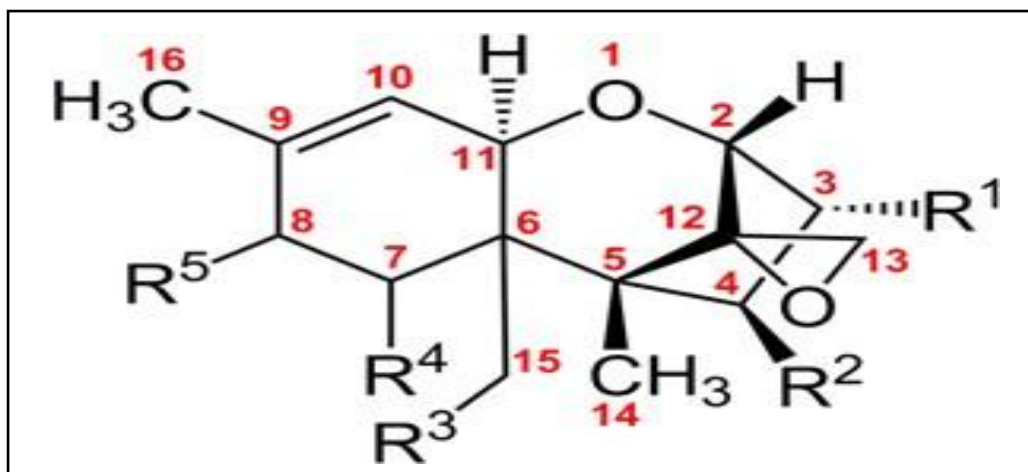


Figure 05 : Structure chimique générale des Trichothécènes(**Fremy, 2009**).

Les TCT sont réparties en quatre groupes (**Gauthier, 2016**):

- **Groupe A** : constitué par les trichothécènes qui n'ont pas de fonction cétone en C8. Les plus importants sont la toxine T-2, la toxine HT-2 et le diacétoxyscirpénol (DAS);
- **-Groupe B** : constitué par les trichothécènes ayant une fonction cétone en C8. Les plus importants sont le déoxynivaléol (DON) et ses formes acétylées, le nivaléol (NIV), et la fusarénone-X (FX);

- **-Groupe C** : constitué par les trichothécènes ayant un époxyde supplémentaire en C7 comme la crotocine;
- **-Groupe D** : constitué par les trichothécènes ayant un macrocycle entre C4 et C15. Les plus importants sont les verrucarines, les roridines et les satratoxines.

I-2-5-2- Propriétés physico-chimiques

Le TCT se présentent généralement sous la forme de poudres incolores et cristallisables dans certaines conditions. Les masses molaires varient de 154 à 697 g/mol. Les formes lévogyres et dextrogyres sont optiquement actives. Ces toxines n'absorbent ni les UV ni les radiations visibles, à l'exception des TCT macrocycliques du groupe D qui présentent des doubles liaisons conjuguées. Les TCT sont des composés neutres d'un point de vue acido-basique. Ils sont le plus souvent solubles dans les solvants moyennement polaires (alcools, solvants chlorés). La Toxine T-2 présente une bonne solubilité dans les solvants organiques polaires, comme l'acétone ou l'acétonitrile. Le DON est quant à lui soluble dans les alcools et l'eau. Dans certaines conditions, les TCT sont légèrement solubles dans l'eau. Les composés estérifiés sont d'ailleurs moins solubles dans l'eau que les composés hydroxylés. Les TCT du groupe D sont des molécules neutres, liposolubles et très peu hydrosolubles.

Leur stabilité aux hautes températures est remarquable. La cuisson des aliments ne suffit donc pas à les détruire. Le DON est stable à 120°C, modérément stable à 180°C, et ne se décompose qu'à 210°C après 20 à 40 minutes. De manière générale, pour être inactivés, les TCT doivent être soumis à une température de 900°C pendant 10 minutes, ou de 500°C pendant 30 minutes.

D'autre part, les TCT résistent très bien aux solutions basiques concentrées. La destruction du DON et du NIV nécessite un pH égal à 12 et une température minimale de 80°C. La toxicité des TCT est due principalement à la présence d'un groupement époxyde très réactif, et à la présence d'une double liaison C9-C10 qui permet des réactions d'addition et de substitution. La réduction de l'époxyde par l'hydrure d'aluminium et de lithium, ou son attaque

par un acide fort, conduit à l'ouverture de cet époxyde, rendant ainsi le composé formé totalement inactif (Gauthier, 2016).

I-2-6- Patuline

La patuline est une mycotoxine produite par diverses moisissures, notamment *Aspergillus*, *Penicillium* et *Byssochlamys*. Souvent retrouvées dans les pommes en train de pourrir et les produits dérivés des pommes, elle est également présente sur divers fruits, grains et aliments moisissés (Hadjeba-Medjouda, 2012).

Elle reçut pour cette raison plusieurs dénominations : Clavacine, Claviformine, Clavatine, Expansine, Pénicidine... Ses propriétés antibiotiques envers les bactéries à Gram négatif et à Gram positif ont conduit la Patuline à être utilisée initialement en médecine humaine et vétérinaire. Son utilisation est aujourd'hui suspendue en raison de sa neurotoxicité (Gauthier, 2016).

I-2-6-1- Structure

La Patuline est une lactone hétérocyclique insaturée, de masse molaire égale à 154,1 g/mol. Sa dénomination complète est la suivante : 4,6-dihydro-4-hydroxy-2H-furo[3,2-c] pyrane-2-one (figure 06) et sa formule brute est $C_7H_6O_4$ (Gauthier, 2016).

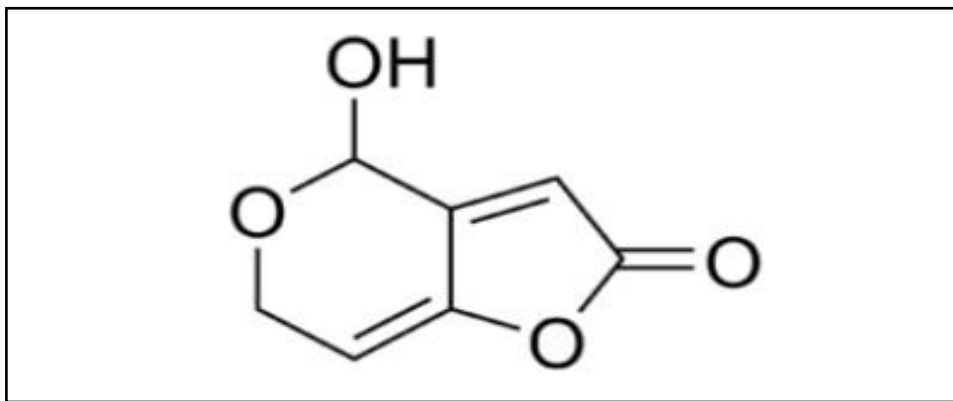


Figure 06 : Structure chimique générale de patuline (Fremy, 2009).

I-2-6-2- Propriétés physico-chimiques

La Patuline se présente sous la forme de cristaux incolores et possède un point de fusion de 111°C. Elle est insoluble dans les solvants organiques apolaires comme le benzène ou les éthers de pétrole (mélanges d'alcane). Sa solubilité est par contre excellente dans l'eau et les solvants organiques polaires tels que les alcools (éthanol, méthanol), l'acétone, les éthers, le chloroforme, l'acétate d'éthyle... La Patuline est stable en milieu acide mais perd son activité biologique en milieu alcalin. En outre, elle est très résistante aux températures élevées et les traitements thermiques ne suffisent donc pas à la dénaturer (**Gauthier, 2016**).

I-3- Champignons producteurs des mycotoxines

I-3-1- Genre *Aspergillus*

Le genre Aspergillus est un champignon imparfait (deutéromycètes), il appartient à la classe des Ascomycètes (ordre des Eurotiales, famille des Trichocomacées (**Hadjeba-Medjdoub, 2012**)).

Les Aspergillus ont une répartition mondiale, ils peuvent se développer sur de très nombreux substrats : matière organique en décomposition, sol, compost, fruits secs, arachides, céréales... De nombreuses espèces d'*Aspergillus* sont aussi présentes dans les environnements intérieurs, notamment dans la poussière et l'air. Certaines espèces peuvent être directement pathogènes pour l'homme et les animaux en étant capable d'envahir les tissus vivants et provoquer des aspergilloses (*Aspergillus fumigatus* responsable de mycoses pulmonaires ; *Aspergillus niger* responsable d'aspergillose du conduit auditif). D'autres espèces ont un intérêt industriel car utilisées pour produire certaines enzymes d'intérêt ou participer à la fabrication d'aliments (sauce soja...etc) (**Makhlouf, 2019**).

La majorité des *Aspergillus* poussent à une température de 22 à 25°C. Les espèces thermophiles (*A. fumigatus*) se développent à une température de 37 à 40°C. Leur croissance est

rapide sur les milieux de culture nutritionnels. Ils forment des colonies poudreuses ou granuleuses (Lahouar, 2016).

La description des *Aspergillus* est basée sur leur morphologie, l'aspect des têtes aspergillaires, l'aspect des conidies, des conidiophores et en particulier la couleur des colonies :

- Gris-vert pour *A. fumigatus*;
- Vert-jaune pour *A. flavus* et les espèces du groupe *A. glaucus*;
- Vert foncé à chamois pour *A. nidulans*;
- Brun cannelle pour *A. terreus*;
- Chamois clair, jaune et rose pour *A. versicolor*;
- Jaune puis noir pour *A. niger* et blanche pour *A. candidus* (Makhlouf, 2019; Lahouar, 2016)
-

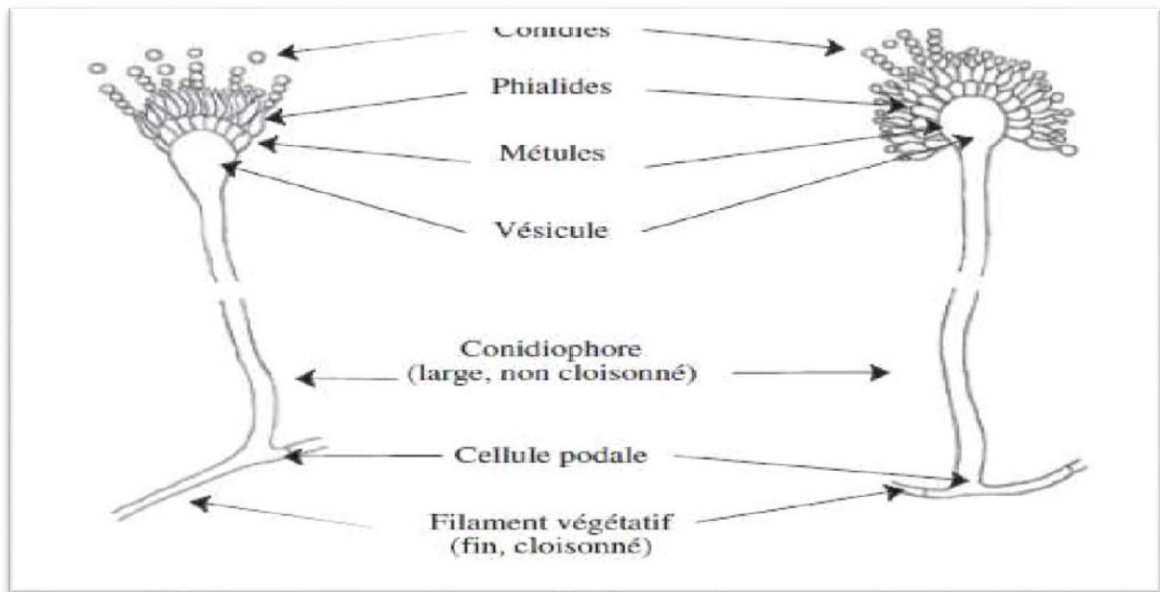


Figure 07 : Aspect microscopique des *Aspergillus* (tête bisériée)(Tabuc, 2007).

I-3-2- Genre *Penicillium*

Le genre *Penicillium* est sa probe mais il peut devenir parasite en présence d'humidité au cours du stockage (Lahouar, 2016).

Ce genre réunit des champignons filamenteux, appartenant au phylum des Ascomycètes. Les *Penicillium* sont des champignons pour la plupart très communs dans l'environnement, polyphages, pouvant être responsables de nombreuses dégradations. Ils ont pour habitat naturel le sol, les denrées alimentaires, les matières organiques en décomposition, le compost, les céréales (Tabuc, 2007).

En termes d'incidence, les *Penicillium* sont beaucoup moins abondants que les *Fusarium* et les *Aspergillus*. Ces espèces produisent un certain nombre de mycotoxines telles que la patuline, la citrinine, l'acide pénicillique et la roquefortine C.

Les *Penicillium* se développent dans les milieux humides. Ils ont besoin d'une activité hydrique plus élevée que celle permettant la croissance des *Aspergillus* est effectuée à des températures modérées de l'ordre de 20 à 27°C (Lahouar, 2016).

Après 2 jours d'incubation, on observe des petites colonies plates, formées de courts filaments aériens, habituellement blancs. Après 3-4 jours d'incubation, la sporulation va conférer aux colonies leur teinte. Cette couleur permet une première orientation dans l'identification d'espèces :

- Vert-gris pour *P. citrinum*, *P. cyclopium*, *P. italicum*;
- Vert-jaune pour *P. chrysogenum*;
- Vert sombre pour *P. roquefortii*, *P. fellutatum*;
- Jaune pâle, chamois pour *P. nalgiovense*;
- Jaune vif à rouge pour *P. purpurogenum*;
- Mélange d'orange et verdâtre pour *P. islandicum*;
- Blanche pour *P. camembertii*.

Le revers de colonies peut être incolore, jaune, rouge, brun ou noir et parfois le pigment diffuse dans le milieu de culture (Tabuc, 2007).

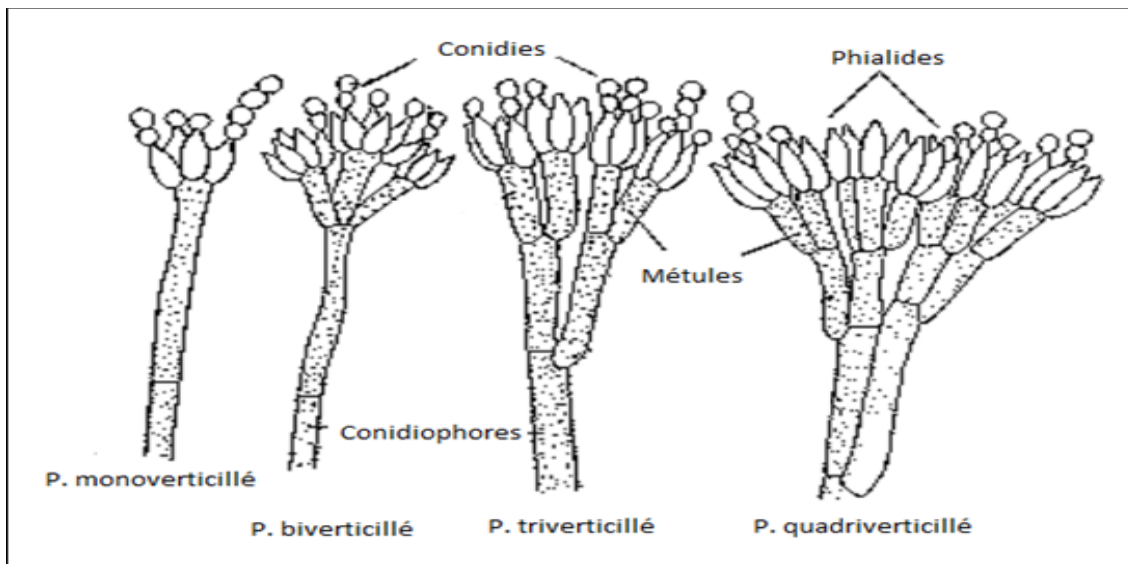


Figure 8 : Aspect microscopique des Penicillium (Tabuc, 2007).

I-3-3- Genre *Fusarium*

Ce genre inclue des champignons imparfaits appartenant à la classe des Deutéromycètes. Les formes parfaites ou téléomorphes de quelques espèces de *Fusarium* sont connues, et appartiennent à la classe des Ascomycètes (ordre des Hyphocreales, famille des Nectriaceae, genres *Gibberella*, *Calonectria* et *Nectria*) (Tabuc, 2007). Pour plusieurs espèces de *Fusarium*, le stade parfait demeure inconnu. Dans ce genre, plusieurs espèces causent une maladie des plantes, dite « fusariose ». La majorité des espèces de *Fusarium* sont susceptibles de produire des mycotoxines et sont responsables d'intoxication chez les êtres humains et les animaux d'élevage (Lahouar, 2016).

La température optimale à la croissance des *Fusarium* est comprise entre 22 et 37°C. Ils forment des colonies duveteuses ou cotonneuses de couleur variable selon les espèces.

Le principal caractère morphologique des *Fusarium* est la présence des macroconidies fusiformes et cloisonnées. Les phialides présentent, le plus souvent, un site de bourgeonnement unique (monophialide) situé à l'extrémité d'un col allongé (*F. solani*) ou court et trapu (*F. oxysporum*). Chez d'autres espèces comme *F. proliferatum*, les phialides présentent plusieurs sites de bourgeonnement (polyphialides).

Les phialides produisent deux types de conidies (**figure 09**) :

- Microconidies : uni- ou bicellulaires, piriformes, fusiformes, cylindriques ou ovoïdes, isolés, solitaires ou groupées, disposées en verticille ou plus rarement en chaînettes (*F. verticilloides*).
- Macroconidies : conidies pluricellulaires à cloisons seulement transversales. Les macroconidies sont fusiformes, souvent courbées, avec une cellule basale pédicellée, formant une sorte de talon plus ou moins visible (**Lahouar, 2016**).

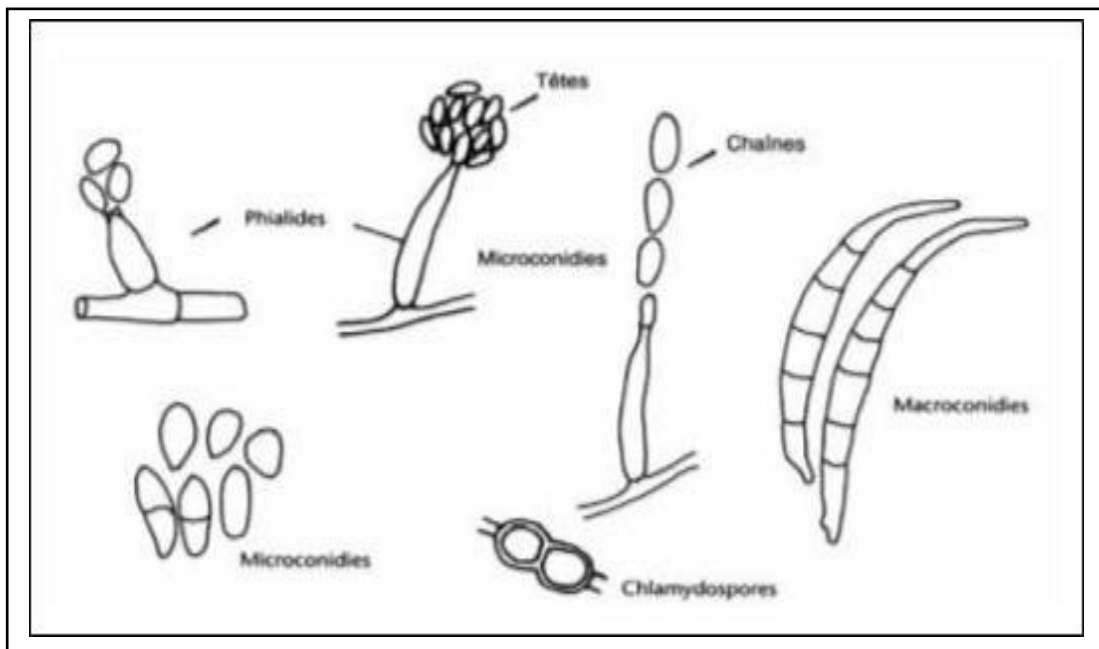


Figure 09 : Aspect microscopiques des conidies des Fusarium(**Tabuc, 2007**)

I-3-4-Genre *Alternaria*

Alternaria est un genre comportant approximativement 50 espèces (**Emlab, 2007**). Ces mycètes filamenteux imparfaits appartiennent à la division des Deutéromycètes. *Clathrospora*, *Lewia*, *Pleospora* sont les formes sexuées du genre *Alternaria*, elles sont rattachées aux Ascomycètes. *Alternaria alternata* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée et fongique aéroportée (**Gauthier, 2016**).

Alternaria spp est connu mondialement à la fois comme organisme phytopathogène courant et comme allergène aéroporté ; plus particulièrement, l'*A. alternata* est reconnu comme l'espèce aéroallergène type, et dans une majorité de cas, les problèmes de santé chez les humains et les animaux ont été associés à cette espèce (**Emlab, 2007**).

Ils sont généralement présents sur les semences provoquant des manques à la levée ou des fontes de semis. Les jeunes pousses atteintes constituent une source importante d'inoculum primaire pour les plantes matures où tous les organes aériens peuvent être affectés. La gamme de plantes hôtes concernées par l'alternariose est très variée et certaines espèces peuvent provoquer d'importants dégâts sur des espèces cultivées occasionnant des pertes financières significatives. C'est le cas, par exemple d'*A. Triticina* sur les céréales (**Abdelkader, 2012**).

Le genre *Alternaria* regroupe plus de 100 espèces ubiquitaires extrêmement répandues dans les sols, la végétation, l'air ou les aliments. Si certaines espèces vivent à l'état saprophyte pouvant occasionnellement être des agents pathogènes opportunistes, d'autres sont responsables de maladies atteignant les plantes et les insectes (**Abdelkader, 2012**). Par exemple : *Alternaria brassicae* est l'agent responsable de la « maladie de la tâche noire du chou » (*Brassicaoleracea*). Chez l'Homme, les *Alternariaspp* sont principalement responsables d'affections cutanées, d'otites, de kératites et d'allergies sévères. *Alternariaalternata* est connue pour être un puissant allergène, déclenchant d'importantes réactions (asthme ou rhinite) durant les mois d'été. Cependant la majorité des espèces du genre *Alternaria* sont des champignons phytopathogènes inféodés à une famille de plantes ou à une plante spécifiquement (**Gauthier, 2016**).

Au niveau macroscopique, les colonies d'*Alternaria spp* ont un aspect de velours, de couleur noire ou grise. L'observation microscopique présente des conidiophores courts et cloisonnés de couleur foncée, à leur extrémité se situent des chaînes simples ou ramifiées de spores (**figure 10**). Les spores, initialement ovales, prennent une forme de massue en vieillissant. Elles sont pluricellulaires et divisées par des cloisons longitudinales ou transversales (**Larone, 1987**).



Figure 10 : Observation microscopique d'*Alternaria alternata* (Emlab, 2007).

L'*Alternaria* se développe sur divers substrats. Il peut croître à des températures de 2 °C à 32 °C (croissance optimale entre 25 et 29 °C). Le pH optimal est de 4,0 à 5,4, mais cette espèce peut aussi se développer à des pH allant de 2,7 à 8. Pour se développer, les *Alternaria* spp. Requièrent une quantité d'eau libre minimale (A_w) variant entre 0,85 et 0,88 selon les espèces, cette exigence en eau fait de l'*Alternaria*, par définition, un colonisateur secondaire (Emlab, 2007).

I-3-5-Genre *Claviceps*

Les champignons du genre *Claviceps* sont des agents phytopathogènes infectant des organes hautement spécialisés. Ils ne se développent naturellement que dans les ovaires des graminées et cypéracées. Le genre *Claviceps* appartient à la classe des Ascomycètes, famille des Ooventuriaceae et ordre des Sphaeriales. Ce genre prolifère principalement dans les zones tempérées. Actuellement plus de 50 espèces de *Claviceps* sont connues (Trejo Hernandez, 1992).

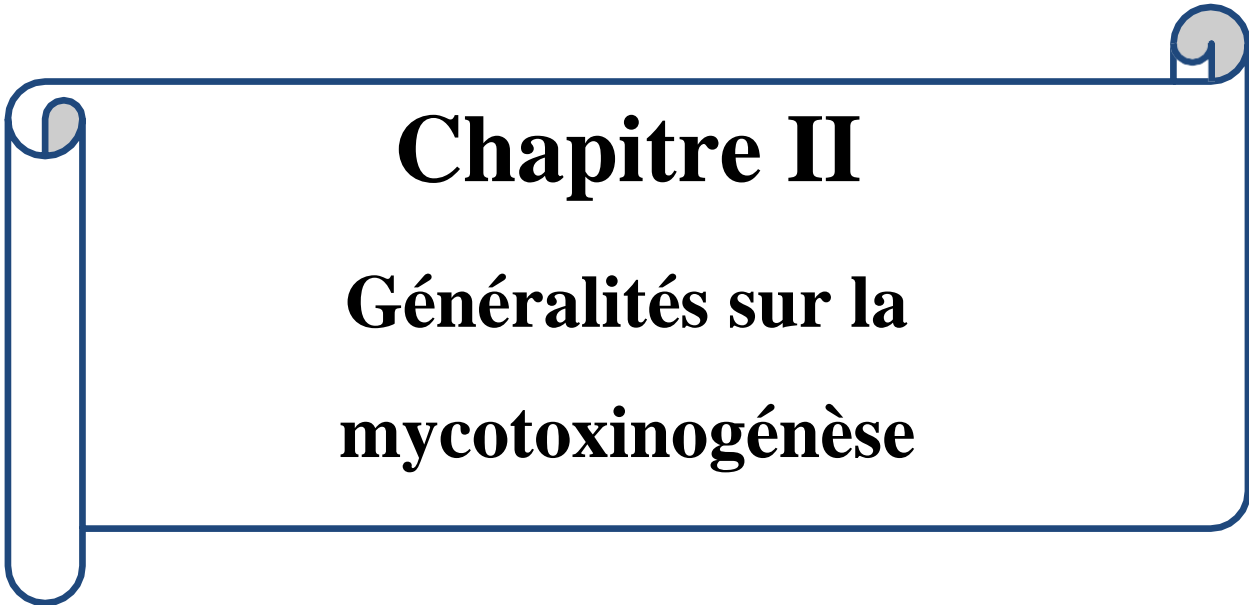
Les critères utilisés pour l'identification des espèces de *Claviceps* sont : la couleur, la forme et la taille des sclérotes (formes de résistance du champignon). Cependant, la taille du

sclérote dépend en grande partie de la plante hôte et non pas de l'espèce de *Claviceps* (**figure 11**) (Si le sclérote est la forme sexuée du *Claviceps spp*, la sphacélie en est la forme végétative) (**Gauthier, 2016**). En effet, dans le cas de *C. purpurea*, un sclérote évoluant sur un pâturin annuel peut atteindre la taille de 1-2 mm de long, tandis que sur du riz, celui-ci peut atteindre une longueur supérieure à 50 mm. *Claviceps purpurea* est l'espèce type du genre et intéresse particulièrement les autorités dans le contexte de sécurité alimentaire dans le monde bien que d'autres espèces doivent être citées comme *C. fusiformis* et *C. Africana* (**Corniere, 2014**).

Chez l'Homme, *Claviceps purpurea* est responsable de l'ergotisme, anciennement appelé « Mal des Ardents ». Il était provoqué par l'ingestion de farines contaminées par les alcaloïdes produits par le sclérote de *Claviceps spp* (**Gauthier, 2016**).



Figure 11 : A : Sclérote de *Claviceps microcephala*, B : Stroma de *Claviceps sp* (Gauthier, 2016)



Chapitre II
Généralités sur la
mycotoxinogénèse

II-1- Définition de la mycotoxinogénèse

La mycotoxinogénèse est définie comme étant l'ensemble de facteurs de synthèse et d'excrétion des mycotoxines. C'est un processus des réactions du champignon sous l'effet de stress (température, humidité trop élevées ou trop basses).

La production des mycotoxines est corrélée à la croissance fongique. Par conséquent, les facteurs favorisant la croissance fongique vont aussi jouer un rôle sur la toxinogénèse.

D'une manière générale, les conditions environnementales nécessaires à la production de mycotoxines sont plus étroites que celles permettant la croissance fongique.

La sécrétion des métabolites secondaires par les souches fongiques toxinogènes dans les aliments dépend également d'autres facteurs liés à la nature de la souche, dis intrinsèques. Ainsi, la production de mycotoxines est une conséquence combinée des propriétés génétiques de la souche et des facteurs environnementaux (Royer et TAP, 2003).

II-2- Facteurs favorisant la mycotoxinogénèse

II-2-1- Facteurs intrinsèques (liés à la souche fongique)

Le type de mycotoxine dépend des espèces fongiques, elles diffèrent selon les caractères génétiques et les milieux écologiques, et la dissémination des mycotoxines dépendent du pouvoir pathogène des moisissures (intensité de sporulation, longévité des spores).

Certaines mycotoxines peuvent être élaborées par plusieurs espèces appartenant à des genres différents, par ailleurs, de nombreuses souches fongiques peuvent sécréter plusieurs mycotoxines) (Guezlane-Tebibelet al., 2016).

Toutes les souches ne possèdent pas forcément l'aptitude à produire la ou les mycotoxine(s), c'est-à-dire que certaines souches sont fortement productrices de toxines alors que d'autres le sont mais à des degrés moindre ou bien non toxinogènes. De même, une espèce peut élaborer plusieurs mycotoxines par exemple *Aspergillus flavus*, peut produire entre autre les

aflatoxines, l'acide cyclopiazonique et l'aspertoxine. Cependant, certaines mycotoxines sont étroitement liées à certaines espèces fongiques comme l'aflatoxines (*A. flavus* et *A. parasiticus*), sporidesmines (*Pithomyceschartarum*) (Blumenthal,2004).

II-2-2- Facteurs extrinsèques

C'est ensemble des conditions écologiques physiques, physico-chimiques et chimiques qui contribuent à la biodétérioration. C'est facteurs sont la température, le pH, l'humidité et les ravageurs (Guezlane-Tebibelet al., 2016).

II-2-2-1- Température

Les champignons sont généralement mésophiles. Leur croissance mycélienne est optimale entre 20 et 25°C, elle est souvent faible à 5 et 35°C. La température optimale pour la synthèse des mycotoxines est généralement proche de la température optimale de la croissance (Zakhia-Rozis et Schorr-Galindo, 2013).

II-2-2-2- pH des aliments

Les champignons se développent à des pH compris entre 3 et 8, leur croissance optimale étant généralement, obtenue pour des pH compris entre 5 et 6 (Guezlane-Tebibelet al., 2016). En revanche, la synthèse des toxines peut réaliser dans une gamme de pH plus restreinte que celui permettant la croissance (Blumenthal, 2004).

II-2-2-3- Composition gazeuse

La toxigénese est plus sensible au changement de composition gazeuse que la croissance fongique (Guezlane-Tebibelet al., 2016).

La réduction de l'oxygène associé à l'augmentation de la teneur en CO₂ provoque une chute de la production des mycotoxines. Par contre, *F. roseum*, dans une atmosphère confinée, peut encore élaborer de la zéaralénone. Après conservation dans une atmosphère confinée, dans laquelle les moisissures peuvent plus ou moins se développer, la remise à l'air libre ou la ventilation provoque rapidement une intense toxino-génèse (Keller et al., 1997 ; Cairns-Fuller et al., 2005).

II-2-2-4- Activité de l'eau

L'activité de l'eau (AW), est définie comme le rapport de la pression de vapeur d'eau d'un produit (p) sur la pression de vapeur de l'eau pure (p0), à une température donnée. l'Aw permet de donner des informations importantes sur la stabilité physico-chimique d'un produit et sur son innocuité microbiologique (**Guezlane-Tebibeletal., 2016**).

La valeur de l'activité de l'eau requise la croissance fongique est inférieure à celle requise pour la mycotoxinogénèse(**Gauthier, 2016**).

II-2-3- Facteurs biologiques

II-2-3-1- Prédateurs

Les insectes et les acariens interviennent indirectement dans la production de mycotoxines en étant des vecteurs de spores de moisissures ; ils les font pénétrer dans les zones internes des graines par les blessures qu'ils occasionnent.

Au cours de la conservation, des grains hébergeant des charançons révèlent une population fongique importante et parfois des mycotoxines. Les oiseaux et les rongeurs agissent de manière similaire sur des réserves de céréales non protégées (**Guezlane-Tebibeletal., 2016**).

II-2-3-2- Interactions entre micro-organismes

La présence simultanée de micro-organismes (bactéries et champignons) module la production de mycotoxines ; il y a compétition entre différents champignons. La production d'aflatoxines par *A. flavus* est inhibée par la présence d'*A. niger* dans le même milieu. Cela s'explique d'une part, par la compétition pour le substrat et d'autre part, par le fait que certaines souches peuvent dégrader la toxine produite (**Guezlane-Tebibeletal., 2016**).

II-2-4- Facteurs chimiques

L'emploi d'insecticides réduit l'apparition des mycotoxines, soit par action antifongique directe sur le champignon, soit en prévenant les lésions au niveau des graines dues aux insectes et aux acariens. Il convient toutefois d'être prudent dans l'emploi de ces substances.

L'exposition d'*Aspergillus niger* à certaines concentrations en fongicide constitue un agent de stress pour ces champignons, et en réponse, ils se mettent à produire plus d'OTA. Ainsi, la production de mycotoxines peut protéger les champignons producteurs d'un agent de stress. De la même manière, la citrinine est un agent de protection solaire pour *Penicillium verrucosum*. Il ne faut pas négliger non plus l'intervention d'autres facteurs (climatiques, culturaux) pour expliquer l'effet non attendu de ces fongicides. Il reste tout de même à garder à l'esprit que l'espèce *Aspergillus carbonarius* est décrite comme étant un champignon agressif qui n'a besoin d'aucun facteur extérieur pour coloniser les baies de raisin saines et pour y produire de l'OTA (**Guezlane-Tebibel et al., 2016**).

II- Mode d'action

Bien que les modes d'action des mycotoxines ne soient pas tous connus, il y a beaucoup de suppositions et d'études qui tentent d'apporter une réponse à cette question (**Lemay, 2017**).

Tableau 01 : Modes d'action et effets identifiés des principales mycotoxines (**Fremy, 2009**).

Toxines	Toxicité	Mécanismes d'action
Aflatoxines	Hépatotoxicité, Génotoxicité Immunotoxicité Cancérogénicité	Formation d'adduits à l'ADN Peroxydation lipidique Conjugaison à la Glutathion-transférase
Ochratoxines	Néphrotoxicité	Modification de la synthèse

	Génotoxicité Immunomodulation	protéique Inhibition de la production d'ATP Détoxification par les peptidases
Fumonisines	Neurotoxicité Hépatotoxicité, Génotoxicité Immunomodulation	Inhibition de la synthèse des céramides Altération du cycle cellulaire Action sur le rapport Sphingosine/Sphinganine
Zéaralénone	Toxique pour la reproduction Toxique pour la fertilité	Action oestrogénique Conjugaison à la glucuronyltransférase Bio-activation par des déshydrogénases
Trichothécènes	Hématotoxicité Toxicité cutanée Immunomodulation	Altération des immunoglobulines Modification de la synthèse protéique Induction de l'apoptose des cellules immunitaires
Patuline	Mutagenèse, Immunotoxique Neurotoxique	Inhibition indirecte de nombreuses enzymes (ADN et ARN polymérase)



Chapitre III

Méthodes d'analyses des mycotoxines

III-1 -Détection et évaluation des mycotoxines

Les mycotoxines étant présentes à l'état de traces dans les aliments, il est indispensable d'avoir recours à des méthodes d'analyse extrêmement performantes. Qu'elles soient qualitatives ou quantitatives, ces méthodes reposent le plus souvent sur le principe de séparation chromatographique, couplée à des procédés de détection comme la fluorimétrie, la spectrophotométrie ou la radiodétection. Les méthodes physico-chimiques comme la « chromatographie sur couche mince » (CCM), la « chromatographie liquide à haute performance » (CLHP) et la « chromatographie en phase gazeuse » (CPG) permettent la quantification des composés. Des méthodes plus récentes et plus rapides sont fondées sur des principes immunochimiques comme le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (**Tabuc, 2007**).

III-2- Description des méthodes physico-chimiques

III-2-1- Chromatographie sur couche mince (CCM)

La CCM est une technique permet une détection qualitative et semi quantitative des mycotoxines. Elle comprend une phase stationnaire, constituée d'une couche mince de matériel absorbant (gel de silice), qui est plongée dans une phase mobile liquide (éluant), composée d'un solvant qui va entraîner les molécules par phénomène de capillarité tout au long de la phase stationnaire. Cette méthode est fondée sur les différences d'affinité des composés vis-à-vis des deux phases (**Mehrez, 2008**).

III-2- 2- Chromatographie liquide à haute performance (CLHP)

Dans ce procédé (**Figure 12**), l'échantillon à analyser est poussé par un liquide (phase mobile) à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire de faible granulométrie. L'augmentation de la pression dans le système est due au fort débit d'écoulement de l'éluant.

La CLHP est préférée à la CCM en raison de ses bons facteurs de sensibilité, détectabilité et spécificité. En revanche, la CLHP reste la méthode chromatographique la plus coûteuse (**Mehrez, 2008**).

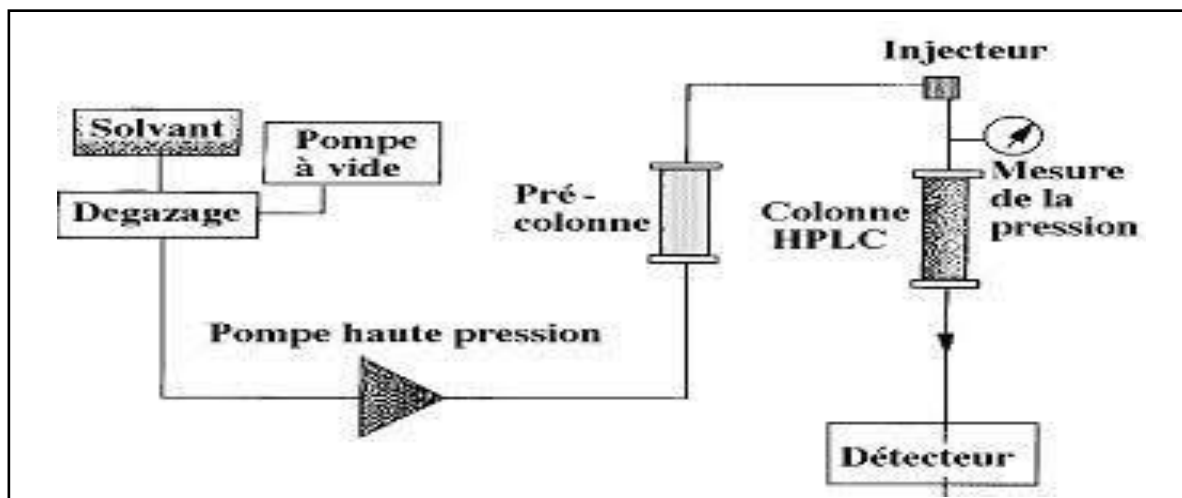


Figure12 : Schéma Chromatographie liquide à haute performance (CLHP)
(www4.acnancy-metz.fr)

III-2-3- Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

La CPG s'applique aux composés gazeux. Le mélange à étudier est vaporisé à l'entrée d'une colonne contenant la phase stationnaire (liquide ou solide). Il est ensuite transporté à travers cette colonne à l'aide d'un gaz vecteur (phase mobile). Les différents composés du mélange vont se séparer et sortir de la colonne, les uns après les autres, suivant leur affinité avec la phase stationnaire. La CPG est peu utilisée car elle impose de volatiliser la molécule à analyser (**Figure13**). Cependant, elle présente l'avantage d'être aisément associée à la spectrométrie de masse, qui facilite l'identification de la molécule (**Tozlovanu, 2008**).

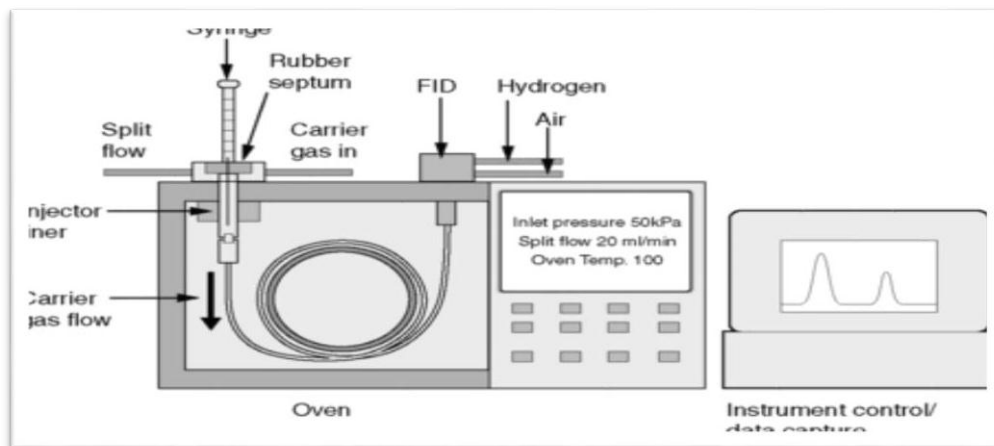


Figure 13 : Schéma de Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

III-2-4- Avantages et inconvénients

La chromatographie permet de détecter spécifiquement de faibles taux de toxines fongiques. Son champ d'application est vaste ; cette méthode peut aussi bien être mise en œuvre pour l'analyse des matières premières que pour celle du produit fini. Contrairement au test ELISA, il n'y a aucune possibilité de faux négatif (toxine présente mais non détectée) ou de faux positifs (toxine absente mais obtention de résultats positifs). Cependant son coût important, l'appareillage complexe (imposant un personnel qualifié) et la durée des analyses (délai de plusieurs jours) sont autant de paramètres qui freinent son utilisation (**Gauthier, 2016**).

III-3- Méthodes immunologiques

III-3-1- Tests immuno-enzymatique -Test ELISA

Les tests immuno-enzymatique sont basés sur les interactions entre les anticorps et les antigènes que constituent les mycotoxines. Les anticorps doivent être fortement spécifiques pour identifier les composés structurellement très différents. Les analyses immuno-enzymatique, enzym linked immuno sorbent assay (**ELISA**).

Le test ELISA est une technique utilisant un ou deux anticorps .Un de ces anticorps est spécifique de l'antigène recherché (par exemple une toxine fongique), tandis que l'autre réagit aux complexes immuns formés (complexes antigène-anticorps), couplé à une enzyme (**figure14**). Cette enzyme permet de catalyser une réaction qui libère un substrat chromogène ou fluorogène,

capable de colorer le milieu. Cette coloration est proportionnelle à la quantité de toxines contenues dans l'échantillon, pourra ensuite être appréciée par fluorimétrie ou colorimétrie), C'est un outil efficace, fréquemment utilisé pour déterminer des concentrations sériques d'anticorps. Il a également des applications dans l'industrie alimentaire, dans la détection d'allergènes comme les œufs, les arachides,.... Etc (Jeunot, 2005).

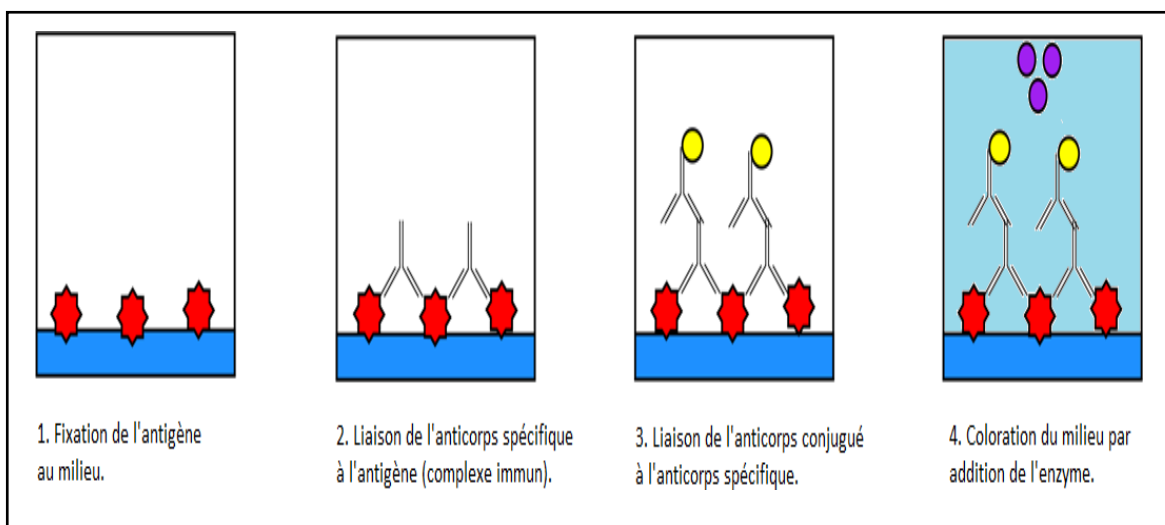


Figure 14 : Les différentes étapes du test ELISA (Gauthier, 2016).

III-3-2- Avantages et inconvénients

Le test ELISA est une méthode rapide, peu coûteuse et présentant une bonne sensibilité. De plus, les résultats du dosage sont obtenus après un court délai de quelques heures (3 à 24 heures). En revanche, elle ne permet pas d'évaluer une contamination multiple car elle ne peut permettre le dosage que d'une seule toxine à la fois. Bien que ce soit une méthode fiable, le risque de résultats faux positifs demeure non négligeable (Gauthier, 2016).

III-4- Moyen de Lutte

III-4-1- Analyse et surveillance

Afin de connaître les taux de mycotoxines dans les matières premières alimentaires, il est nécessaire d'évaluer la quantité des mycotoxines par des méthodes possédant un niveau élevé de fiabilité, mesurable par des paramètres de fidélité (répétabilité, reproductibilité) et d'exactitude.

De même, il est important de vérifier la concordance entre le seuil de détection d'une méthode et les teneurs maximales tolérées ou admissibles.

Par ailleurs, dans le cas d'obtention de résultats positifs supposant une contamination de l'échantillon, il convient de confirmer les résultats par des méthodes de référence établies par un organisme officiel ou interprofessionnel, tels que l'AFNOR (Association Française de Normalisation), le CEN (Comité Européen de Normalisation) ou encore la FIL (Fédération Interprofessionnelle Laitière) (**Guezlane-Tebibelet al., 2016**).

III-4-2- Échantillonnage

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

- La contamination n'est pas homogène dans le dépôt. En effet, la croissance fongique ne s'effectue pas de manière homogène dans la denrée stockée ; la moisissure prolifère préférentiellement dans les zones les plus humides.
- La présence de moisissures ne signifie pas obligatoirement la présence de toxines.
- L'absence de signes de colonisation ne signifie pas que l'aliment n'est pas contaminé par des mycotoxines.

L'échantillonnage a pour objet d'obtenir un échantillon de laboratoire (prise d'essai) représentatif du lot. Normalement, la décision d'accepter ou de rejeter un lot repose sur les preuves issues de l'analyse de l'échantillon. Quand les mycotoxines sont réparties d'une manière homogène dans tout le lot à inspecter, l'échantillonnage est facilité. La distribution est homogène dans le cas de l'aflatoxine M, contenue dans le lait et les produits laitiers, en raison de la liquidité originelle de ces produits. Cette situation est exceptionnelle. Malheureusement, la plupart des mycotoxines ont une distribution hétérogène, elles ne se présentent que dans une fraction des éléments constituant un lot à inspecter (**FAO, 1979**).

III-4-3- Détection et quantification des moisissures toxigènes

III-4-3-1- Limites

Les techniques d'évaluation du risque lié aux toxines fongiques sont celles permettant le dosage direct des toxines. Néanmoins, lorsque la toxine est sécrétée, il est déjà trop tard. En effet, les mycotoxines étant plus difficiles à dégrader que les moisissures, les procédés décontaminants employés sont souvent susceptibles d'altérer les propriétés des aliments et matières premières. Il est donc primordial de pouvoir rapidement détecter des mycètes toxigènes infestant des matières premières. Plusieurs méthodes sont disponibles : la culture en boîte de Pétri, la recherche d'antigènes de surface et la quantification de l'ergostérol membranaire. Toutefois, ce sont des techniques fastidieuses et peu spécifiques.

Contrairement aux autres procédés, la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) permet une détection rapide (de l'ordre de quelques heures) de la contamination des denrées par des mycètes potentiellement toxigènes (Gauthier, 2016).

III-4-3-2- Principe de la PCR

La PCR est une technique de biologie moléculaire basée sur l'amplification de séquences spécifiques d'acides nucléiques (ADN ou ARN) à partir de faibles quantités d'ADN. Elle permet ainsi l'obtention d'une quantité suffisante de matériel génétique qui pourra être détecté et étudié. Pour cela, une série de réplifications d'une séquence d'ADN double-brin est répétée en boucle. Ainsi, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de précurseurs pour le cycle suivant. La réaction d'amplification est donc exponentielle. C'est une technique couramment utilisée pour la mise en évidence du VIH, des virus de l'hépatite (B, C et D) ou pour la mesure d'une charge virale. Pour la détection de champignons microscopiques, la PCR a pour cibles les séquences d'ADN nucléaires et ribosomales, ou les séquences codant directement les mycotoxines (Gauthier, 2016).



Chapitre IV

**Impact des mycotoxines sur la
santé humaine**

VI-1- Effets sur la Santé Humaine

Les moisissures peuvent proliférer, coloniser divers substrats et se retrouver éventuellement dans l'air ambiant lorsque les conditions propices sont présentes. En effet, les spores des moisissures croissant en surface des matériaux sont facilement aérosolisables. De plus, des fragments de mycélium, des particules de matériaux contaminés ou de la poussière contenant des particules fongiques déposées, peuvent également être aéroportés. L'exposition aux particules fongiques (spores, fragments) ou aux métabolites fongiques pourra donc se faire par inhalation ou, dans une moindre. **(Guauthier.2016).**

Mesure, par contact physique (exposition cutanée) ou plus rarement encore, par ingestion. Les effets des moisissures ou les champignons sur la santé des occupants seront fonction du type et de l'importance de l'exposition, de la nature de l'agent en cause et de la susceptibilité des individus exposés (état de santé, âge, etc.). **(Guauthier.2016).**

VI-1-1- Les allergies

Les allergies dues aux champignons traduites par ce type d'affections : rhinite, conjonctivite, bronchite, toux... Le vecteur de ces allergies est le plus souvent l'air ambiant, mais il semblerait que les aliments puissent aussi y contribuer. **(Guauthier.2016).**

Chez l'Homme, l'inhalation d'éléments mycéliens (ou de spores) émis dans l'air entraîne des pathologies respiratoires caractérisées par des altérations du système immunitaire, une inflammation des voies respiratoires, de l'asthme et des mycoses allergiques pulmonaires. Les allergies aux champignons peuvent aussi se traduire par des signes cutanéomuqueux comme des dermatites, de l'eczéma ou de l'urticaire **(Guauthier.2016).**

VI-1-2- Les mycoses

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

Les mycoses superficielles représentent 10 % des maladies de peau. Ce sont des mycoses qui touchent la peau, les phanères (ongles, cheveux et poils) et les muqueuses, en particulier au niveau digestif et génital (**Brans, 2015**). Les agents responsables de ce type de mycose sont des dermatophytes (Trichophyton, Microsporium, Epidermophyton), des levures des genres *Malassezia* et *Candida* et des moisissures

- **Les mycoses profondes (ou systémiques)** occupent une place importante dans la pathologie infectieuse, on distingue deux grandes catégories :

- Les mycoses cosmopolites opportunistes - Les mycoses exotiques rare (**El Hassani, 2013**).

Tableau 02 : Classification des principales mycoses profondes (**El Hassani, 2013**).

Mycoses Compolites		
	Appellation Clinique	Espèces incriminées
-Levures	-Candidoses Profondes -Cryptococcoses -Trichosporeonoes	- <i>Candida albicans</i> , <i>Candidasp</i> - <i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>Trichosporonsp</i>
- Champignons Filamenteux	-Mucorales ou mucormycoses - Mucédinés: <i>Aspergillose</i> <i>fusarioses</i> , <i>Scedosporioses</i>	- <i>Rhizopus</i> sp, <i>absidia</i> sp, <i>rhizomucor</i> sp - <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus</i> sp, <i>fusarium</i> sp, <i>Scedosporium</i> sp
- Champignons Noirs	<i>Alternarioses</i>	- <i>Alternaria</i> sp, <i>Exphiala</i> sp, <i>Alternaria</i> sp, <i>Aureobasidium</i> sp.
- Pneumocystes	<i>Pneumocystose</i>	- <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Mycoses Exotiques		
Dimorphiques	<i>Histoplasmoses</i> <i>Blasmycose</i> <i>Coccidioidomycose</i> <i>Paracoccidioidomycose</i> <i>Pénicillose</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>histoplasma duboisii</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides brasiliensis</i> <i>Penicillium marneffei</i>

VI-1-3- Le mycétisme

Le mycétisme est l'ensemble des intoxications dues à l'ingestion des champignons macroscopiques qui synthétisent et stockent des composés appelés endotoxines (par opposition aux mycotoxines qui sont des exotoxines). La majorité des intoxications sont causées par des champignons appartenant à la division des Basidiomycètes : *Amanitaphalloides* (syndrome phalloïdien), *Cortinarius orellanus* (syndrome orellanien), *Tricholomaequestre* (syndrome de rhabdomyolyse), *Coprinus atramentarius* (syndrome coprinien), etc. Les symptômes sont variés : signes digestifs (vomissements, diarrhées), insuffisance rénale aiguë, atteintes nerveuses (convulsions, coma), insuffisance hépatocellulaire (**Abdellaoui et Guellal, 2016**).

VI-1-4- Les mycotoxicoses

La mycotoxicose est une intoxication alimentaire due à l'ingestion d'aliments contenant une quantité suffisante de mycotoxines. On distingue les mycotoxicoses aiguës provoquées suite à la consommation, en une seule fois ou en plusieurs fois rapprochées, d'une dose relativement importante de mycotoxines, et les mycotoxicoses chroniques consécutives à l'ingestion de quantités faibles mais répétées.

Pour qu'un composé soit considéré comme responsable de mycotoxicose, cinq critères doivent être remplis :

- La présence de la toxine dans les denrées doit être établie ;
- L'exposition de l'Homme à cette toxine doit être mise en évidence ;
- Il doit y avoir corrélation entre une éventuelle exposition et l'incidence de la maladie. Cette corrélation ne peut être mise en évidence que par des études épidémiologiques ;
- Les signes observés doivent être reproductibles chez l'animal ;
- La toxine doit présenter un mode d'action similaire chez l'homme et l'animal ;

Une mycotoxicose reconnue comme ayant gravement atteint les populations humaines est l'aleucie toxique alimentaire (ATA). Chez l'homme, les symptômes revêtent de multiples aspects, dont la leucopénie, des lésions nécrotiques de la cavité buccale, de l'oesophage et de l'estomac, la septicémie, la diathèse hémorragique et l'épuisement de la moelle osseuse.

La maladie était provoquée par l'ingestion de céréales moisies stockées pendant l'hiver. Les champignons qui sont à l'origine de ces accidents appartiennent aux genres *Fusarium* et *Cladosporium*

Pour déterminer si l'homme est exposé aux toxines fongiques, il est possible d'analyser les aliments consommés ou de mesurer les métabolites dans les tissus et les fluides (biomarqueurs). Néanmoins, l'absence de marqueurs biologiques ne traduit pas nécessairement une absence de contamination (**Gauthier, 2016**).

VI-1-5- Les effets immunologiques (hypersensibilité)

Les effets immunologiques réfèrent à la capacité que possède le système immunitaire humain de reconnaître et de réagir aux molécules étrangères de poids élevé. La pénétration de ces substances au-delà des barrières naturelles (peau, muqueuses) déclenche une série de réactions dont le rôle consiste normalement à protéger l'individu de l'infection. Ce mécanisme protecteur donne lieu à une immunité qui peut durer plus longtemps que l'agression première. Une exposition chronique, principalement en milieu industriel ou agricole, à des poussières organiques et surtout à des moisissures peut aussi induire la production d'anticorps qui, au lieu d'avoir un effet protecteur, causera dans ce cas-ci un syndrome appelé pneumonite d'hypersensibilité (ou alvéolite allergique extrinsèque¹³). Une étude récente suggère que cette maladie pourrait également se développer chez les travailleurs de bureaux contaminés à *Aspergillus versicolor*. (**FAO, 1992**)

La pneumonite dite « poumon du fermier », en est un exemple ; cette maladie est causée par une exposition aux spores de micro-organismes thermophiles, et plus précisément de moisissures (principalement *Aspergillus fumigatus*) et de bactéries, qui croissent bien dans le foin humide en fermentation.

VI-1-6- Les effets infectieux

Peu de moisissures et les champignons parmi celles croissant sur les matériaux de construction ou dans les systèmes de ventilation, peuvent être à l'origine d'infections. L'aspergillose (aspergillose nosocomiale) est cependant une infection relativement bien connue.

Une fois inhalées, les *conidies* d'*Aspergillus* peuvent entraîner, chez les populations immunodéprimées ou fortement débilitées de ce milieu, une invasion des tissus du poumon (aspergillose). Une exposition à cet agent pathogène peut avoir des conséquences très graves voire même fatales pour les personnes sévèrement immunodéprimées. Le diagnostic clinique d'aspergillose pulmonaire invasive demeure difficile à établir puisque les premiers signes ne sont pas spécifiques et que la moisissure est rarement isolée dans les expectorations. L'aspergillose provoque des infiltrats pulmonaires pouvant évoluer vers la consolidation ainsi qu'une éosinophilie (excès de cellules éosinophiles dans le sang). La dissémination à d'autres organes est fréquente chez les cas graves. (FAO, 1992).

La manifestation clinique et la gravité dépendent en grande partie de l'état immunologique du patient.

Une fois introduites au fond des alvéoles de certains sujets, certaines espèces de moisissures se multiplient et, au lieu de traverser l'épithélium pulmonaire, forment un amas de mycélium, appelé mycétome. Ces mycétomes, dont le plus connu est l'aspergillome, ne constituent pas une infection à proprement parler mais plutôt une colonisation dont les effets sur la santé se caractérise par une obstruction pulmonaire ; de plus, selon l'espèce de moisissure, les mycétomes peuvent devenir une source constante d'irritants ou d'allergènes.

Par ailleurs, l'exposition à des champignons retrouvés dans les fientes d'oiseaux ou de chauves-souris (*Cryptococcus neoformans*) et dans les sols contaminés par les fientes (*Histoplasma capsulatum*) peut provoquer une infection dont les symptômes s'apparentent à une grippe et ce, même chez les gens en bonne santé. Ces agents infectieux ne se développent pas sur les matériaux de construction. Les expositions en milieu intérieur sont très peu fréquentes bien qu'elles puissent survenir, à l'occasion, lorsque ces agents infectieux sont transmis de l'extérieur vers l'intérieur par le système de ventilation ou lorsque des oiseaux ou des chauves-souris nichent à l'intérieur.

Il est à noter que des effets immunosuppresseurs occasionnés par une exposition à certaines moisissures peuvent rendre certains sujets susceptibles à de multiples infections. Ces effets se manifesteraient chez l'homme par une diminution des mécanismes de défense permettant l'apparition d'infections. L'altération de la fonction ciliaire pourrait aussi expliquer

l'augmentation des infections respiratoires observée chez les personnes exposées aux toxines des moisissures. (Lahouar, 2016).

VI-2- Les effets de chaque mycotoxines sur santé humaine

VI-2-1- Effets d'Aflatoxine

Deux syndromes humains d'intoxication aiguë mais d'étiologies indéfinies ont été reliés à l'ingestion d'aliments contaminés par les aflatoxines : le Kwashiorkor et le syndrome de Reye. Le Kwashiorkor (**Figure 15**), associe hypo-albuminémie et immunosuppression. Le syndrome de Reye associé est à l'encéphalopathie et à la dégénérescence graisseuse des viscères.



Figure 15 : Enfant atteint d'ascite (Gauthier, 2016).

Ces deux syndromes ont été associés à l'aflatoxine car aucune autre cause n'a pu être identifiée et parce que cette mycotoxine a été trouvée chez les patients. Néanmoins ces cas ayant été observés chez des populations en malnutrition, le métabolisme de l'aflatoxine peut être modifié du fait de cet état. La plupart des études épidémiologiques tendent à montrer qu'il existe une corrélation entre une exposition chronique à l'aflatoxine via le régime alimentaire et une prévalence du cancer primitif du foie.(OMS,2018).

Néanmoins, cette relation est modulée par d'autres facteurs qui influencent ce risque de cancer comme l'infection virale à l'hépatite B (HBV). La majorité des études épidémiologiques étayant la relation aflatoxine - cancer du foie provient de régions du globe, Asie du Sud-est, Chine, Afrique Occidentale et Equatoriale où la prévalence de l'HBV et de l'AFB1 du cancer primitif du foie et de l'infection à l'HBV est faible alors que l'exposition à l'AFB1 est élevée. La conduite de nouvelles études épidémiologiques dans les régions dites à risque a été recommandée par le JECFA en intégrant pour certains pays des campagnes de vaccination anti-HBV. Lorsque ces études auront été réalisées, une réévaluation des risques pour l'homme des aflatoxines pourra être réalisée. **(OMS, 2018)**

VI-2-2- Effets d'Ochratoxine

L'exposition humaine à l'OTA par voie alimentaire est associée à la survenue d'une pathologie nommée Néphropathie Endémique des Balkans (NEB), qui réunit tous les critères d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique. Les signes cliniques sont ceux d'une insuffisance rénale progressive précédée par une anémie très marquée. Le tableau clinique associe une protéinurie tubulaire, une acidose tubulaire, une hyperuricémie et une hyperuricosurie ainsi qu'une diminution du volume des reins avec souvent des images de nécrose papillaire. **(Laurent, 2002)**

L'évolution insidieuse aboutit en 2 à 10 ans à l'insuffisance rénale terminale, sans hypertension artérielle. Des investigations ultérieures ont montré une forte contamination des denrées alimentaires par l'OTA (d'où la dénomination « NEB »), des concentrations sériques d'OTA très élevées (de l'ordre de 2 à 50 ng/ml).

De nombreuses études réalisées à travers le monde ont montré la présence d'OTA dans le plasma des populations humaines ainsi que dans le lait maternel sans qu'on puisse établir une relation avec l'exposition alimentaire. Cependant, la longue demi-vie biologique de cette toxine chez l'homme pourrait être l'explication de ces observations. **(Laurent, 2002)**

VI-2-3- Effets de trichothécènes

Les pathologies humaines les plus connues associées à une exposition à des trichothécènes sont l'Aleucie Toxique Alimentaire (ATA) décrite en Russie et la Stachybotryotoxicose en Europe. La « Moldy Corn Toxicosis » en Amérique du Nord et la « Red Mold Disease » ou « Akakabiyodisease » en Asie du Sud-Est provoquent les mêmes symptômes que les deux maladies précédentes. Ces pathologies sont caractérisées par des symptômes communs qui sont principalement des troubles hématologiques : thrombocytopénie, perturbation de l'hémostase, leucopénie et agranulocytose. (Nicolas,2004)

VI-2-4- Effets de zéaralène

Une étude portant sur la causalité de puberté précoce chez de jeunes enfants portoricains par la Food and Drug Administration (USA) a montré la présence de zéaralène et de ses métabolites dans le sang de ces sujets mais cette mycotoxine n'a pas été retrouvée dans les aliments suspectés. Cependant, cette étude présente des biais méthodologiques, d'autres perturbateurs endocriniens pouvant être impliqués (Tabuc,2007).

VI-2-5- Effets de Fumonisine

Peu d'études épidémiologiques sont disponibles et la plupart ne sont pas concluantes dans la mesure où les données quantitatives ne permettent pas de conduire une évaluation du risque. Les études réalisées en Afrique du Sud et en Chine semblent établir une corrélation entre la consommation de produits contaminés par la FB1 et une augmentation de l'incidence du cancer de l'œsophage, corrélation qui n'a pas été mise en évidence dans une étude réalisée en Italie (Tabuc,2007).

VI-2-6- Effets de Patuline

Des effets neurotoxiques ont été décrits lors de son utilisation en thérapeutique humaine dans les années 1950. Ils sont à l'origine de l'abandon de cette molécule en thérapeutique antibiotique (Tannous,2015).



Conclusion

Conclusion

Les mycotoxines sont des substances produites par une grande variété de moisissures se développant sur différents types d'aliments bruts (céréales, oléoprotéagineux, fruits) ou transformés, et dans des situations écologiques très diverses. Elles constituent un groupe de substances toxiques présentant notamment des activités mutagènes, cancérigènes, tératogènes, immunotoxinogènes, et estrogènes. Elles affectent les animaux d'élevage consommant les aliments bruts contaminés. Du fait de leur transfert dans la chaîne alimentaire, et de leur grande stabilité thermique, elles constituent un danger pour la santé de l'Homme. Des études épidémiologiques attestent d'un risque élevé pour certaines populations particulièrement exposées. Les familles de mycotoxines considérées comme importantes d'un point de vue alimentaire et sanitaire sont les Aflatoxines, les Fumonisines, les Ochratoxines, les alcaloïdes de l'ergot du seigle, la Zéaralénone, la Patuline et les Trichothécènes. Ces toxines sont essentiellement produites par cinq genres de champignons : *Fusarium*, *Aspergillus* et *Penicillium*.

Les moisissures sont des organismes ubiquitaires, susceptibles de se développer à tous les stades de la production agro-alimentaire ; que ce soit aux champs, au moment du stockage ou lors de la transformation. Du champ jusqu'à l'assiette du consommateur, de nombreux champignons sont susceptibles de se développer et de sécréter des toxines fongiques, si un certain nombre de conditions sont réunies (conditions météorologiques favorables, composition idéale du milieu de croissance, présence d'insectes et de rongeurs...).

La contamination des denrées alimentaires par les mycotoxines reste difficilement contrôlable malgré les efforts réalisés pour limiter les contaminations. Certains procédés de décontamination ont une efficacité restreinte ; leur utilisation s'avère impossible pour le traitement de l'alimentation humaine.

L'impact économique pour les éleveurs, les agriculteurs et l'industrie agro-alimentaire, les mycotoxines représentent un réel danger pour la santé humaine et animale, de par leur responsabilité dans l'apparition de phénomènes de toxicité aiguë et chronique. Leurs effets sont insidieux et difficilement quantifiables : cancérogénèse (Aflatoxines), hépatotoxicité, néphrotoxicité (Ochratoxines), immunotoxicité (Patuline), hématotoxicité (Trichothécènes), neurotoxicité (Fumonisines), tératogénèse, génotoxicité... Cependant, la présence de toxines et

Conclusion

de champignons dans les aliments est aléatoire et rend délicate l'évaluation du risque mycotoxique, ainsi un problème de sécurité alimentaire.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

1. **Abdelkader F., 2012**-Etude comparatives de l'infection des sols par quelques champignons pathogènes en conditions de semis direct et de travail convertionnel. diplôme de magister.,univ,Snv.,FERHAT abbas.,Setif,67.
2. **Abdellaoui M et Guellal C., 2016** - *Isolement et identification desespèces ASPERGILLUS section FLAVIS aflatoxinogènes contaminant les amandes commercialisées en Algérie.*,Univ . blida. Sci. Snv., Blida, 80p.
3. **Anon. Et Council for Agricultural Science and Technology (CAST),, 1989** - *Task Force Report,116, 37.*
4. **Ben bordi I. et Oubiri F., 2019**- *Détermination des Mycotoxines d ASPERGILLUS caractérisation et réduction de la toxicité.*,Univ. Sci. Bio., Eloued: 8-15.
5. **Benyoussef S., 2015** -Intoxications par les mycotoxines les mycotoxicoses (Rapport).
6. **Blumenthal, C.Z. 2004** - Production of toxic metabolites in *Aspergillusniger*, *Aspergillusoryzae*and *Trichodermareesei*: justification of mycotoxin testing in food gradeenzyme preparations derived from the three fungi. *RegulatoryToxicologyandPharmacology* 39, 214- 228.
7. **Borzekowski A., Anggriawan R., Auliyati M., Kunte H. J., Koch M., Rohn S., ... & Maul R. 2019** .Formation of zearalenonemetabolites in tempehfermentation. *Molecules*, 24(15), 2697.
8. **Brans A., 2015**-*Les mycoses superficielles: pharmacologie des anti-fongiques* (Doctoral dissertation).
9. **Cairns-Fuller V., Aldred D., Magan N., 2005** - Water, temperature and gas composition interactions affect growth and ochratoxin A production by isolates of *Penicilliumverrucosum* on wheat grain, *Journal of AppliedMicrobiology* 99, 1215-1221.
10. *Caractérisation et réduction de la toxicité.*,Univ. Sci. Bio., Eloued : 15-22.
11. **Codex. 2013.** Codex 193-1995- Codex general standards for contaminants and toxins in food and feed. http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/17/CXS_193e.pdf. Consulté en Juin 2016.

Références bibliographiques

12. **Cole R.J, Schweikert MA (2003).** Aflatoxins. In: Handbook of Secondary Fungal Metabolites,
13. **Cornier A., 2014-**Les alcaloïdes de l'ergot : Mycotoxines ré-émergent, toxinogénèse et toxicité pour l'homme et les animaux. Thèse doctorat., Toulouse, 89p
14. **El Hassani N., 2013 -***Les mycoses : Etude d'une série répertoriée au service de parasitologiemycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période de 5 ans (2007-2011).* Thèse de docteur en pharmacie. Univ. Mohammed V- Souissi. Rabat, 199p.
15. **EMLAB. 2007 -** EnvironmentalMicrobiologyLaboratory, Inc. (EMLab): An index of somecommonlyencounteredfungalgenera.
16. **FAO. et PNE., 1979 -** Pratiques recommandées, Prévention des mycotoxines.
17. **FAO., 1992 -** manuels sur le contrôle de la qualité des produits alimentaires. cours de formation sur l'analyse des mycotoxines.
18. **Fremy J.M ., 2009 -** *Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale.* Rapport final, Maison Alfort, AFSSA, Mars 2009. Ressource numérique disponible sur : <https://www.anses.fr>.
19. **Gauthier A., 2016 -** *Les mycotoxines dans l'alimentation et leur incidence sur la santé.* Thèse doctorat.,Univ. Sci.Pha., Bordeaux.132p.
20. **Guennouni H et Hammia I., 2018-**Détermination des mycotxines de fusarium :
21. **GUEZLANE-TEBIBEL N., BOURAS N. et OULD EL HADJ M. D., 2016 -** Les mycotoxines : un danger de santé public. *Algerian journal of arid environment* 6 (1): 32-49
22. **Hadjeba-Medjdoub K., 2012 -** *Risque de multi-contaminations en mycotoxines et moyens de désactivation par les parois de levures et levures enrichies en glutathion ou sélénométhionine.* Thèse doctorat.,Univ. Ins. Nat. Poly.,Toulouse,328p.
23. Images libres de droits, disponibles sur : www4.acnancy-metz.fr.
24. **Jeunot B., 2005 -** Les fusariotoxines sur céréales, détection, risque et nouvelle réglementation. Sous ladirection de Benizri E. Thèse de doctorat de l'Université Henri Poincaré de Nancy I. 125p.
25. **Keller S.E., Sullivan T.M., Chirtel S., 1997-** Factors affecting the growth fo *Fusariumproliferatum* and the production of fumonisin B1: oxygen and pH. *Industrial Microbiology, Biotechnology.* 19, 305-309.

Références bibliographiques

26. **Lahouar A., 2016** - *Mycotoxines et champignons mycotoxinogènes dans les grains de sorgho commercialisé en Tunisie : Incidence et profils écophysiologicals*. Thèse doctorat., Univ. Ins.sup. Biot. Mon., Tunisienne, 255p.
27. **Laurent B., 2002**-Ochratoxines A et Aliments: Quel risque pour la santé humaine. these doctorat., univ. Josephforier. , Grenoble, p29.
28. **Lemay M., 2017** - *Impact d'une ration contaminée par des mycotoxines de Fusarium sur la réponse immunitaire systémique et mucosale et la possible capacité de compléments ntioxydants à rétablir le statut immunitaire de porcelets sevrés .*, mémoire., Univ. Laval, 82p.
29. **Mahideb Net Merrouche H., 2015** - *Etude des moisissures potentiellement productrices de mycotoxines isolées à partir des grains de blé dur (traités et non traités)*.,Univ. Sci. Bio., Constantine : 18-22.
30. **Makhlouf J., 2019** - *Caractérisation de la biodiversité des souches d'Aspergillus de la section Flavi isolées d'aliments commercialisés au Liban : approche moléculaire, métabolique et morphologique*. Thèse doctorat.,Univ. Ins. Nat. Poly., Toulouse, 137p.
31. **Mehrez A., 2018** - *Effets du radiotraitement par les rayonnements gamma sur la décontamination et la cytotoxicité d'une mycotoxine : l'Ochratoxine A.*, Univ. Sci.Env.,Carthage :10-18.
32. **Murphy P.A, Hendrich S, Landgren C, Bryant CM., 2006** - Food mycotoxins: An update. *J. Food Sci.*, 71: 51-65.
33. **Nicolas G., 2004**-Modes d'action et toxicite des trichothecenes.these doctorat .,Univ.Ins.Nat.Poly. , Toulouse, 111p.
34. **Pfohl-Leszkowicz A., 1999** - *Les mycotoxines dans l'alimentation, Évaluation et gestion du risque*. Lavoisier, Paris.
35. **Tabuc C., 2007** – *Flore fongique de différents substrets et conditions optimales de production des mycotoxinrs.*, Thèse doctorat ., Univ. Ins.Nat. Poly. : Toulouse, 190p.
36. **Tannous J., 2015**-Patuline, Mycotoxine de penicillium expansum, principal pathogène post –recolte des pommes : nouvelles données sur sa biosynthese est developpement d'approches préventives.Thèse doctorat .,Univ. Ins. Nat. Poly. , Toulouse.208p.

Références bibliographiques

37. **TBIBEL. G.N., BOURAS N ., OULED ELHADJ MOHAMED D4 .**, vol6, n°1, juin (2016) 32-49., les mycotoxines : un dange de santé public. *Algerian journal of arid environnement*. P : 34, 35, 43, 44.
38. **Tozlovanu M., 2008** - *Evaluation du risque de contamination dimentaire en mycotoxines néphrotoxiques cancérigènes (notamment l ochratoxine A):vididation de biomarqueurs d'exposition et d effet.*, Univ. Sci. Eco. Vété.Agro., Toulouse : 25-26.
39. **Trejo Hernandez M .,**-Physiologie de croissance des souches CUV/CEPS production d'alcaloïdes par fermentation en milieu solide .thèse doctorat .,Univ.prov.AIX-Mareille,163p.
40. Vol. I. San Diego : Academic Press, pp. 545-569.
41. **WHO. 1990.** Environmentalhealthcriteria 105 selectedmycotoxins:ochratoxins, trichothecenes, ergot, trichothecenes. *International Programme on ChemicalSafety (IPCS) Geneva, World HealthOrganization*. 71-154.
42. **Zakhia-Rozis N et Schorr-Galindo S ., 2013** - Les mycotoxines : quelles réponses de la recherche à cette problématique. Pro.Sys. Pro.Tra.Tro: 2p.
43. **Zinedine A. et Idrissi L., 2007** - Présence et réglementation des mycotoxines dans les aliments au Maroc : Situation actuelle et perspectives. Labo. Toxi. Alim, Ins. nat, d'Hygiène : 10-18.



Résumé

Les maladies d'origine alimentaire causées par divers microorganismes pathogènes en particulier les champignons toxigènes, constituent à l'heure actuelle un danger réel pour la sante publique. Les champignons toxigènes sécrètent des substances hautement toxiques au cours de leur prolifération dans les aliments d'origine végétale ou animale. Ces substances connues sous le nom des mycotoxines sont des métabolites secondaires produits par des moisissures appartenant principalement au genre *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* et *Alternaria*. Leur élaboration et leur toxigenicité sont influencées par plusieurs paramètres intrinsèques et extrinsèques comme l'espèce fongique, la température et la nature du substrat. L'objectif de ce travail est de présenter un aperçu général sur les principales mycotoxines (les aflatoxines, l'ochratoxine A, la zéaralénone et la fumonisine), leur structure chimique, leur toxicité et les aliments contaminés, aussi bien l'effet de principales mycotoxines sur la santé humaine.

Mots Clé : Mycotoxine, Mycotoxinogène, Aflatoxine, Ochratoxine, Fumonisine, Mycotoxicose, Moisissure. Effets sur la Santé Humaine- Les allergies- Le mycétisme - Les mycoses - Les mycotoxicoses - Les effets immunologiques (hypersensibilité)

ملخص

الأمراض التي تنقلها الأغذية والتي تسببها العديد من الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض، ولا سيما الفطريات المسببة للسموم، تشكل حالياً خطراً حقيقياً على الصحة العامة. تفرز الفطريات السامة مواد شديدة السمية أثناء تكاثرها في الأطعمة من أصل نباتي أو حيواني. هذه المواد المعروفة باسم السموم الفطرية هي مستقلبات ثانوية تنتجها قوالب تنتمي بشكل رئيسي إلى جنس الرشاشيات والبنيسيليوم والفوزاريوم والتناوب يتأثر تطورها وتولد السموم بالعديد من العوامل الداخلية والخارجية مثل الأنواع الفطرية ودرجة الحرارة ودرجة الحرارة وطبيعة الركيزة. الهدف من هذا والزيرونيون، A العمل هو تقديم لمحة عامة عن السموم الفطرية الرئيسية (الأفلاتوكسين، والأوكراتوكسين والفومونيزين)، وتركيبها الكيميائي، وسميتها، والأطعمة الملوثة، وكذلك تأثير السموم الفطرية الرئيسية على صحة الإنسان.

الكلمات المفتاحية: السموم الفطرية، التكوّن الفطري، الأفلاتوكسين، الأوكراتوكسين، الفومونيزين، التسمم الفطري، تعفن. الحساسية، الفطرية، الالتهابات الفطرية، السموم الفطرية، التأثيرات المناعية.

Abstract

Food-borne illnesses caused by various pathogenic microorganisms, in particular toxigenic fungi, currently constituting a real danger to public health. Toxinogenic fungi secrete highly toxic substances during their proliferation in food of plant or animal origin. These substances known, as mycotoxins are secondary metabolites produced by molds belonging mainly to the genus *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* and *Alternaria* their development and toxinogenicity are influenced by several intrinsic and extrinsic parameters such as fungal species, temperature and nature of the substrate. The objective of this work is to present a general overview on the main mycotoxins (aflatoxins, ochratoxin A, zearalenone and fumonisin), their chemical structure, their toxicity and contaminated food, as well as the effect of the main mycotoxins on human health.

Keywords: Mycotoxin, Mycotoxinogenesis, Aflatoxine, Ochratoxin, fumonisin, Mycotoxicosis, Mold. Allergies - Mycetism - Mycoses - Mycotoxicoses - Immunological effects (hypersensitivity)