

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

جامعة عمار تليجي بالأغواط  
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

كلية العلوم  
FACULTE DES SCIENCES  
قسم البيولوجيا  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



## MEMOIRE DE MASTER

Présenté par:

 **MERINI Amira**  
 **KAMRI Lalia**  
 **ALIOUAT Kholoud**

**Domaine :** Science de la Nature et de la Vie (SNV)

**Filière :** Science Biologique

**Option :** Microbiologie Appliquée

### Thème

**Effet des bactériocines sur les mycotoxines**

**-Synthèse Bibliographique-**

**Jury de soutenance:**

Nom et Prénom	Grade	Qualité
Gacem Mohamed Amine	MCB	Président
Zerrouki Mohamed Hocine	MAA	Examineur
KRANTAR Kamel	MAA	Encadreur

**Promotion: Mai-2024**

# *Remerciements*

Je remercie en premier lieu **ALLAH** le Tout Puissant de m'avoir doté du courage, de la force et des capacités nécessaires pour pouvoir réaliser ce modeste travail.

J'exprime d'abord mes profonds remerciements et ma vive connaissance à **M. KRANTAR. Kamel** pour m'avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'il m'accorde et qui m'ont permis de réaliser ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres de jury, d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail, Un grand remerciement pour **Mr. ZERROKI Mohamed Hocine**, et **Mr. GACEM Mohammed amine**

Je voudrais à exprimer mes sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études. J'adresse mes vifs remerciements À toutes personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je remercie ma promo de Microbiologie Appliquée 2023/2024



## إهداء

الحمد لله شكرًا وامتنانًا على البدء والختام

**\* (وَأَخِرَ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ) \***

يبدو أن مشواري الدراسي قد شارف على الانتهاء، ها أنا اليوم أقف على عتبة تخرجي بعد تعب ومشقة دامت لسنوات في سبيل العلم، عظم المراد فهان الطريق فاللهم لك الحمد لأنك وفقتني على إتمام هذا النجاح وتحقيق حلمي...

وبكل حب أهدي ثمرة نجاحي وتخرجي:

إلى المنارة التي أضاءت طريقي ومن غرست في داخلي أهمية الدراسة، بصرامتها أصبحت ما أنا عليه الآن للفتك بأعلى الدرجات، لك كل الفضل والامتنان: أمي.

إلى من أتبع خطاه، من أعاد لي الأمل حين فقدته في نفسي، داعمي الأول في مسيرتي وسندي: أبي.

إلى روح جدتي الطاهرة التي أخبرتني ذات يوم أنها ستراني بلباس التخرج قالتها في صغري وكنت أراه بعيد المنال، أتمنى أن تكوني فخورة بي رحمة الله عليك.

إلى من كانت حافزًا لانتقالي لهذه الجامعة والتي ستكتب يوما ما إهداء كهذا حين تتخرج من كلية الطب: أختي أسماء.  
إلى صديقتاي الوفيتان اللتان لم يقطعا تواصلني بهما يومًا بل كانا مصدر توجيهي رغم البعد: قوميش نسرين، ربحي إيمان هاجر.

إلى جميع من آمن بي ودعمني في الأوقات الصعبة لأصل لهذه الخطوة ولكل من أفرحه نجاحي وتمنى لي الخير: أحبتي.  
وأخيرا من قال أنا لها "نالها" وأنا لها إن أبت رغما عنها أتيت بها، ما كنت لأفعل لولا توفيق من الله، ها قد حققت ثمار عملي لفرحة التمام، فالحمد لله الذي ما تيقنت به خيرا وأملا إلا وغمرني سرورا وفرحا ينسيني مشقتي.

مريني أميرة



# إهداء

الى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة... ونصح الأمة... إلى نبي الرحمة و نور العالمين  
سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

إلى من كلله الله بالهيبة و الوقار... إلى من علمني العطاء بدون انتظار...

إلى من أحمل أسمه بكل افتخار... إلى حبيبي وسندي أبي الغالي حفظك الله

إلى ملاكي في حياة... إلى بسملة الحياة و سر الوجود... إلى من كان دعائها سر نجاحي و حنانها بلسم جراحى إلى أغلى  
الحبائب أُمى الغالية حفظها الله

إلى رفاق الخطوة الأولى و خطوة ما قبل الأخير... إلى من كانوا في سنوات العجاف سحاباً ممطراً... إلى اخواتي

اهدي إليهم هذا الجهد المتواضع، سائلاً الله العلي القدير أن ينفع به، إنه السميع مجيب

قمري العالية



الحمد لله رب العالمين، تبارك وتعالى له الكمال وحده

والصلاة والسلام على سيدنا محمد

أحمد الله تعالى الذي بارك لي في اتمام هذا البحث وأهدي هذا العمل المتواضع

لمن كانا سببًا في وجودي ونبراس دربي وسندي في كل لحظة والداي الغاليان اللذان لم أغب عن دعائهما ومن انتظرا هذه

اللحظة منذ 17 سنة بعطائهما اللامحدود وصلت إلى ما أنا عليه الآن

وإلى سندي ومن دعمني لإكمال دراستي زوجي الغالي توفيق

إلى شركاء الطفولة إخوتي : هديل ، ضيف الله ، نجم الدين وإسلام

وإلى الملاك الذي في أحشائي إبني

وإلى حماتي الغالية لدفعها لكي أصل لإمكاناتي

ولكل من أعطاني يد العون من قريب أو بعيد وساعدني في إنجاز هذه المذكرة أحبتي

## عليوات خلود



### *Résumé*

Les défis liés à la satisfaction de la demande d'aliments salubres augmentent de façon exponentielle. Les toxines fongiques produites par certains champignons tels qu'Aspergillus, Penicillium, et Fusarium causent des pertes économiques importantes et un impact négatif sur la durabilité des approvisionnements alimentaires. En outre, la présence de mycotoxines à des niveaux élevés dans les aliments constitue une menace importante pour la santé des consommateurs. Au fil des ans, les

scientifiques ont découvert de nombreuses façons de réduire les mycotoxines dans les aliments, y compris des méthodes physiques et chimiques. Cependant, ces méthodes ont souvent des défauts ou sont nuisibles à la santé humaine. De ce fait, les chercheurs ont eu recours à des méthodes biologiques respectueuses de l'environnement et efficaces. Dans ce contexte, l'utilisation de la bactériocine, un peptide avec une propriété antimicrobienne naturelle produite par des bactéries, apparaît. Les bactériocines des bactéries lactiques comme *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus lactis* se distinguent particulièrement car elles se lient aux mycotoxines, telles que l'aflatoxine B1. Ces bactériocines forment des complexes stables avec les mycotoxines, diminuant ainsi leur activité toxique. L'objectif de cette recherche bibliographique est de mener une étude sur l'utilisation des bactériocines comme stratégie efficace pour la biodécontamination des mycotoxines présentes dans les aliments, en mettant l'accent sur la capacité de ces bactéries à se lier aux mycotoxines et à créer des complexités stables qui réduisent l'activité toxique des mycotoxines.

**Mots clés : Bactériocine, Mycotoxine, Détoxification.**

### *Abstract*

The challenges of meeting the demand for safe food are growing exponentially. Fungal toxins produced by certain fungi such as *Aspergillus*, *Penicillium* and *Fusarium* cause significant economic losses and have a negative impact on the sustainability of food supplies. In addition, the presence of mycotoxins at high levels in food poses a significant threat to consumer health. Over the years, scientists have discovered many ways to reduce mycotoxins in food, including physical and chemical methods. However, these methods often contain defects or damage to human health. As a result, the researchers used environmentally friendly and effective biological methods. In this context, the use of bacteriosin, a peptide with a natural antimicrobial property produced by bacteria, appears. Lactic acid bacteria such as *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus lactis* are particularly distinguished because they are associated with mycotoxins, such as aflatoxin B1, and form stable complexes with mycotoxins, reducing their toxic activity. The objective of this bibliographic research is to conduct a study on the use of bacteriosin as an effective strategy for the biodecontamination of mycotoxins present in food, emphasizing the ability of these bacteria to bind to mycotoxins and create stable complications that reduce the toxic activity of mycotoxins.

**Keywords : Bacteriocin, Mycotoxin, Detoxification.**

### **الملخص**

تتزايد بشكل كبير التحديات التي تواجه تلبية الطلب على الإمدادات الغذائية الآمنة. تسبب السموم الفطرية التي تنتجها بعض الفطريات مثل (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*) خسائر اقتصادية كبيرة وتأثيراً سلبياً على استدامة الإمدادات الغذائية. علاوة على ذلك، فإن وجود السموم الفطرية بمستويات عالية في الأطعمة يشكل تهديداً صحياً كبيراً على المستهلكين على مر السنين، اكتشف العلماء العديد من الطرق لتقليل السموم الفطرية في الأطعمة، من بينها الطرق الفيزيائية والكيميائية ومع ذلك، غالباً ما تحتوي هذه الأساليب على عيوب أو تضر بصحة الإنسان. نتيجة لذلك، استخدم الباحثون طرقاً بيولوجية صديقة للبيئة وفعالة. في هذا السياق، يظهر استخدام البكتيريوسين، وهو ببتيد له

خاصية طبيعية مضادة للميكروبات تنتجها البكتيريا. تتميز بكتيريا بكتيريا حمض اللاكتيك مثل *Lactobacillus plantarum* و *Lactobacillus lactis* بشكل خاص لأنها ترتبط بالسموم الفطرية، مثل الأفلاتوكسين B1، وتشكل هذه البكتيريا مجتمعات مستقرة مع السموم الفطرية، مما يقلل من نشاطها السام. الهدف من هذا البحث الببليوغرافي هو إجراء دراسة حول استخدام البكتيريوسينات كاستراتيجية فعالة لإزالة التلوث الحيوي للسموم الفطرية الموجودة في الغذاء، والتأكيد على قدرة هذه البكتيريا على الارتباط بالسموم الفطرية وخلق تعقيدات مستقرة تقلل من النشاط السام للسموم الفطرية.

**الكلمات المفتاحية : البكتيريوسينات , السموم الفطرية ,إزالة السموم.**

# Sommaire

Liste des Tableaux.....	III
Liste des Figures.....	IV
Liste des Abréviations.....	V
<b>Résumé</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>ملخص</b>	
<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 : Les bactériocines .....</b>	<b>4</b>
<b>I.1. Définition .....</b>	<b>5</b>
<b>I.2.Structures des bactériocines.....</b>	<b>6</b>
<b>I.3.Classifications des bactériocines .....</b>	<b>7</b>
I.3.1. Classification des bactériocines en fonction du mode d'action et de la structure .....	8
I.3.2. Classification des bactériocines en fonction des organismes producteurs.....	9
I.3.2.1. Les bactériocines produites par les bactéries Gram positif .....	10
I.3.2.2.Les bactériocines produites par les bactéries Gram négatif .....	11
I.3.2.3.Les archéocines produites par les archées.....	12
<b>I.4.Mécanismes d'actions des bactériocines .....</b>	<b>14</b>
I.4.1.Produits par gram positive.....	14
I.4.2. Produits par gram négative .....	16
<b>I.5.Applications des bactériocines .....</b>	<b>17</b>
I.5.1. Les applications agro-alimentaires.....	18
I.5.2. Les applications médicales .....	19
<b>Chapitre 2 : Les Mycotoxines.....</b>	<b>21</b>
II.1. Définition .....	22

## *Sommaire*

II.2. Principaux types des mycotoxines et leurs origines.....	22
II.3. Mycotoxinogenes .....	27
II.4.Méthodes d'analyse des mycotoxines dans les aliments.....	33
<b>Chapitre 3 :Biodécontamination des mycotoxines.....</b>	<b>36</b>
<b>Chapitre 4 : Biocontrôle des mycotoxines par les bactériocines.....</b>	<b>43</b>
<b>Conclusion et perspective.....</b>	<b>47</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>48</b>

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1.</b> Séquence de quelques bactériocines de classe II — Sequence of some class II bacteriocins.....	7
<b>Tableau 2.</b> Principales caractéristiques des halocines.....	13
<b>Tableau 3.</b> Quelques bactériocines utilisées dans la conservation des aliments.....	17
<b>Tableau 4.</b> Principaux champignons et mycotoxines associées.....	22
<b>Tableau 5.</b> Aw minimum et maximum de plusieurs espèces d' <i>Aspergillus</i> et de <i>Penicillium</i> .....	29
<b>Tableau 6.</b> Les Temperatures de certaines moisissures mycotoxinogenes.....	29
<b>Tableau 7.</b> Impact de la restriction d'O <sub>2</sub> sur <i>Fusarium proliferatum</i> et la production de FB1.....	31
<b>Tableau 8.</b> Avantages et inconvénients des techniques analytiques les plus couramment utilisées dans la détermination des mycotoxines.....	35
<b>Tableau 9.</b> Efficacité comparée des méthodes physiques de décontamination.....	37
<b>Tableau 10.</b> Les effets des divers traitements chimiques des aliments en fonction des toxines en présence...	39
<b>Tableau 11.</b> Adsorption de certaines mycotoxines par différents micro-organismes.....	41
<b>Tableau 12.</b> Bioconversion de certains mycotoxines par différents microorganismes.....	42

## *Liste des figures*

<b>Figure 1.</b> Séquence et structure de lantibiotiques de type A (Nisine), B (Mersacidine) et d'un lantibiotique « two-peptides » (Lacticine 3147 A1 et A2) — Sequence and structure of a type A lantibiotic (Nisin), type B lantibiotic (Mersacidin) et « two-peptides » lantibiotic (Lacticin 3147 A1 and A2).....	6
<b>Figure 2.</b> Classification universelle des bactériocines reprise avec quelques modifications. (a) Classification Proposée par Klaenhammer., (1993), (b) Classification proposée par Cotter et al., (2005) et (c) Classification proposée par Heng et Tagg.,(2006).....	9
<b>Figure 3.</b> Mode d'action de la nisine.....	15
<b>Figure 4.</b> mécanisme d'action des bactériocines de la classe IIa.....	15
<b>Figure 5.</b> Mécanisme d'action de la colicine E9 .....	16
<b>Figure 6.</b> Structure des principales aflatoxines : B1, B2, G1, G2 et M1 M2.....	23
<b>Figure 7.</b> Structures chimiques des ochratoxines.....	24
<b>Figure 8.</b> Structure chimique de la zéaralénone.....	25
<b>Figure 9.</b> Structures chimiques des trichothécènes.....	26
<b>Figure 10.</b> Structure des fumonisines B1, B2 et B3.....	26
<b>Figure 11.</b> Structures chimiques des fumonisines.....	27
<b>Figure 12.</b> Les différentes étapes du test ELISA .....	35
<b>Figure 13.</b> Structure des mycotoxines et sensibilité aux traitements chimiques : exemple de l'aflatoxine B1 et de la fumonisine B1.....	38
<b>Figure 14.</b> Visualisations 3D de l'interaction du ligand avec les acides aminés du site de liaison de la cinnamycine avec Discovery Studio. "Interaction ligand-protéine B-2D.....	46

## *Liste des Abréviations*

ARN : acide ribonucléique

ARNr : ARN ribosomique

ARNt : ARN de transfert

ATP : adénosine triphosphate

CLHP : chromatographie liquide haute performance

ADN: Acide désoxyribonucléique

AFB1 : aflatoxine B1

AFB2 :aflatoxine B2

AFM1 :aflatoxine M1

AFG1 :aflatoxine M2

AFG1 : aflatoxineG1

AFG2 :aflatoxine G2

GlcNAc : N-acetylglucosamine

IARC : International Agency for Research on Cancer

OTA :ochratoxines A

OTB :ochratoxines B

OTC :ochratoxines C

ZEA :zéaralénone

DAS : diacétoxyscirpénol

DON : déoxynivalenol

FB1 :fumonisine B1

FB2 :fumonisine B2

FB3 : fumonisine B3

CPA : l'acide cyclopiazonique

CCM : chromatographie sur couche mince

ELISA : *Enzyme LinkedImmuno-Adsorbent Assay*

# *Introduction générale*

## **Introduction générale :**

La sécurité des aliments que nous consommons est une préoccupation majeure, car ils peuvent contenir des mycotoxines, des substances toxiques produites par des moisissures, qui présentent des risques pour la santé humaine, y compris le développement de maladies graves telles que le cancer. Les mycotoxines sont connues pour être difficiles à éliminer, ce qui soulève des défis importants en matière de sécurité alimentaire. **(Botton et al.,1990)**

Au fil des années, les scientifiques ont exploré de nombreuses méthodes pour réduire la présence de mycotoxines dans les aliments, mais ces approches comportent souvent des inconvénients. Par exemple, certaines méthodes physiques peuvent altérer la qualité des aliments, tandis que les méthodes chimiques peuvent laisser des résidus indésirables. Face à ces défis, les chercheurs se sont tournés vers des approches biologiques, supposées moins nocives pour l'homme.

Dans ce contexte, l'utilisation de bactériocines, des substances protéiques bactéricides produites par certaines bactéries, émerge comme une solution prometteuse pour la détoxification des mycotoxines. Les bactériocines, en tant qu'agents antimicrobiens naturels, offrent une approche biologique efficace pour lutter contre les moisissures productrices de mycotoxines, tout en préservant la qualité des aliments et en minimisant les risques pour la santé humaine. **(Vandervennet.,2020)**

Ce mémoire synthétise l'état actuel des connaissances sur la biodécontamination des mycotoxines, en explorant le potentiel biologique et métabolique de certaines micro-organismes efficaces pour réduire la présence de toxines dans les aliments.

Le but de cette recherche bibliographique est de mener une étude sur l'utilisation des bactéries lactique et des bactériocines comme une stratégie efficace pour la biodécontamination des mycotoxines présentes dans les aliments, en mettant l'accent sur la capacité de ces bactériocines à se lier aux toxines fongiques et à former des complexes stables qui réduisent l'activité toxique des mycotoxines.

La bactériocine a été choisie comme une approche prometteuse pour éliminer les mycotoxines en raison de plusieurs caractéristiques et avantages clés qu'elle offre dans le processus de biodécontamination des aliments.

Voici quelques raisons pour lesquelles la bactériocine est une option attrayante pour cette application : elle possède une activité antimicrobienne, une capacité de liaison aux mycotoxines, une origine naturelle et sécurité d'utilisation, une spécificité d'action et une approche durable et respectueuse de l'environnement. **(Willey et van der Donk.,2007)**

Ce mémoire portera sur la synthèse bibliographique des études sur les bactériocines et leur rôle dans le bio-contrôle des mycotoxines, une solution biologique pour la sécurité alimentaire ; dans une première phase introductive, après une présentation des bactériocines et des mycotoxines, on s'étalera sur la spécificité de la bio-décontamination par les agents biologiques d'un point de vue microbiologique et métabolique ainsi que le piégeage des mycotoxines par les bactériocine ; enfin une conclusion avec des perspectives expérimentales *in silico* et *in vivo*.

***Chapitre 01 :***  
***Les Bactériocines***

## I.1. Définition :

Les substances protéiques appelées bactériocines sont bactéricides contre les bactéries taxonomiquement proches du producteur. Ils ont été montrés pour la première fois dans *E coli* (voir colicins; Hardy, 1975) puis chez les bactéries gram-positives (Tagg et al., 1976). Les bactériocines ne répondent pas aux critères définis par Weil. En revanche, leurs propriétés biochimiques, leur poids moléculaire, leur spectre d'activité, leur mode d'action et leur soutien génétique diffèrent considérablement (Reeves., 1972 ; Tagg et al., 1976). Au cours des dernières années des recherches actives sur les bactériocines chez les bactéries lactiques ont été menées (Klaenhammer., 1988 ; Schillinger., 1990) et ces résultats ont montré que la production de bactériocines est un phénotype étendu dans ce groupe de bactéries (Piard et Desmazeaud., 1992).

Plusieurs auteurs ont proposé des définitions différentes des bactériocines. Les bactériocines sont des protéines ou des complexes de protéines qui ont une activité bactéricide contre des espèces proches de la souche productrice. Dortu et Thonart., 2009 ; Riley et Wertz., 2002 définissent les bactériocines comme des peptides antimicrobiens ribosomiques d'origine chromosomique ou plasmidiques de poids moléculaire faible (26kDa) fabriqués par les bactéries gram-positives et gram-négatives. Selon Cotter et al., (2005), les bactériocines fabriquées par les bactéries sont de petits peptides thermostables que les bactéries utilisent pour lutter contre des bactéries de la même espèce (spectre étroit) ou d'autres genres. Enfin, Rea et al., 2011 déclarent que les bactériocines sont des peptides antimicrobiens fabriqués par des bactéries ayant un système qui les protège contre leur propre production.

La variété de définitions proposées par différents auteurs démontre la complexité de la définition des bactériocines. Cependant, (Taale et al., 2016) La définition d'une bactériocine a beaucoup changé pour se simplifier. Il est maintenant considéré que toute molécule protéique, même partiellement, créée par le ribosome et ayant une capacité bactéricide ou bactériostatique, fait partie de cette catégorie.

On peut noter parmi leurs caractéristiques communes que ces molécules sont synthétisées au sein de la cellule sous la forme d'un pré-curseur et subissent un processus de maturation lorsqu'elles sont exportées vers le milieu extracellulaire (Cenatiempo et al., 1996).



Les bactériocines de classe IIb, Ils nécessitent deux peptides pour être actifs. Il existe deux catégories de bactériocines de classe IIb : le type E, qui a pour fonction d'augmenter l'activité d'un des deux peptides, et le type S, qui est complémentaire. Tableau 1 (Dortu et Thonart., 2009).

### I.3. Classification des bactériocines :

Les bactériocines se différencient par leurs structures primaires, tridimensionnelles et par leurs modes d'exportation et d'action (Makhloufi., 2011). Cette forte divergence a rendu leur classification assez difficile, et plusieurs classifications ont été proposées. Jusqu'à présent, les classifications proposées pour les bactériocines ne prennent en compte que les bactériocines produites par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Cependant, la classification basée sur les organismes producteurs inclut tous les micro-organismes générateurs (bactéries à Gram positif, bactéries à Gram négatif et archées) de peptides antimicrobiens qui sont assimilables aux bactériocines. (Taale et al., 2016)

**Tableau 1.** Séquence de quelques bactériocines de classe II — *Sequence of some class II bacteriocins.* (Taale et al., 2016)

<b>Classe IIa: « Pediocin-like bacteriocin »</b>	
Mésentéricine Y105	MTNMKSVEAYQQLDNQN LKKVVGGKYYGNGVHC <sub>2</sub> TKSGC <sub>2</sub> SVNWGEAASAGI HRLANGGNGFW
Sakacine P	-----MEKFIELSLKEVTAITGGKYYGNGVHC <sub>2</sub> GKHS <sub>2</sub> CTVDWGTAIGNIGNNAAAANWATGWNAGG
Curvacine A	-----MNNVKELSMTELQTTGGARSYGN <sub>2</sub> GVY <sub>2</sub> CNNK <sub>2</sub> CVN <sub>2</sub> RGEATQSI IGGMISGWASGLAGM
Piscicoline 126	-----MKTVKELSVKEMQLTTGGKYYGNGVSC <sub>2</sub> NKNG <sub>2</sub> CTVDWSKAIGIIGNNAAAANLTTGGAAGWNKG
Carnobactériocine Bml	-----MKSVKELNKKEMWWINGGAI SYGN <sub>2</sub> GVY <sub>2</sub> CN <sub>2</sub> KEK <sub>2</sub> CVN <sub>2</sub> KAENKQAITGVI IGGWASSLAGMGH
Pédiocine PA-1	-----MKKIEKLTEKEMANI IGGKYYGNGVTC <sub>2</sub> GKHS <sub>2</sub> CV <sub>2</sub> DWGKATTC <sub>2</sub> IINNGAMAWATGGHQGNHKC
Entéroccine A	-MKHLKILSIKETWLIYGGTTHSGKYYGN <sub>2</sub> GVY <sub>2</sub> CTKN <sub>2</sub> K <sub>2</sub> CTVDWAKATTC <sub>2</sub> IAGMS IGGFLGGAIPGKC
Sakacine G	-----MKNTRSLTIQEIKSITGGKYYGNGVSC <sub>2</sub> NSHG <sub>2</sub> CV <sub>2</sub> NWQAWTC <sub>2</sub> GVNHLANGGHGGVC
<b>Classe IIb: « Two-peptides bacteriocin »</b>	
ABP-118	α KRGPN <sub>2</sub> CVGNFLGGLFAGAAAGVPLGPAGIVGGANLGMVGGALTCL
	β KNGYGGSGNRVWHCGAGIVGGALIGAI GGPWSAVAGGISGGFTSCR
Lactocine 705	α MDNLNKF <sub>2</sub> KLSDNKLQATIGG
	β MESNKLEKFANISNKDLNKITGG
Lactococcine MN	M IRGTGKGLAAAMVSGAAMGGAIGA FGGPVGAIMGAWGGAVGGAMKYSI
	N GSIWGAIAGGAVKGAIAASWTGNPVGIGMSALGGAVLGGVTYARPVH
Plantaricine EF	E FNRGGYNFGKSVRHVVDAIGSVAGIRGILKSIR
	F VFHAYSARGVRNNYKSAVGPADWVISAVRGIHG
<b>Classe IIc</b>	
Plantaricine A	MKIQIKGMKQLSNKEMQKIVGGKSSAYS LQMGATAIKQVKKLFKKWGW
Lactococcine A	MKNQLNFNIVSDEELSEANGGKLTFIQSTAAGDLYYNTNTHKYVYQQTQNAFGAAANTIVNGWMGG AAGGFLHH
Lactococcine 972	MKTKSLVLA <sub>2</sub> LSAVTLFSAGGIVQAEGTWQHGYGVSSAYS <sub>2</sub> NYHHGSKTHSATVVNNNTGRQ <sub>2</sub> GKDTQ RAGVWAKATVGRNLTEKASFY <sub>2</sub> NFW

### **I.3.1. Classification des bactériocines en fonction du mode d'action et de la structure :**

En se basant sur leurs structures primaires et tridimensionnelles ainsi que sur leurs modes d'action, (Klaenhammer.,1990). (Figure 2)

A proposé de classer les bactériocines produites par les bactéries gram positives en quatre principales classes. La classe I comprend les bactériocines modifiées post-traductionnellement appelées lantibiotiques, la classe II comprend les bactériocines non modifiées et thermorésistantes appelés « pediocin-like », la classe III comprend les bactériolysines, qui sont des protéines thermosensibles avec une activité enzymatique, et la quatrième classe comprend les bactériocines complexes.

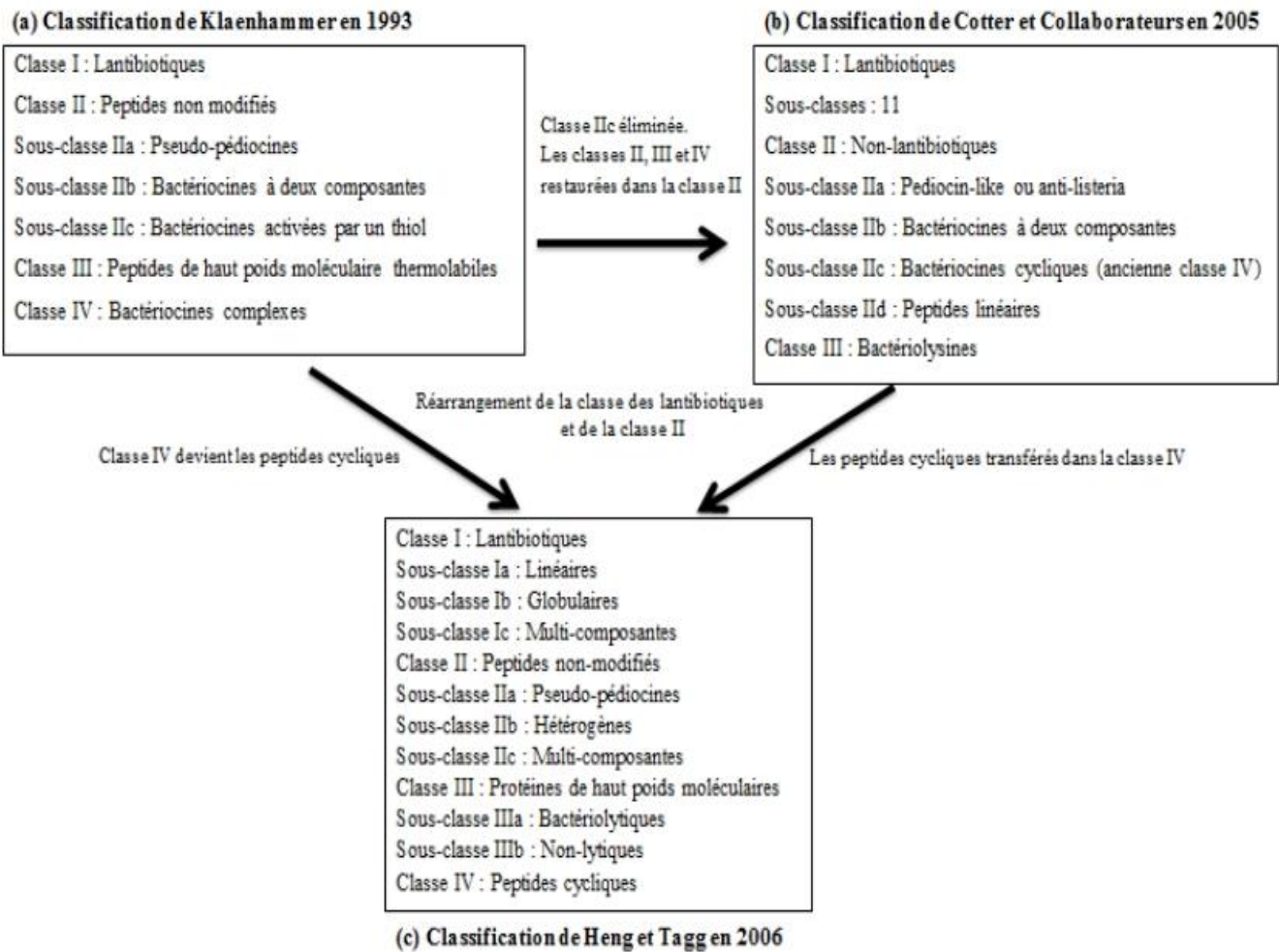
En 2002, Diep et Nes ont proposé la classification de Klaenhammer sans la classe IV. Car les bactériocines de la classe IV n'étaient pas clairement caractérisées dans la classification de Klaenhammer (1993).

Ensuite, Nes et al., (2007) ont proposé une nouvelle classification de la classe IV, qui comprend les bactériocines circulaires et non complexes. Cotter et al., (2005) ont proposé une nouvelle classification des bactériocines qui regroupe les bactériocines en trois catégories : les lantibiotiques, les non-lantibiotiques et les bactériolysines.

En effet, ils ont subdivisé les lantibiotiques en 4 sous classe : bactériocines pediocin-like, twopeptides, bactériocine circulaire, et bactériocines non modifiées et non pediocin-like. Ils ne prennent pas en compte les peptides thermolabiles de haut poids moléculaire parce qu'ils ne sont pas thermolabiles. À cause de leur potentielle activité enzymatique, ils pensent qu'il est préférable de les considérer comme des enzymes.

Heng et Tagg., (2006) ont proposé une nouvelle classification des bactériocines qui est considérée comme universelle car elle inclut les bactériocines produites par les bactéries gram-positives et gram-négatives. En utilisant cette classification, les bactériocines sont classées en quatre classes distinctes avec des sous-groupes. La classe des l'antibiotique, la classe des peptides cycliques, la classe des protéines de haut poids moléculaire et la classe des peptides non modifiés sont toutes présentes (Figure 2).

Enfin, **Zouhir et al., (2010)** ont proposé de classer les bactériocines en douze catégories en utilisant leurs structures primaires comme seule base.



**Figure 2.** Classification universelle des bactériocines reprise avec quelques modifications. (a) Classification Proposée par **Klaenhammer., (1993)**, (b) Classification proposée par **Cotter et al., (2005)** et (c) Classification proposée par **Heng et Tagg.,(2006)**.

### I.3.2. Classification des bactériocines en fonction des organismes producteurs :

Les bactériocines générées ont des origines distinctes ,selon les micro-organismes producteurs en distingue les bactériocines produites par les bactéries gram-positives et les bactéries gram-négatives ainsi que les archeiocines produits par les archées **Zouhir et al., (2010)**.

### **I.3.2.1. Les bactériocines produites par les bactéries Gram positif :**

Les bactéries à Gram positif produisent les bactériocines les plus variées et les plus nombreuses (Verma et al., 2014), Elles ne sont pas actives sur la souche productrice, mais elles sont actives sur des souches phylogénétiques similaires. En raison de leur rôle dans les aliments, les bactériocines produites par les bactéries lactiques (bactéries Gram positif) sont les plus étudiées.

Selon Hang et Tagg, les bactériocines produites par les bactéries à Gram positif peuvent être classées en différentes catégories en fonction de leur taille, de leur activité et de leur structure.

#### **I.3.2.1.a. Les bactériocines de classe I :**

Tous les peptides thermorésistants qui subissent des modifications post-traductionnelles et certains sont inclus dans cette classe. acides aminés non conventionnels. Elle est divisée en trois catégories : lantibiotiques, labyrinthopeptines et sactibiotiques.

##### **Les lantibiotiques (Classe Ia) :**

De petits peptides, les lantibiotiques (Classe Ia) subissent de nombreuses modifications post-traductionnelles et sont composés de lantionine, de  $\beta$ -méthyllanthionine, de déhydroalanine et de déhydrobutyrine (Rea et al., 2011). Les lantibiotiques peuvent avoir une seule composante (comme la nisine) ou deux composantes (comme la lacticine 3147) (Fernandez., 2014).

##### **Les labyrinthopeptines (Classe Ib) :**

La biotine est présente dans la structure des labyrinthopeptines (Classe Ib) (Meindl et al., 2010). Nous les avons Actinomaduranamibiensis produit des labyrinthopeptines A1 et A2 (Fernandez., 2014).

##### **Les sactibiotiques (Classe Ic) :**

Le soufre des sactibiotiques (Classe Ic) est lié au carbone  $\alpha$  du peptide, d'où leur structure cyclique (Rea et al., 2011). Les sactibiotiques subtilolisine A et thuricine CD sont produits par *Bacillus subtilis* et *B. thuringiensis*.

#### **I.3.2.1.b. Les bactériocines de la Classe II ou les bactériocines sans modification :**

Les bactériocines de la classe II ne possèdent que des acides aminés typiques. On peut distinguer :

Les bactériocines ressemblant à la pédiocine (Classe IIa) :

Sont résistants au thermo et au pH, ont un pont disulfure essentiel à l'activité et ont un motif consensus (YGNGVX1CX2K/NX3X4-C avec X =) n'importe quel acide aminé) à leur point N-terminal et tous sont efficaces contre les espèces de *Listeria* (Feng et al., 2009). Par exemple, la Pédiocine PA-1, la Mésentéricine Y105, la Sakacine P, la Piscicoline 126, la Carnobactériocine Bm1

et l'Entéroline A sont des exemples.

### **Les bactériocines à deux composantes (Classe IIb) :**

Fonctionnant en synergie, ce qui signifie que les deux peptides doivent être présents pour produire l'effet le meilleur antimicrobien (Nissen-Meyer et al., 2011). Par exemple, ABP-118 et Lactocine 705, Lactococcine MN, Lactococcine G et Plantaricine EF sont des exemples.

### **Les bactériocines de Classe IIc :**

Sont principalement cationiques et relativement hydrophobes, résistants à de nombreuses protéases et sont liés à leurs parties N-terminale et C-terminale par une liaison covalente (Nissen-Meyer et al., 2009).

### **Les peptides linéaires non-modifiés ne ressemblant pas à la pédiocine (Classe II d):**

Les bactériocines linéaires, les peptides synthétisés sans peptide leader et les bactériocines sec dépendantes. Les bactériocines sec-dépendantes ont un signal peptidique en N-terminal similaire au signal peptidique sec, ce qui leur permet de suivre la voie sec-dépendante en traversant la membrane cytoplasmique. La lactococcine 972 est un exemple. Les bactériocines linéaires sont l'ensemble des bactériocines qui ne peuvent pas être classées ailleurs (Iwatani et al., 2011). La lacticine Q, un peptide synthétisé sans peptide leader, agit sur les membranes des cellules cibles sans avoir recours à un récepteur.

#### **I.3.2.1. Les bactériolysines :**

Les bactériolysines sont de grandes protéines qui ont une activité antimicrobienne et sont thermolabiles. Ils agissent en hydrolysant la paroi bactérienne des cellules sensibles, ce qui les distingue des autres bactériocines. Leur production peut être mortelle pour la cellule productrice car elle ne possède pas toujours le gène d'immunité (Cotter et al., 2005). Par exemple, on peut trouver l'hévéticine J, l'entérolysine A et la lysostaphine.

#### **I.3.2.2. Les bactériocines produites par les bactéries Gram négatif :**

En 1925, la première bactériocine a été isolée à partir d'*Escherichia coli*, une bactérie gram-négative (De Zamaroczy et Chauleau., 2011). On peut distinguer :

### **I.3.2.2. Les colicines :**

Les souches d'*E. coli* les produisant sous stress et tuent l'organisme producteur et toutes les autres souches. Cellules voisines identifiées par celle-ci (**Rebuffat., 2011**). De petits plasmides sont utilisés pour coder les colicines du groupe A qui sont excrétées dans le milieu extérieur. Ils utilisent également un récepteur qui est lié au système membranaire Ton (**Rebuffat., 2011**). Les colicines E1 à E9, K, N, U et S4 sont des exemples. Les colicines du groupe B utilisent un récepteur connecté au système membranaire Ton et ne sont pas excrétées dans le milieu de culture. Contrairement aux colicines A, les colicines du groupe B sont codées par de grands plasmides. Les colicines sont les suivantes : B, D, Ia, M, 5 et 10 (**Rebuffat., 2011**).

### **I.3.2.2. Les microcines :**

Le stress nutritionnel produit des microcines (**Duquesne et al., 2007 ; Rebuffat., 2011**). Il est possible de différencier, Deux niveaux distincts : Les peptides de classe I subissent de nombreuses modifications post-traductionnelles, y compris la cyclisation (Microcine B17), l'adénylation (Microcine C7/C51) et la structure en lasso (Microcine J25) (**Duquesne et al., 2007**). Les Enterobacteriaceae produisent des microcines de classe II qui agissent contre ces derniers (**Duquesne et al., 2007**). Les microcines de la classe IIa ne présentent aucune modification post-traductionnelle, comme les microcines V, L et 24 et les polypeptides linéaires de classe IIb, qui transportent un sidérophore (hautement conservé utilisé dans la reconnaissance), ajoutés après la traduction de la protéine (**Fernandez., 2014**).

### **I.3.2.3 Les archéocines produites par les Archées :**

Les archéocines sont des bactériocines produites par les Archées. Les halocines qui produisent les halobactéries Jusqu'à présent, les seules bactériocines (*Halobacteria*) reconnues sont les halobactéries. La première archéocine caractérisée est la halocine S8. Elle est codée par un méga-plasmide et contient 36 acides aminés. Elle est très résistante aux solvants organiques, aux températures élevées et au sel. Au cours de la transition de la phase exponentielle vers la phase stationnaire, la concentration des halocines produites augmente. La stabilité des halocines peut expliquer la faible diversité des espèces dans les milieux hypersalés fréquentés par les halobactéries

(Verma et al., 2014). *Sulfolobus*, un genre appartenant aux archées (Charlesworth et Burns., 2015), produit également des sulfolobocines (Taale et al., 2016).

À la différence des peptides antimicrobiens fabriqués par les eucaryotes et les bactéries, qui ont fait l'objet d'une étude approfondie depuis des décennies, les archéocines n'ont été découvertes que dans les années 1980 et ont été peu étudiées depuis. La découverte de la première archéocine remonte à 1982 (Rodríguez-Valera et al., 1982). Elles sont appelées halocines chez les archées halophiles du phylum des Euryarcheota et de la classe des Halobacteria. Ensuite, ont été découvertes d'autres archéocines chez les archées du phylum des Crenarchaeota, de l'ordre des Sulfolobales, qu'on a appelées sulfolobocines (Prangishvili et al., 2000).

Comme nous pouvons le voir dans le tableau 2, il existe 2 catégories d'halocines. Celles dont la masse moléculaire est  $\leq 10$  kDa sont thermostables et leur activité antimicrobienne persiste en milieu faiblement salin. Celles dont la masse moléculaire est proche de 30 kDa sont thermolabiles et leur structure tridimensionnelle nécessite une forte concentration en sels.

**Tableau 2.** Principales caractéristiques des halocines Les données de ce tableau proviennent de Shand et Levya., 2007 ; Pašić et al., 2008 ; Kavitha et al., 2011 ; Karthikeyan et al., 2013; Mazguene et al., 2018 ; Ghanmi et al., 2020.

Halocine	Souche productrice	Lieu	Masse moléculaire (kDa)	Stabilité en absence de sel	Thermostabilité
A4 (U1)	archée halophile TuA4	Tunisie	7,435	oui	oui
C8 <sup>a</sup>	<i>Natrinema</i> sp. AS7092	Chine	7,4	oui	oui
H1	<i>Haloferax mediterranei</i> M2a	Espagne	31	non	non
H2	archée halophile GLA22	Espagne	ND	ND	ND
H3	archée halophile GAA12	Espagne	ND	ND	ND
H4 <sup>a</sup>	<i>Haloferax mediterranei</i> R4	Espagne	34,9	non	non
H5	archée halophile MA220	Espagne	ND	ND	ND
H6/H7	<i>Haloferax gibbonsii</i> Ma2.39	Espagne	3	oui	oui
H17	<i>Haloferax</i> sp. SW117	Algérie	30	ND	ND
HA1	<i>Haloferax larsenii</i> HA1	Inde	14	non	oui
HA3	<i>Haloferax larsenii</i> HA3	Inde	13	non	oui
KPS1	<i>Haloferax volcanii</i> KPS1	Inde	ND	non	oui
R1	<i>Halobacterium salinarum</i> GN101	Mexique	3,8	oui	oui
S8 <sup>a</sup>	archée halophile S8a	Etats-Unis	3,6	oui	oui
	<i>Halobacterium salinarum</i> ETD5	Tunisie	8,589	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>
S14	<i>Halobacterium salinarum</i> ETD5	Tunisie	14	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>
Sech7a	<i>Haloferax mediterranei</i> Sech7a	Slovénie	10,7	non	oui
SH10	<i>Natrinema</i> sp. BTSH10	Inde	ND	ND	ND

a : halocine dont les séquences protéiques et nucléotidiques sont connues, b : non déterminé car la souche produit 2 halocines  
ND : non déterminé

#### **I.4. Mécanismes d'action:**

Les bactériocines peuvent agir bactériostatiques ou bactéricides de différentes manières. Par exemple, ils peuvent atteindre la membrane cellulaire des bactéries sensibles, ce qui modifie la perméabilité de la membrane des bactéries, ou ils peuvent inhiber la synthèse de peptidoglycane, ou peut également agir en rompant les liaisons peptidiques entre les peptidoglycane (**Dortu et Thonart.,2009**), Trois étapes composent les mécanismes d'action : la fixation de la bactériocine sur la membrane de la bactérie cible (sensible à ce peptide), l'insertion du peptide dans la membrane et la formation des pores (**Jasniewski.,2008**).

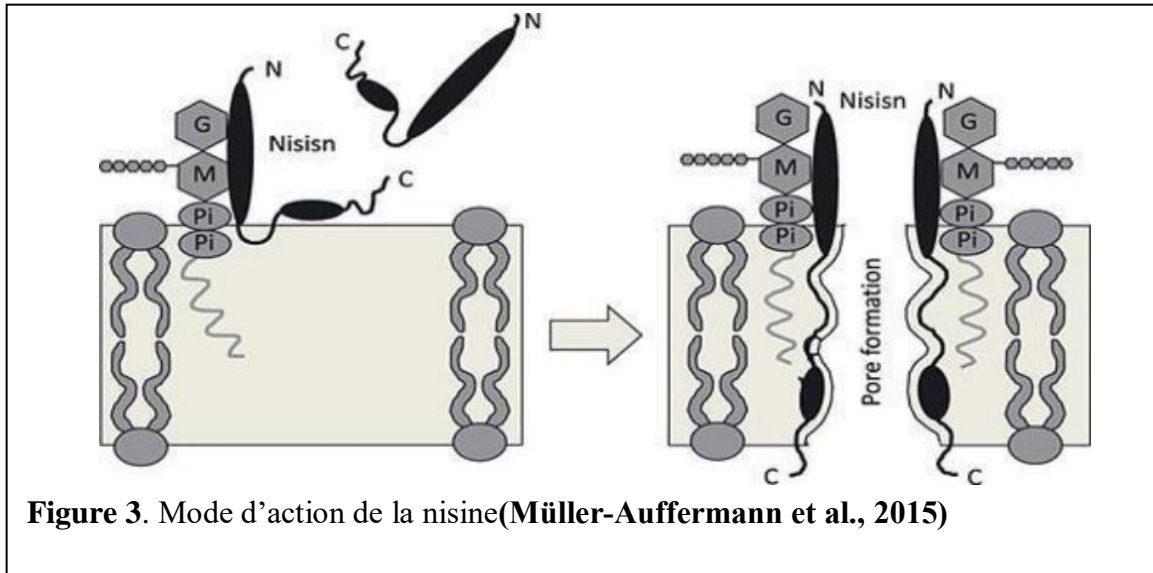
#### **I.4.1.Mécanismes d'action des bacteriocines produits par bactéries gram positives :**

##### **a. Les lantibiotiques :**

D'après leurs caractéristiques cationiques, les bactériocines de cette classe agissent soit par des interactions électrostatiques entre le peptide et les surfaces bactériennes chargées négativement, soit en formant des liaisons au précurseur du peptidoglycane (le lipide II) (**Driessen et al.,1995**).

Pores qui provoquent l'écoulement des composés intracellulaires tels que les acides aminés, l'ATP et les ions. L'altération de la perméabilité de la membrane provoque la dissipation totale ou partielle de la force proton motrice, ce qui entraîne l'épuisement de l'énergie et la mort cellulaire (**Patton et Van Der Donk.,2005**).

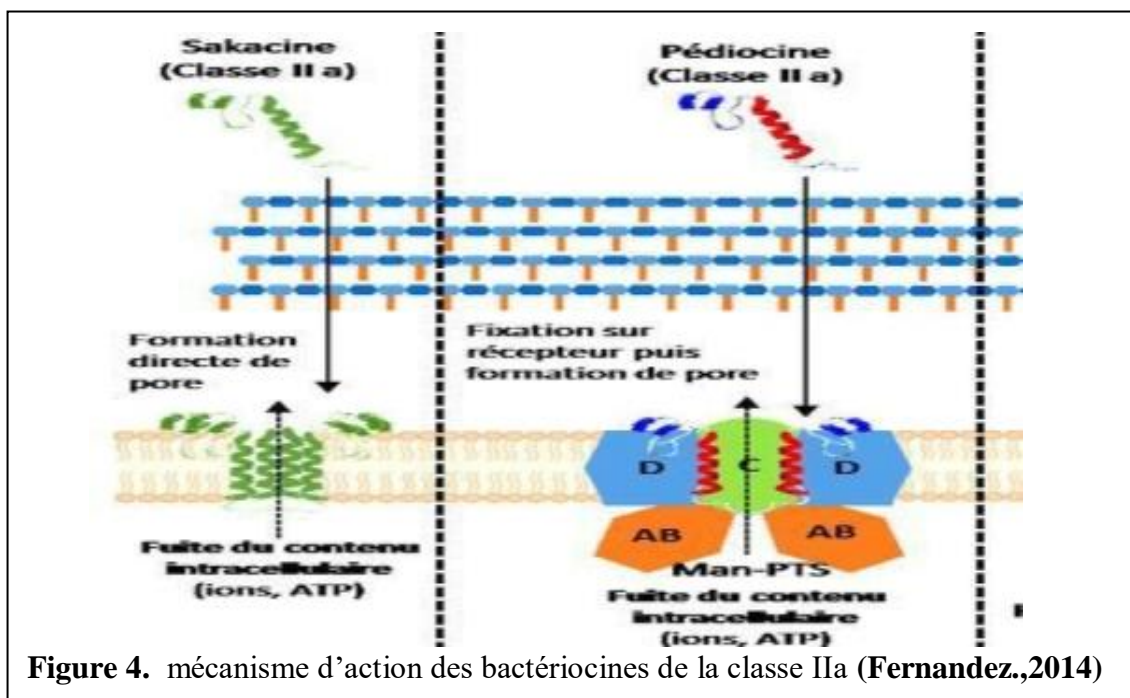
Les deux principales actions de la nisine sur les bactéries sensibles sont l'inhibition de la formation de parois cellulaires et la formation de pores dans la membrane cellulaire. La nisine a la capacité de se lier au lipide II, qui est un précurseur de la voie de biosynthèse du peptidoglycane. Cette liaison empêche la formation de la paroi, ce qui empêche également la synthèse des composés phospholipidiques de la membrane cellulaire, ce qui entraîne la libération de substances intracellulaires (**Riley et Chavan.,2007**). L'interaction avec le lipide II augmente la stabilité des pores créés par l'action de la nisine. (Figure3) (**Bauer et Dicks.,2005 ; MüllerAufferman et al., 2015**).



La meracidine est une bactériocine qui interagit avec le GlcNAc (N-acetylglucosamine) du lipide II (Wiley et al., 2007), ce qui crée un complexe. Pendant la biosynthèse de la paroi cellulaire, elle inhibe l'étape de transglycosylation et bloque l'incorporation du lipide II dans le peptidoglycane, ce qui empêche la formation de ces pores dans la membrane des bactéries cibles (Bauer et Dicks., 2005).

**b. Bactériocines sans modification :**

Le mécanisme d'action supposé des bactériocines de classe IIa est l'interaction de la bactériocine avec la membrane ou un récepteur particulier, la « mannose perméase », qui forme ensuite un pore dans la membrane de la cellule, ce qui entraîne la perméabilisation de la membrane, la dissipation de la force proton motrice et la mort de la cellule (Figure 4) (Fernandez., 2014). Même si l'association de différentes molécules de la bactériocine est l'hypothèse la plus courante, le mécanisme de formation des pores n'est pas connu. (Arous et al., 2004)



## I.4.2.Mécanismes d'action des bactériocines produits par bactéries gram négative :

### Les colicines :

Les cellules sensibles aux colicines sont détruites en plusieurs étapes (Figure 5)

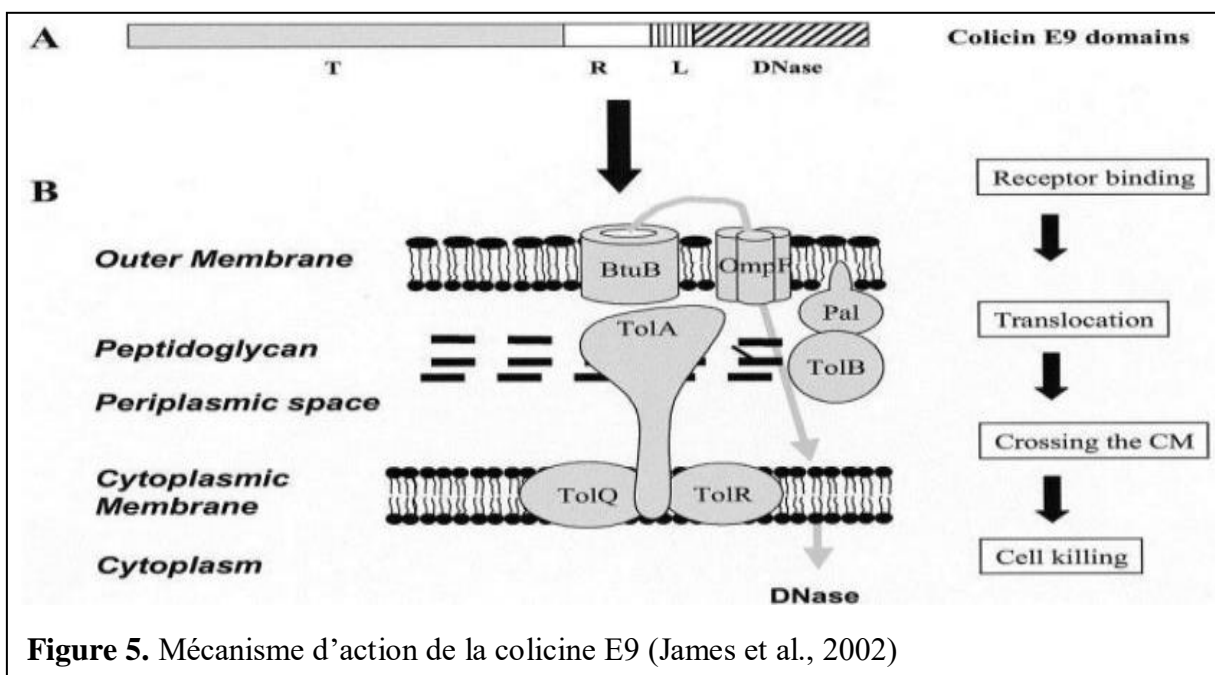
**La première étape :** consiste à relier la colicine à un récepteur particulier situé à la surface de l'enveloppe cellulaire. Ces récepteurs sont généralement impliqués dans l'absorption de nutriments essentiels comme la vitamine B12 (cobalamine) et le fer. Les colicines occupent ensuite ces récepteurs, ce qui leur permet de pénétrer plus efficacement dans les bactéries cibles (**Rebuffat., 2011**).

**La deuxième étape :** consiste à ce que la bactériocine se propage à travers la membrane externe.

**La troisième étape :** consiste à ce que les colicines atteignent leur cible à l'intérieur de la cellule, où elles commencent à agir de manière destructrice (**Baty et al., 1988**).

La plupart des groupes de colicine ont la capacité de créer des canaux perméables aux ions dans la membrane cytoplasmique des bactéries cibles, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane. La formation des pores entraîne également l'écoulement de phosphate et parfois de K<sup>+</sup> (potassium), ce qui entraîne l'épuisement de l'ATP cytoplasmique (**Lazdunski et al., 1998**). Les groupes de colicines peuvent moins fréquemment hydrolyser l'ADN, l'ARN ribosomal, l'ARN de transfert ou décomposer le peptidoglycane des bactéries sensibles (**Rebuffat., 2011**)

Le domaine central fait partie des trois domaines structuraux des colicines. Le domaine N est impliqué dans l'étape de translocation à travers l'enveloppe bactérienne et dans l'étape de fixation au récepteur à la surface des cellules sensibles. L'activité mortelle est responsable du terminal C (**Allured et al., 1986**).



### I.5. Les applications des bactériocines :

Ce sont les propriétés antimicrobiennes des métabolites que produit les bactéries lactiques (éthanol, peroxyde d'hydrogène, diacétyle, composés antifongiques, acides phényl-lactiques, antibiotiques et bactériocines) qui font d'elles des agents de conservation efficaces des produits alimentaires (Robertson et al., 2003). La bioconservation a pour but d'accroître la durée de vie et d'améliorer la sécurité sanitaire des produits alimentaires en utilisant des microorganismes et/ou leurs métabolites (Ross et al., 2002).

Cependant, les bactériocines ne sont pas nocives pour les cellules eucaryotes et perdent leur activité en présence des protéases présentes dans le tractus intestinal, ce qui explique pourquoi leur utilisation dans la conservation des aliments est importante, comme le montre le Tableau 3. En outre de la présence de sel, plusieurs espèces halophiles, notamment les haloarchées, peuvent survivre après le tannage en raison de leur milieu favorable. On préconise l'emploi des halocines pour restreindre la prolifération de ces germes indésirables qui altèrent la qualité du cuire.

Donc, l'emploi des archéocines dans les secteurs des textiles et de la cuisson pourrait diminuer les risques de détérioration des matières premières (cuire) et surtout accroître leur durée de conservation avant utilisation (Birbir et al., 2004 ; Charlesworth et Burns., 2015 ; Taale et al., 2016).

**Tableau 3.** Quelques bactériocines utilisées dans la conservation des aliments (Taale et al., 2016).

Application	Bactériocine	Classe	Effet
Dans les produits laitiers	Nisine	I	Prévenir la prolifération d'endospores de <i>Clostridium botulinum</i> et la contamination par <i>Listeria monocytogenes</i> dans le fromage.
	Lacticine 3147	I	Inhibition de <i>Listeria monocytogenes</i> dans les yaourts naturels et le fromage écrémé
	Pédiocine PA-1/AcH	IIa	Inhibition de <i>L. monocytogenes</i> dans les fromages blancs, crèmes et sauces à base de fromage.
	Entéroisine AS-4S	IIc	Inhibition de <i>L. monocytogenes</i> et inhibition lente de <i>Staph. aureus</i> dans le lait écrémé.
Dans les viandes et les volailles	Nisine	I	Décontamination des surfaces de préparations de viandes crues.
		I	Inhibition des entérobactéries et des espèces appartenant à <i>Carnobacterium</i> dans les tranches de bœuf pendant la réfrigération.
		I	Inhibition d' <i>Escherichia coli</i> et des <i>Staph. sp.</i> dans le jambon cuit.
	Pédiocines	IIa	Inhibition de <i>L. monocytogenes</i> dans les viandes crues.
Dans les poissons	Nisine	I	Inhibition totale de <i>L. innocua</i> dans le caviar d'esturgeon ou de saumon (ikura).
		I	Inhibition de <i>L. monocytogenes</i> dans le saumon fumé pendant la réfrigération.

### **I.5.1. Les applications agro-alimentaires :**

#### **I.5.1.1. Bactériocines produites par les bactéries lactiques :**

Qu'il existe plusieurs micro-organismes qui produisent des bactériocines, les bactériocines produites par les bactéries lactiques sont particulièrement intéressantes pour l'industrie laitière en raison de leurs études approfondies. (Egan et al., 2016). Depuis longtemps, les bactéries productrices de bactériocines sont utilisées comme starters dans diverses fermentations alimentaires en convertissant le lactose en acide lactique et en produisant un ensemble de molécules supplémentaires avec des propriétés antimicrobiennes telles que les acides organiques, le diacétyle, l'acétoïne, le peroxyde d'hydrogène, des peptides antibactériennes et des peptides antifongiques (Egan et al., 2016). La majorité des bactéries lactiques sont généralement considérées comme des organismes GRAS (Generally Recognized As Safe) en raison de leur utilisation fréquente dans les produits fermentés conventionnels. (Silva et al. 2018).

En outre, il existe plusieurs caractéristiques qui devraient être recherchées dans une bactériocine destinée à être utilisée dans le secteur alimentaire (Johnson et al., 2018):

- Sans risque pour les clients,
- Un large spectre antibactérien contre les agents responsables d'altération des aliments,
- Résistance aux enzymes présentes dans les substrats alimentaires,
- Stabilités thermique et activités variable selon le pH et la concentration en sel.

De plus, pour l'application des bactériocines dans la bio-préservation des aliments, trois méthodes sont utilisées couramment (And et Hoover.,2003) :

1. La production des bactériocines dans les aliments par les bactéries lactiques *in situ*. Une caractéristique essentielle pour cette utilisation est la capacité des bactéries à croître et à produire des bactériocines dans le produit. (Allouche et al., 2010)
2. L'ajout de bactériocine purifiée ou semi-purifiées comme agent conservateur aux aliments (additifs alimentaires).
3. L'utilisation des bactéries productrices de bactériocines comme complément alimentaire, comme dans le cas des probiotiques (Cleveland et al., 2001).

La seule bactériocine légalement approuvée comme additif alimentaire est la nisine, produite par certaines souches de *Lactococcus lactissubsp. lactis* (Bemena et al., 2014). Elle est commercialisée sous le nom de Nisaplin en tant que préparation (Delves-Broughton et al., 1996).

La prolifération de pathogènes tels que *Clostridium botulinum* et *Listeria monocytogenes* dans les produits laitiers, les produits fromagers fondus, les légumes en conserve, d'autres produits laitiers pasteurisés, les poissons, les boissons alcoolisées, les salades, les légumes fermentés et la viande sont

tous contrôlés par cette bactériocine (Gálvez et al., 2007 ; Kaya et al., 2019).

Outre la nisine, il existe d'autres bactériocines de bactérie lactique à utilisation alimentaire comme : La lacticine produit qui est t'enl'antibiotiques produit par *Lactobacillus* et *Streptococcus*, et active contre *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*; (Dortu et Thonart., 2009 ; Silva et al., 2018) ; La pidiocine une bactériocine de classe IIa produit par *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus pentosaceus* et active sur les micro-organismes à gram négative telle que *Yersinia*, *Salmonella*, *Pseudomonas* et *Escherichia coli*; L'entérocin produit par *Enterococcus faecalis* est une bactériocine de classe IIc qui a montré des résultats prometteurs pour l'inhibition de *Salmonella enterica*, de plusieurs *Bacillus* et de *Clostridium sp.* (Viedma et al., 2008 ; Silva et al., 2018).

### I.5.1.2. Bactériocines et emballages alimentaires :

L'emballage antibactérien actif utilise des agents antibactériens comme les bactériocines pour protéger la qualité et la sécurité des aliments et réduire la perte de nutrition (And et Hoover., 2003 ; Khaneghah et al., 2018 ; Han et al., 2020).

De nos jours, les emballages antimicrobiens basés sur l'utilisation des bactériocines peuvent prendre plusieurs formes, y compris des films polymères avec incorporation directe, revêtement ou adsorption des bactériocines sur la surface du polymère d'emballage, tels que le polyéthylène, l'éthylène -acétate de vinyle, le polyamide, le polyester, le polypropylène, le chlorure de polyvinyle et le film polyacrylique ou des films antimicrobiens basés sur l'utilisation des bactériocines.

Les bactériocines peuvent être incorporées ou immobilisées dans des inserts polymères tels que les matrices à base de cellulose, de polyéthylène et de polyamide (And et Hoover., 2003 ; Johnson et al., 2018 ; Becerril et al., 2020).

### I.5.2. Les applications médicales :

L'émergence de la résistance des bactéries pathogènes aux antibiotiques a orienté la recherche vers la découverte de nouvelles molécules antimicrobiennes, car il est urgent de trouver des solutions au nombre croissant d'infections provoquées par ces bactéries. (Bemena et al., 2014).

Les bactériocines pourraient être considérées comme une alternative prometteuse aux antibiotiques pour contrôler la prolifération et l'inhibition des souches bactériennes pathogènes émergentes et traiter les infections cutanées, systémiques, urogénitales, gingivites, mastites, otites et autres. (Chikindas et al., 2018)

Comme indiqué précédemment, ces substances sont à utilisation sûre car elles sont fabriquées par

des souches non pathogènes et non toxiques, dont la plupart sont éliminées par les protéases, Certains d'entre eux peuvent même être créés au site d'infection par des bactéries probiotiques (**Rebuffat., 2011**).

Des chercheurs ont démontré l'intérêt de l'utilisation de la nisine dans le traitement de l'ulcère humain et le contrôle de la mammite chez les bovins, en utilisant une nisine hautement purifiée et améliorée avec des chélateurs par une simple combinaison. De plus, l'association de cette bactériocine avec des antibiotiques peut améliorer son efficacité et son éventail d'utilisations. (**Delves-Broughton et al., 1996**). D'autres chercheurs ont montré que les bactériocines agissent contre les cellules tumorales dans le traitement du cancer. À titre d'exemple, des recherches *in vitro* ont montré que la nisine a la capacité de prévenir la croissance des cellules tumorales. (**Chikinda et al., 2018 ; Ibrahim., 2019**) Les bactériocines sont susceptibles d'être modifiées génétiquement afin de développer des peptides de conception, de biosécurité et de stabilité personnalisées pour obtenir des médicaments plus efficaces dans les traitements en raison de leur nature peptidique. (**And et Hoover., 2003 ; Cotter et al., 2013 ; Chikinda et al., 2018**).

Aucune bactériocine n'est actuellement commercialisée comme médicament, contrairement à leurs applications alimentaires, de nombreuses bactériocines sont actuellement à l'étude pour être utilisées comme traitement médical. (**Karpiński et Szkaradkiewicz., 2013**).

# ***Chapitre 02 :***

## ***Les mycotoxines***

## II.1. Définition :

Le mot "mycotoxine" provient des mots grecs "mycos", qui signifie champignon, et latin "toxicum", qui signifie poison. Il fait référence aux substances chimiques produites par le métabolisme secondaire des champignons filamenteux ou moisissures qui, lorsqu'elles sont ingérées par l'homme ou l'animal provoquent une mycotoxicose (Bhatnagar et al., 2004). Ces molécules dangereuses, créées bien qu'ils ne soient pas nécessaires au développement du champignon, ils pourraient servir de protection contre les autres microorganismes présents dans l'environnement de la moisissure. *Aspergillus*, *Claviceps*, *Penicillium* et *Fusarium* sont les principales moisissures mycotoxinogènes. (Le Bars, 1998).

Plusieurs facteurs influencent la présence de mycotoxines dans les aliments, notamment les espèces fongiques, les conditions climatiques, les méthodes de culture et le stockage des produits agricoles (Castegnaro et Pofhl-Leszkowicz., 2002).

## II.2. Principaux types de mycotoxines et leurs origines :

Trois principaux types de champignons produisent six groupes de mycotoxines :

*Fusarium*, *Aspergillus* et *Penicillium* (Tableau 4) (Yiannikouris & Jouany, 2002).

**Tableau 4.** Principaux champignons et mycotoxines associées (Yiannikouris et Jouany., 2002).

champignons	Mycotoxines
<i>Aspergillus flavus</i> <i>A. parasiticus</i> <i>A. nomius</i>	Aflatoxines B1. B2. G1. G2
<i>Penicillium verruocosum</i> <i>Aspergillus clavatus</i>	Ochratoxine A
<i>Penicillium expansum</i> <i>P. urticae</i> <i>Aspergillus clavatus</i> <i>Byssochlamys nivea</i>	Patuline
<i>Fusarium sporotrichioides</i> <i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i> <i>F. poae</i> <i>F. roseum</i> <i>F. tricinctum</i> <i>F. acuminatum</i>	Trichothécènes (déoxynivalénoï)
<i>Fusarium moniliforme</i> <i>F. proliferatum</i>	Fumonisines B1. B2. B3
<i>Fusarium graminearum</i> <i>F. culmorum</i> <i>F. crookwellense</i>	Zearalenone
<i>F. moniliforme</i> <i>F. crookwellense</i> <i>F. subglutinans</i> <i>F. sambucinum</i> <i>F. napiforme</i> <i>F. heterosporum</i> <i>F. oxysporum</i> <i>F. solani</i> <i>F. proliferatum</i>	Acide fusarique

## II.2.1. Les principales mycotoxines :

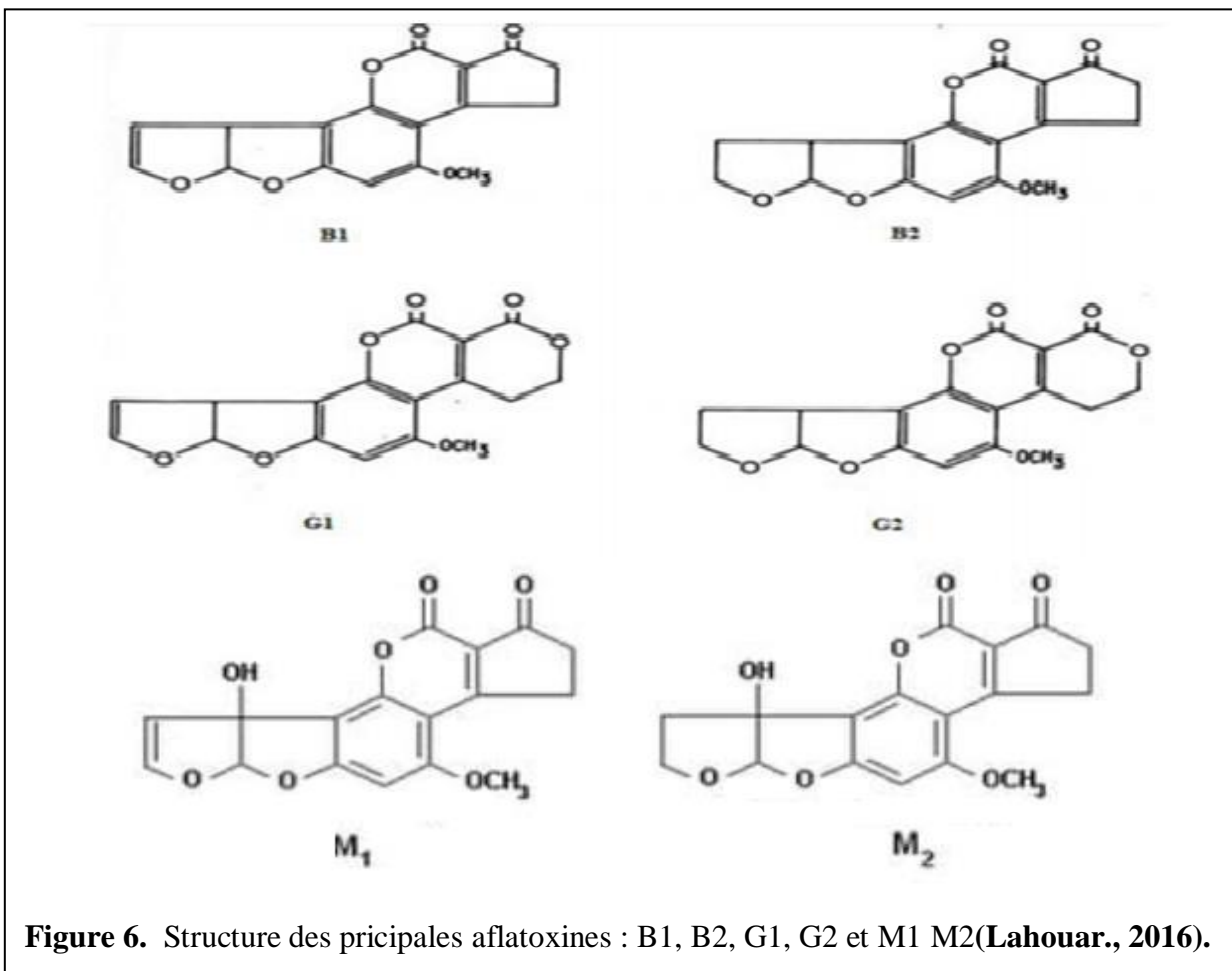
### II.2.2.1. Les aflatoxines :

Les aflatoxines sont un ensemble de 18 composés structurellement similaires (une combinaison d'une coumarine et de 3 furannes). Les types les plus courants sont l'AFB1, l'AFB2, l'AFM1, M2 l'AFG1 et l'AFG2, comme le montre la figure 6 (Jard., 2009) les espèces d'*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus nomius* produisent ces substances (Kurtzman et al., 1987). Elles sont très dangereuses et leurs effets secondaires comprennent la cancérogénicité, la mutagénicité, tératogénicité et immunosuppression (Eaton et Gallagher., 1994).

La figure 6 montre les structures des aflatoxines les plus courantes dans la nature : AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 et AFM1. L'AFM2. AFB1 est la plus commune et la plus dangereuse des aflatoxines a cause de sa persistance qui est principalement due au cycle lactone (Lee et al., 1981).

L'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a classée AFB1 en tant que cancérogène probable du groupe 1 et elle est considérée comme le plus puissant hépatocancérogène pour les mammifères (IARC., 1993).

Les cytochromes P-450 produisent l'AFM1, un dérivé monohydroxylé de l'AFB1, au cours du métabolisme hépatique et secret dans le lait. L'IARC a classé l'AFM1 dans le groupe 1 comme cancérogène chez les humains (IARC., 2002).



### II.2.2.2. Ochratoxine A :

Les ochratoxines sont une famille de toxines qui ont une isocoumarine parfois chlorée qui a été liée à une molécule de L-phénylalanine par une liaison amide. L'OTA est l'ochratoxine la plus répandue parmi les trois ochratoxines disponibles (OTA, OTB et OTC) (Figure 7)(Jard., 2009).

L'OTA est Un dérivé de phénylalanine produit par les espèces *Penicillium* et *Aspergillus* (Pitt et Hocking., 1997). elle est reconnue pour ses effets néphrotoxiques, cancérigènes, immunotoxiques, génotoxiques et tératogènes (Pitt et al., 2001).

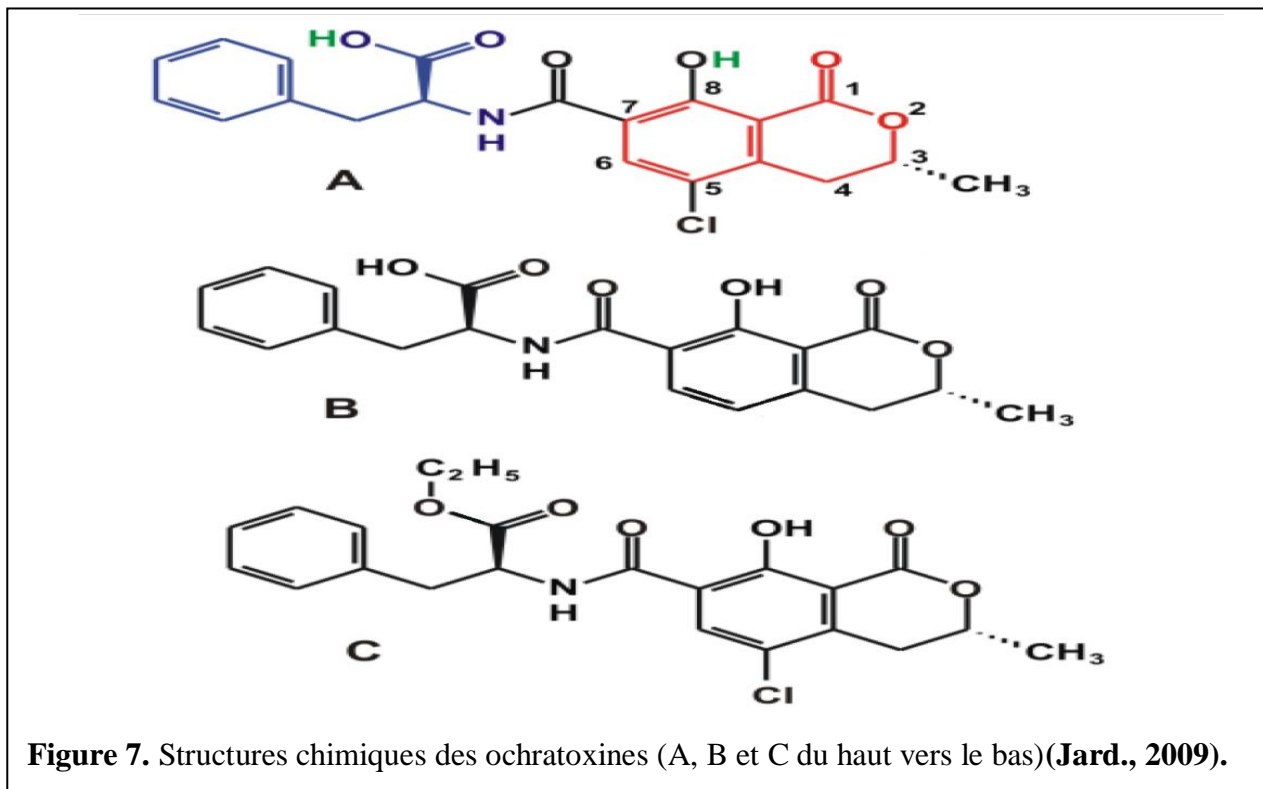
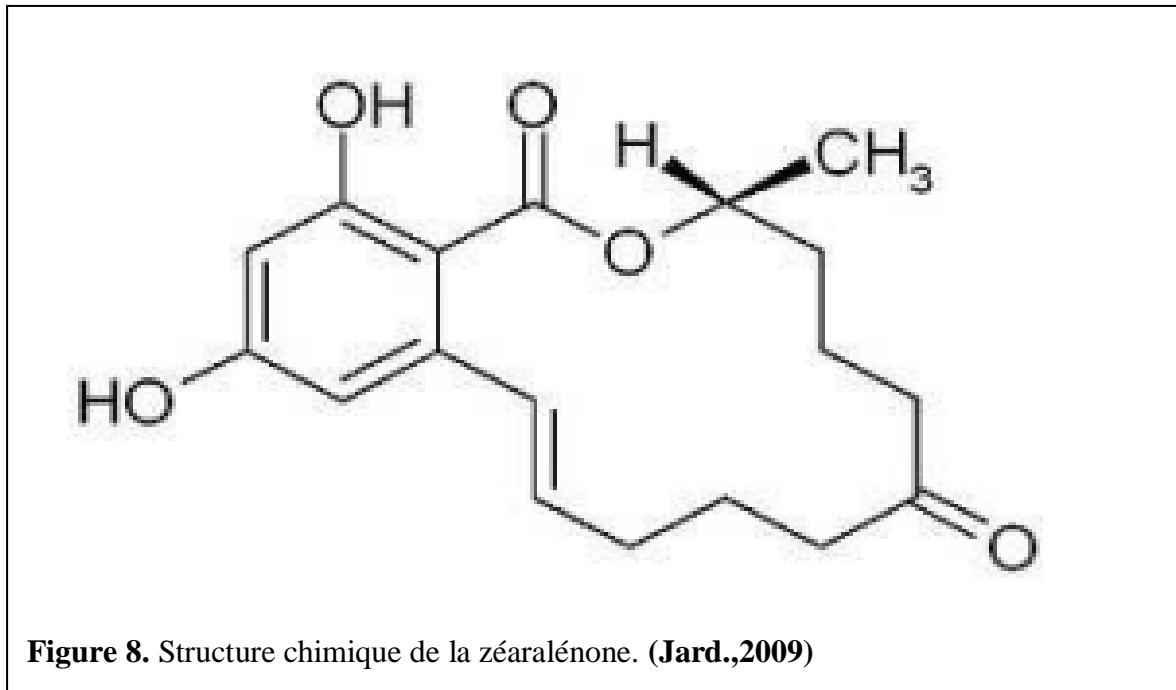


Figure 7. Structures chimiques des ochratoxines (A, B et C du haut vers le bas)(Jard., 2009).

### II.2.2.3. La zéaralénone :

La zéaralénone (ZEA) est une mycotoxine de structure oestrogénique non-stéroïde produite par des espèces de *Fusarium* telles que *Fusarium graminearum* et *Fusarium culmorum* (Bennett et Klich., 2003). La zéaralénone est connue pour ses effets œstrogéniques tels que l'infertilité, la diminution du taux de testostérone sérique et du nombre de spermatozoïdes, la réduction du taux de grossesse et des changements du taux de progestérone car elle se lie compétitivement aux récepteurs d'œstrogène (Shier et al., 2001).

L'IARC a classé ZEA dans le groupe 3 car elle est également considérée comme cancérigène (IARC., 1999). Elle est également responsable de complications hépatotoxiques (Conkova et al., 2001) et hématotoxiques (Abbes et al., 2006). Des effets génotoxiques tels que l'induction de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques, les cassures des brins d'ADN et la formation d'adduits ont été démontrés par plusieurs études (Abbes et al., 2006).

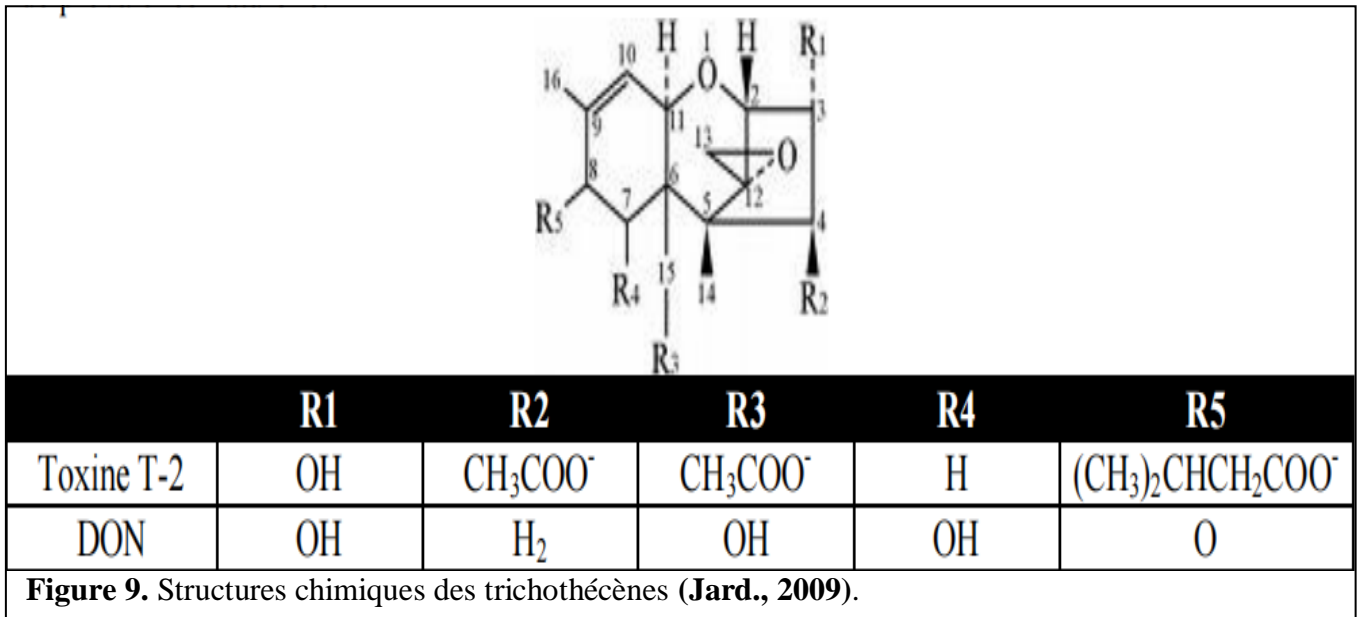


#### II.2.2.4. Les trichothécènes :

Les trichothécènes sont des mycotoxines créées principalement par les espèces de *Fusarium*, *Myrothecium*, *Phomopsis* et *Trichoderma* (Bennett et Klich., 2003).

La famille de mycotoxines trichothécènes se compose de quatre groupes distincts, comme illustré dans la figure 9 (Bennett et Klich., 2003) :

- Le Groupe A : est composé de trichothécènes sans fonction cétone en C8. La toxine T-2, la toxine HT-2 et le diacétoxyscirpénol (DAS) sont les plus importants.
- Le Groupe B : est composé de trichothécènes qui ont une fonction cétone en C8. Le déoxynivalénol (DON) et ses formes acétylées, le nivalénol (NIV) et la fusarénone-X (FX) sont les plus importants.
- Le groupe C : est composé de trichothécènes qui possèdent un époxyde supplémentaire en C7, tel que la crotocine .
- Le Groupe D : est composé de trichothécènes avec un macrocycle compris entre C4 et C15. Les verrucarines, les roridines et les satratoxines sont les plus importantes.



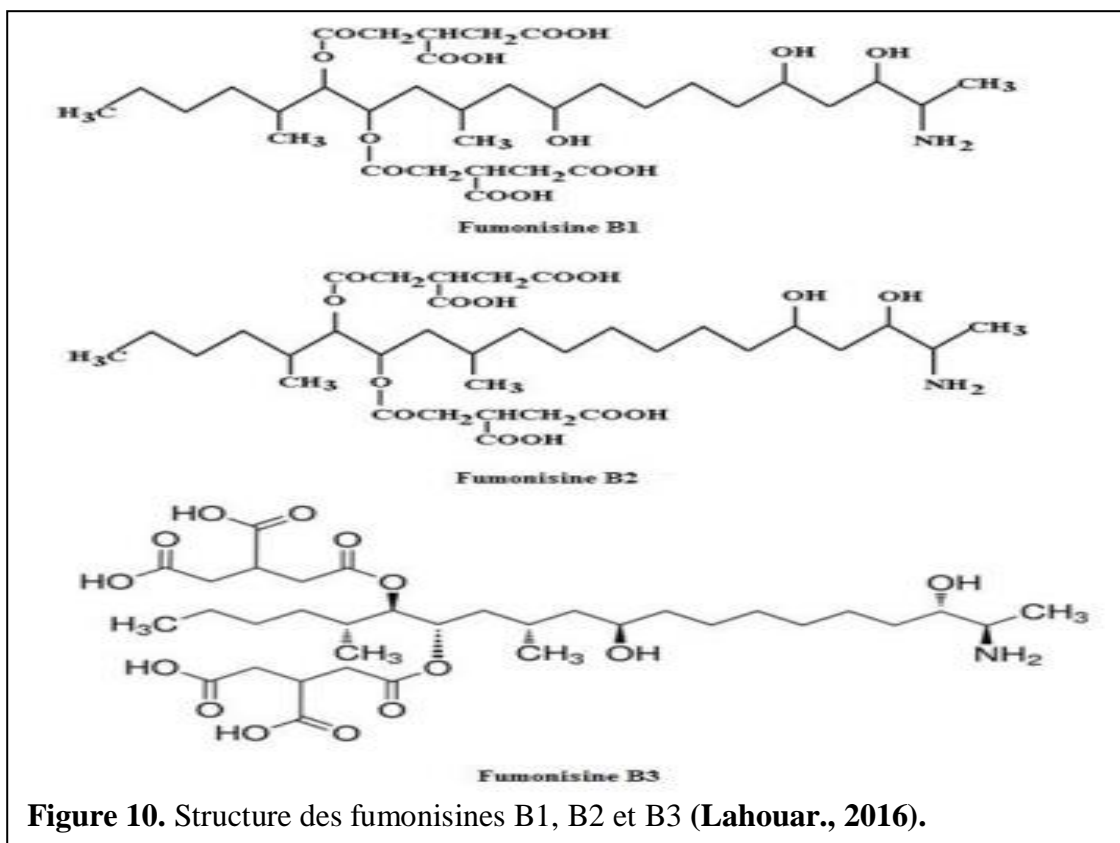
Les toxines T-2, HT-2 et DON sont les plus importantes, ainsi que les groupes A et B de prévalence étendue (Jard., 2009).

### II.2.2.5. Fumonisines :

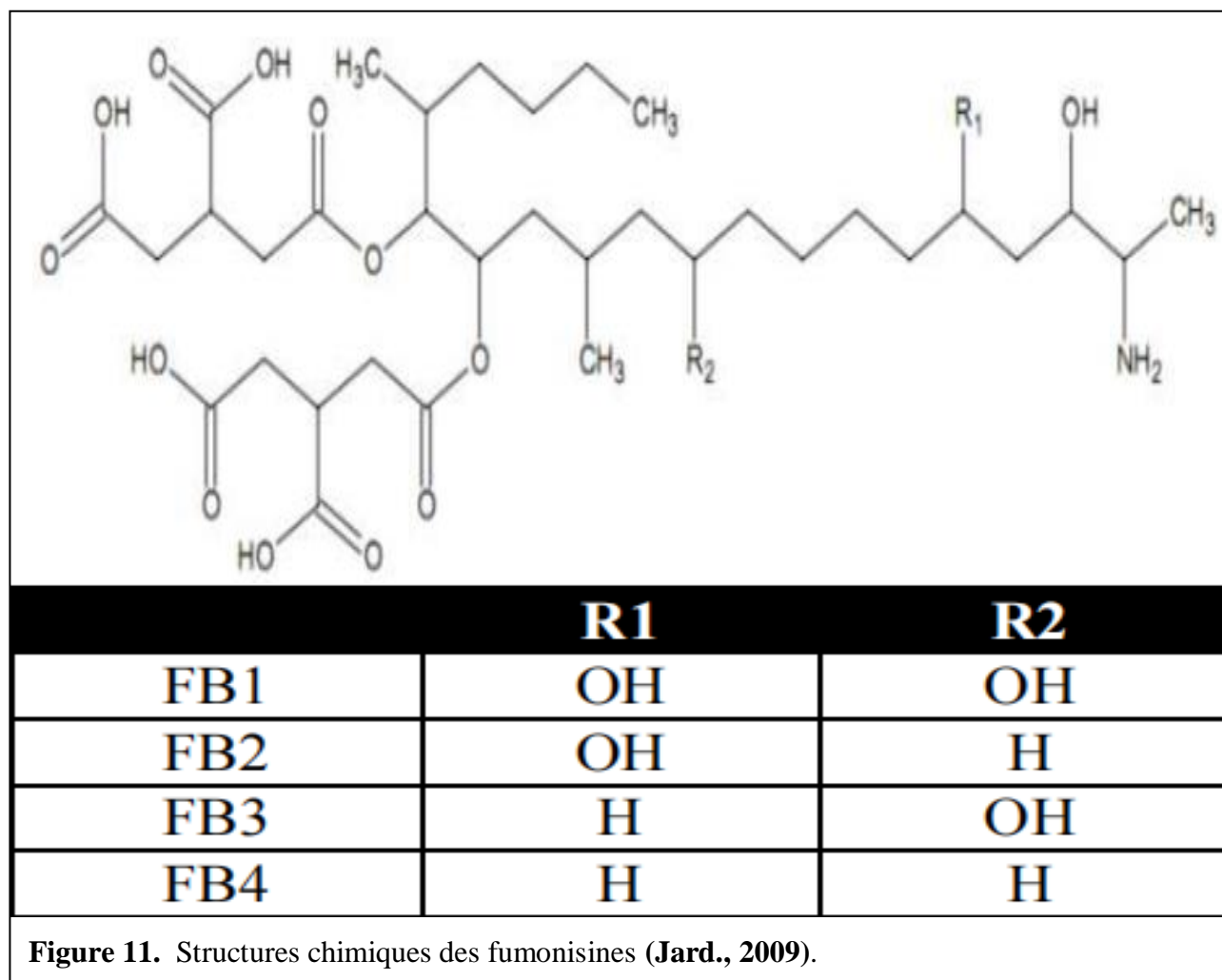
Plusieurs espèces du genre *Fusarium*, telles que *Fusarium verticillioides* et *Fusarium proliferatum*, synthétisent principalement des fumonisines (Chen et al., 1992).

Bien que plusieurs fumonisines soient identifiées et isolées, FB1, FB2 et FB3 sont les plus connues. Très fréquemment mentionné dans les produits alimentaires.

La figure 10 montre que le FB1 est un diester d'acide propane-1,2,3-tricarboxylique (Jard., 2009).



La famille des fumonisines comprend environ 15 molécules, y compris les fumonisines B1, B2, B3 et B4, comme le montre la figure 11.



### II.3. Mycotoxinogénèse :

La mycotoxinogénèse englobe toutes les conditions requises pour que les toxines fongiques se synthétisent et se sécrètent dans l'environnement. Le développement fongique est étroitement lié à la production de toxines. Par conséquent, les éléments qui peuvent influencer la croissance des champignons auront également un impact sur la production de toxines. D'autre part, les conditions optimales sont plus étroites que celles qui favorisent le développement des toxines fongiques (Hocking., 2006).

Le développement des toxines fongiques dans un environnement est d'autant plus complexe qu'une même espèce de moisissure peut produire différentes substances en fonction des conditions

environnementales. Il s'agit notamment d'*Aspergillus flavus* qui peut produire des Aflatoxines, de l'acide cyclopiazonique (CPA) et de l'acide kojique dans son ensemble. (Eaton et Gallagher.,1994)

Au contraire, une même toxine peut être synthétisée par des moisissures différentes : l'Ochratoxine A est à la fois synthétisée par *Penicillium verrucosum* et *Aspergillus ochraceus*. Ainsi, la production de mycotoxines n'est pas uniquement conditionnée par des facteurs environnementaux, mais également par la croissance d'une moisissure particulière. Ainsi, la détection d'une espèce de moisissure sur un substrat ne permet pas prédire avec certitude la présence d'une mycotoxine dans ce substrat. En revanche, les toxines sont tellement résistantes aux facteurs physiques que l'absence de moisissures sur une denrée ne garantit pas nécessairement qu'elle est dépourvue de mycotoxines.(Morin., 1994).

La toxinogénèse est un processus complexe dont la compréhension n'est pas complète. Ainsi, la production de toxines fongiques et la croissance des organismes fongiques sont influencées par différents éléments physiques, chimiques et biologiques (Lahouar., 2016).

### II.3.1. Les Facteurs physiques :

#### II.3.1. 1. Activité de l'eau $A_w$ :

L'activité d'eau nécessaire à la croissance d'une moisissure est plus faible que celui nécessaire à la production de mycotoxines. Si une moisissure est présente dans un aliment, cela ne signifie pas nécessairement qu'il contient des toxines fongiques (Morin., 1994).

La plupart des espèces fongiques ont une activité optimale de l'eau comprise entre 0,85 et 0,99. Les espèces d'*Aspergillus* et de *Penicillium* peuvent se reproduire à des  $A_w$  inférieurs à 0,75 et à une température inférieure à 25°C. Elles sont parmi les espèces xérophiles présentes dans les produits à faible teneur en eau (céréales, fruits secs...), en particulier pendant la période de stockage. D'autre part, certaines espèces de *Fusarium* nécessitent un  $A_w$  supérieur à 0,98 (Morin., 1994). Celles-ci sont des moisissures de champs qui se forment sur les plantes abîmées et dans les zones humides (Morin., 1994). Tableau 05 résume les  $A_w$  de certaines moisissures mycotoxinogènes.

**Tableau 5 .** Aw minimum et maximum de plusieurs espèces d'Aspergillus et de Penicillium (Morin., 1994).

Champignons	Aw minimum	Aw maximum
<i>Aspergillus niger</i>	0,90	0,98
<i>Aspergillus japonicus</i>	0,98	0,98
<i>Aspergillus flavus</i>	0,84	0,99
<i>Aspergillus ochraceus</i>	0,83	0,87
<i>Aspergillus parasiticus</i>	0,82	0,98
<i>Penicillium viridicatum</i>	0,83	0,86
<i>Penicillium cyclopium</i>	0,82	0,86

### II.3.1.2. Température :

La production de toxines est influencée par la température., la température de croissance optimale d'un champignon diffère de celle de la toxine. En règle générale, elle dépasse la température optimale de la production des toxines. *Penicillium viridicatum* (produit d'Ochratoxine A) se développe à des températures allant de 0 à 31°C et à un Aw de 0,95, tandis que la synthèse d'Ochratoxine A ne peut être réalisée qu'à des températures allant de 12 à 24°C .Comme pour l'activité de l'eau, la croissance des moisissures est marquée par des températures minimales, optimales et maximales (Morin., 1994)( Tableau 06).

**Tableau 6.** Les Temperatures de certaines moisissures mycotoxinogenes. (Morin., 1994)

Champignons	Tmin	Topt	Tmax
<i>Aspergillus flavus</i>	15	35	44
<i>Aspergillus clavatus</i>	10	25	37
<i>Penicillium aurantiogriseum</i>	8	24	28
<i>Penicillium purpurogenum</i>	12	28	35
<i>Fusarium tricinctum</i>	5	25	35

### II.3.1.3. Lumière :

Malgré l'absence de preuves sur l'effet de la lumière sur la croissance des moisissures, il semble qu'elle ait un effet sur la germination des spores, favorisant ainsi la dissémination fongique. Chez certaines espèces, la lumière est inévitable, tandis que chez d'autres, l'exposition prolongée aux rayons ultraviolets peut restreindre la croissance, voire entraîner la mort du mycélium (Lahouar., 2016).

### II.3.2. Facteurs chimiques :

#### II.3.2.1. Acidité du milieu – pH :

Il est possible que les moisissures se développent dans une plage de pH allant de 3 à 8, avec un pH optimal de croissance situé entre 5 et 6. Les produits alimentaires (fruits et légumes notamment) à pH inférieur à 6 sont des hôtes privilégiés de l'infection fongique (Lahouar., 2016).

Comme pour le couple température/ $A_w$ , l'écart de pH favorisant la croissance fongique est plus large que celui favorisant la production de toxines. Par conséquent, la production la plus élevée de la Fumonisine B1 (FB1) se produit à un pH de 3,7, tandis que la croissance de sa moisissure productrice, *Fusarium proliferatum*, se produit principalement à un pH de 5,6 (Lahouar., 2016).

#### II.3.2.2. Composition gazeuse :

La combinaison d'O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> est un élément sélectif pour favoriser la prolifération des champignons. Les micromycètes sont principalement aérobies, c'est-à-dire qu'ils nécessitent de l'oxygène sous forme de dioxygène (O<sub>2</sub>) pour se développer. Il existe certaines espèces qui peuvent survivre en anaérobiose, telles que *Byssoschlamys nivea*, que l'on trouvera plus en profondeur dans les aliments car elles sont moins exigeantes (Lahouar., 2016).

La croissance fongique est plus sensible à la modification de la composition gazeuse que la production de toxines fongiques. La synthèse de toxines est entravée par une concentration en O<sub>2</sub> inférieure à 1 % et des concentrations élevées de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) (Tableau 07)

Outre la réduction de la synthèse de FB1, le taux d'O<sub>2</sub> a également un impact sur la croissance du champignon. La synthèse de Fumonisine B1 est donc indécélable en l'absence de dioxygène.

**Tableau 07:** Impact de la restriction d'O<sub>2</sub> sur *Fusarium proliferatum* et la production de FB1 (Lahouar., 2016)

	Biomasse g/L	FB1 µg/g
<b>Présence d'O<sub>2</sub></b>	14,1 ± 0,5	533 ± 88,4
<b>Absence d'O<sub>2</sub></b>	4,3 ± 0,3	Non décelable

### II.3.2.3. Nature du substrat :

Les nutriments nécessaires à la croissance des champignons sont essentiels et sont issus de matières organiques en décomposition. Les enzymes transforment le substrat en nutriments nécessaires, qui seront absorbés par les membranes cellulaires des moisissures. Ces composés comprennent des sucres simples, des résidus d'amidon, des peptides et des composés carbonés (tels que les acides aminés). Les moisissures ne peuvent pas se reproduire sur tout substrat (Mitchel et al., 2004).

La production de toxines est grandement influencée par la composition chimique du substrat sur lequel le champignon se développe. Par exemple, l'acide phytique, qui se trouve fréquemment dans les céréales, réduit la production d'Aflatoxines (AF) par *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus flavus*. Inversement, certains acides aminés (par exemple la proline) favorisent cette synthèse (Mitchel et al., 2004).

### II.3.2.4. Traitement chimique du milieu :

L'impact des pesticides est captivant car ils sont largement employés dans le secteur agro-alimentaire afin de préserver les aliments et de prévenir l'apparition de maladies végétales. Si l'on les utilise avec succès, il y a peu de risque d'apparition de mycotoxines.

Toutefois, il a été prouvé qu'à des concentrations sous-létales (proches de celles qui entraînent la mort), la production de certaines mycotoxines est aisée (Mitchel et al., 2004). Par exemple, l'utilisation incorrecte de l'acide propionique dans l'orge engendre une augmentation de la production d'Aflatoxine B1 (AFB1), tandis que la croissance d'*Aspergillus flavus* est diminuée (Mitchel et al., 2004). Il est donc important d'utiliser judicieusement les fongicides.

## II.3.3. Facteurs biologiques :

### II.3.3.1. Interactions entre micro-organismes :

La présence simultanée de micro-organismes appelés "concurrents" (bactéries ou champignons) dans le même environnement perturbe la croissance des champignons et la production de toxines. Cela est

dû à la possibilité que la toxine soit détruite par une autre souche et à la concurrence pour le substrat. Les conditions environnementales peuvent également être modifiées par certains micro-organismes, ce qui les rend défavorables à la toxinogénèse.

Ainsi, une compétition se déroule entre *Aspergillus ochraceus* et *Aspergillus flavus*, quand ces deux moisissures sont présentes, la production d'aflatoxines est plus élevée, tandis que les ochratoxines sont peu sécrétées voire absentes. Ce phénomène est dû à la présence d'*Aspergillus flavus* qui monopolise la source de phénylalanine. Étant donné que l'OTA est un analogue structural de cet acide aminé, il est donc impossible de la synthétiser.

### **II.3.4. Moisissures et les mycotoxines dans chaîne alimentaire :**

#### **II.3.4.1. Contamination fongique et mycotoxines :**

La contamination fongique des aliments entraîne des modifications de la qualité organoleptique et de la valeur nutritive, mais surtout, dans certains cas, la présence de mycotoxines. Même si la contamination fongique a eu lieu, la présence de mycotoxines dans le produit agricole n'est pas nécessaire. Les conditions de croissance des moisissures sont différentes de celles de la mycotoxinogénèse. Chaque espèce ou isolat se développe dans des conditions d'humidité et de température spécifiques. Les conditions de croissance idéales peuvent différer de celles de production de mycotoxines idéales. Par exemple, *A. carbonarius* a une croissance optimale entre 30°C et 35°C, tandis que la production OTA maximale de cette espèce se situe entre 15°C et 20°C (Mitchel et al., 2004).

#### **II.3.4.2. Moisissures et mycotoxines dans la chaîne alimentaire :**

Les mycotoxines pénètrent dans la chaîne alimentaire soit directement par les denrées consommées (comme les cacahuètes, les pistaches, les amandes, les fruits secs...) soit indirectement par les produits dérivés (comme les produits issus de la panification, les céréales pour le petit déjeuner...). Les méthodes de conservation (stérilisation, pasteurisation, lyophilisation, congélation...) ne permettent pas de détruire les moisissures, ou les mycotoxines sont très peu présentes (Mitchel et al., 2004). Il est courant que les denrées soient contaminées par plusieurs mycotoxines (multiproduction de différentes mycotoxines par une même espèce ou production d'une seule mycotoxine par plusieurs espèces de moisissures en même temps).

Ainsi, il est courant que plusieurs mycotoxines soient présentes dans un seul aliment, en particulier dans les céréales, qui sont des vecteurs de mycotoxines très importants car elles sont consommées à la fois par l'homme et par les animaux. Les mycotoxines peuvent être présentes dans les produits d'origine animale (lait ou produits laitiers, charcuterie...) car elles ne sont pas métabolisées par les organismes vivants.

Par exemple, l'AFM1 est présent dans le lait de vache (**Zinedine et al., 2006**).

## **II.4.Méthodes d'analyse des mycotoxines**

En raison de leur toxicité, la détection des mycotoxines est cruciale, et le contrôle de leur présence dans certains produits est nécessaire pour assurer la sécurité alimentaire et protéger la santé des consommateurs potentiels. Les méthodes analytiques pour la détection des métabolites secondaires des moisissures comprennent des méthodes physicochimiques comme la « chromatographie sur couche mince » (CCM), « chromatographie liquide à haute performance » (CLHP), permettent la quantification des mycotoxines (**Gauthier, 2016**).

Des méthodes plus récentes et plus rapides fondées sur des principes immunochimiques comme le test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), sont couramment utilisés pour la détection et la quantification des mycotoxines dans les cultures vivrières agricoles (**Jagoda et Wioletta; navale et al., 2021**).

### **II.4.1. Méthodes physico-chimiques :**

#### **II.4.1.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) :**

La chromatographie sur couche mince est une technique fréquemment utilisée pour séparer des composés dans un but analytique ou de purification, permettant une détection qualitative et semi-quantitative des mycotoxines. Elle est rapide et peut traiter plusieurs échantillons simultanément (**Gauthier, 2016 ; Huybrechts et al., 2013**).

Elle comprend une phase stationnaire avec une fine couche de matériel absorbant (gel de silice) qui est plongée dans une phase mobile liquide (éluante) avec un solvant qui oblige les molécules à se séparer le long de la phase stationnaire. Les différences d'affinité des composés vis-à-vis des deux phases fondent cette méthode (**Gauthier, 2016**).

### **II.4.1.2. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :**

Une analyse quantitative est possible grâce à l'utilisation de la chromatographie liquide. Cette méthode présente un intérêt important pour la quantification des mycotoxines et est aujourd'hui considérée comme la méthode de choix dans ce domaine. Diverses normes considèrent l'HPLC comme une méthode de dosage de référence pour certaines mycotoxines (**Heit, 2015**).

En fonction de la phase stationnaire utilisée, il existe plusieurs types de séparation : adsorption, partage (en phase normale à polarité de phase inversée avec appariement d'ions), échange d'ions et exclusion (**Heit, 2015**).

L'éluion des solutés peut être isocratique (lorsque la composition de la phase mobile n'est pas modifiée au cours de l'analyse) ou par gradient. Pour séparer et purifier les mycotoxines, une chromatographie de partage est utilisée.

La polarité des mycotoxines dicte l'utilisation de colonnes normales ou à polarité de phase inversée.

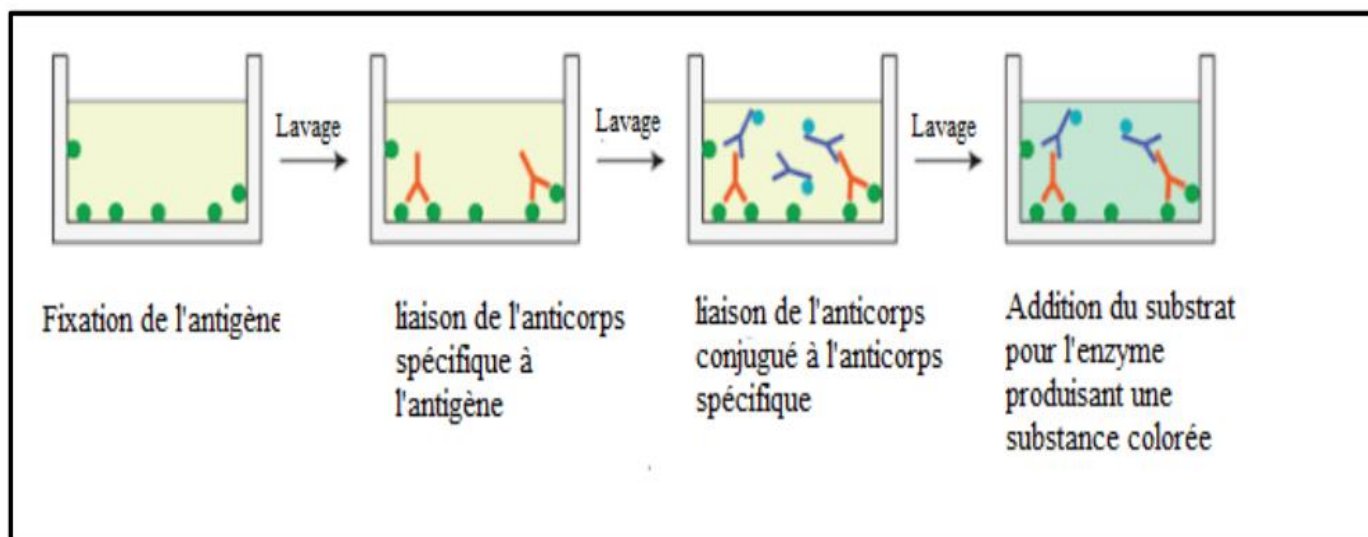
### **II.4.2. Méthodes immunologiques :**

#### **II.4.2.1. Méthode ELISA :**

La méthode ELISA (Enzyme Linked Imuno-Adsorbent Assay) est une méthode immunoenzymatique. En raison de son coût raisonnable et de son utilisation simple, elle est actuellement très populaire (**Turner et al., 2009**).

#### **Principe :**

Cette méthode utilise des anticorps spécifiques dirigés vers la mycotoxine, monoclonaux ou polyclonaux, en raison de la réaction Antigène-Anticorps. Si le réactif est limitant (méthode indirecte) ou en excès (méthode directe), on peut déterminer si la réaction est compétitive. La méthode indirecte par compétition, qui s'applique aux antigènes de toute taille, y compris les haptènes, est la plus couramment utilisée. Dans ce cas, la détection est une réaction colorimétrique avec une enzyme liée à l'anticorps (**Heit, 2015**) (Figure 12).



**Figure 12.** Les différentes étapes du test ELISA (Gauthier, 2016).

Pour identifier les composés structurellement très différents, les anticorps doivent être extrêmement spécifiques. Les tests immunochimiques comme le test (ELISA) sont devenus très populaires dans le criblage des mycotoxines. Les méthodes immunochimiques pour analyser les trichothécènes, l'ochratoxine A, la zéaralénone et la fumonisine B1 dans les céréales ont été développées dans plusieurs études. L'ELISA n'exige généralement pas de procédures de nettoyage des extraits contenant la mycotoxine directement analysée. Malgré leur inexactitude à des concentrations très basses et leurs fixations à des concentrations maximales au-delà desquelles une confirmation chromatographique est nécessaire (Huybrechts et al., 2013).

<b>Tableau 8.</b> Avantages et inconvénients des techniques analytiques les plus couramment utilisées dans la détermination des mycotoxines (Pleadin et al., 2019).		
Techniques	Avantages	Inconvénients
Chromatographie sur couche mince (CCM).	Méthode de dépistage simple à réaliser, rapide et bon marché. Détection simultanée de plus d'une mycotoxine. Sensibilité satisfaisante vis-à-vis des aflatoxines et de l'ochratoxine.	Mauvaise sensibilité (lorsqu'il s'agit de certaines mycotoxines).
Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)	Sensibilité, sélectivité et répétabilité satisfaisantes Possibilité d'automatisation (un échantillonneur automatique). Analyse rapide. Disponibilité de techniques analytiques officiellement reconnues.	Équipement coûteux. Courbe d'étalonnage non linéaire. Reproductibilité et répétabilité variables.
ELISA	Préparation simple des échantillons, bon marché. Réactivité croisée avec des équipements similaires mais très sensibles. Détection simultanée de plus d'une mycotoxine. Utilisation limitée de solvants organiques.	Mycotoxines, possibilité de faux positifs/faux négatifs, nécessite l'utilisation ultérieure d'une méthode de confirmation

***Chapitre 03 :***  
***Biodécontamination des mycotoxines par les***  
***bactériocines***

### III.1. Généralités sur la détoxification des mycotoxines :

La contamination des aliments par les mycotoxines est un problème majeur dans le domaine de la santé publique, suscitant des préoccupations croissantes en matière de sécurité alimentaire. Les mycotoxines, produites par des champignons toxiques présents dans les matières premières utilisées pour l'alimentation animale, peuvent avoir des effets dévastateurs sur la santé des animaux et la qualité des produits d'origine animale destinés à la consommation humaine (Guerre., 2000).

Face à ce défi, la recherche s'est concentrée sur le développement de méthodes de détoxification des mycotoxines afin de réduire leur impact nocif. Ces méthodes visent à éliminer ou à réduire la concentration des mycotoxines dans les aliments, garantissant ainsi la sécurité et la santé publique tout en préservant la qualité des produits alimentaires dérivés (Guerre., 2000).

#### III.1.1. Méthodes physiques :

Différentes techniques physiques peuvent être utilisées, nous les avons présentées selon qu'elles conduisent à la dénaturation des toxines ou à l'élimination des fractions altérées. Le tableau 9 présente un résumé des méthodes physiques utilisées dans la décontamination des toxines impliquées (Guerre., 2000).

**Tableau 9.** Efficacité comparée des méthodes physiques de décontamination (Guerre., 2000).

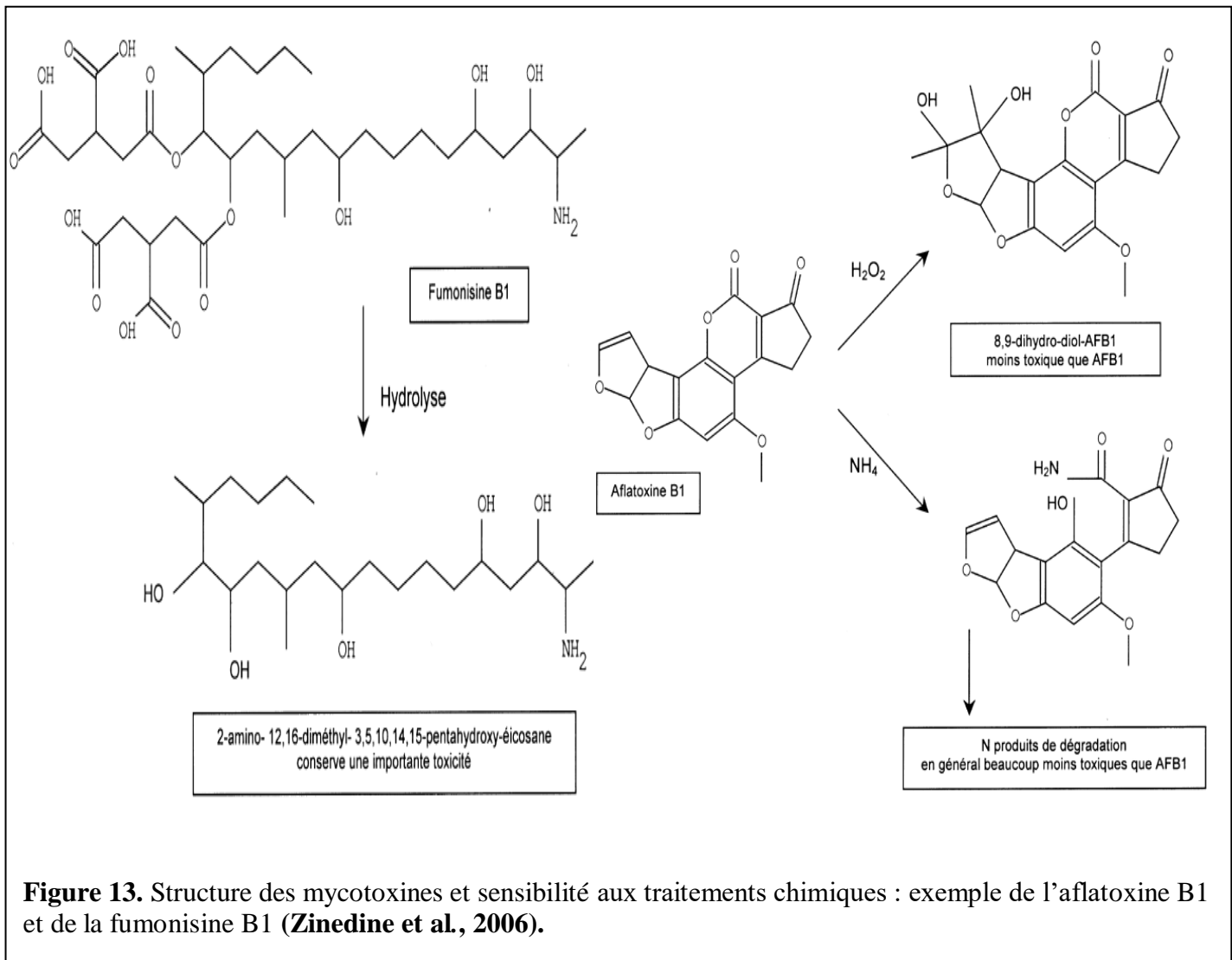
Méthode	Aliment	Toxine	Efficacité	Référence
<i>Nettoyage et élimination</i>				
Tri électronique/manuel	arachide	aflatoxines	++	27
Flottaison et séparation (densité)	arachide, maïs	aflatoxines	+++	59, 90
Tamissage	maïs	fumonisines	+++	82
Nettoyage et polissage	blé	déoxynivalénol	-	69
<i>Broyage et séparation</i>				
Broyage humide	maïs	aflatoxines	+/-	9
		zéaralénone	+/-	
Trempage	maïs	fumonisines	++	10
	blé	déoxynivalénol	++	108
Broyage à sec	maïs	ochratoxine A	++	128
		aflatoxines	+/-	108
		zéaralénone	+/-	108, 9
<i>Traitements thermiques</i>				
Chaleur humide	tous aliments	aflatoxines	+ ou -	69, 88, 127
	maïs	fumonisines	+ ou -	28, 32, 55, 93, 109
Grillage	tous aliments	aflatoxines	+ ou -	20, 67, 72
Chaleur sèche	farines	ochratoxine	++	84, 108
Chaleur	tous aliments	trichothécènes	-	108
Irradiations	tous aliments	aflatoxines	-	40, 90

+++ : élimination ou dénaturation à plus de 90 % ; ++ : élimination ou dénaturation comprise entre 70 et 90 % ; + : élimination ou dénaturation comprise entre 50 et 70 % ; - : élimination ou dénaturation inférieure à 50 % ; +/- : élimination dans certaines fractions, mais concentrations dans d'autres ; + ou - : élimination modérée, variable selon le traitement effectué.

### III. 1.2. Méthodes chimiques :

Différentes réactions chimiques peuvent modifier la structure d'une mycotoxine (hydrolyse des époxydes et des esters, oxydation des insaturations...) (Zinedine *et al.*, 2006).

Le procédé employé est nécessairement adapté à la structure du composé à dégrader, et par conséquent à une famille de mycotoxines (Figure 13).



**Figure 13.** Structure des mycotoxines et sensibilité aux traitements chimiques : exemple de l'aflatoxine B1 et de la fumonisine B1 (Zinedine *et al.*, 2006).

Les méthodes chimiques, tout comme les méthodes de dénaturation physique, laissent des « résidus » de mycotoxines sur les aliments traités, dont il sera nécessaire de vérifier l'absence de toxicité.

**Le tableau 10.** Les effets des divers traitements chimiques des aliments en fonction des toxines en présence.

Méthode	Toxine	Efficacité	Référence
<i>Acides et bases</i>			
Ammoniation	Aflatoxines	+++	85, 86
	fumonisines	?	83, 87, 123
Nixtamalisation	Aflatoxines	+ et ?	121, 98
	fumonisines	?	81
Nixtamalisation + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	fumonisines	+	87
<i>Oxydants et réducteurs</i>			
Eau oxygénée	aflatoxines	+	7
Bisulfites	aflatoxines	+	30, 31, 79
Glucose, fructose	fumonisines	+	81

+++ : dénaturation et diminution importante de la toxicité ; + : effet bénéfique ; - : effet néfaste ; ? : dénaturation sans modification de la toxicité.

### III. 1.3. Méthodes biologiques :

Les consommateurs sont très réticents aux méthodes chimiques et physiques en raison des coûts élevés, des pertes de qualité nutritionnelle des aliments, de sécurité, d'une efficacité limitée, d'une spécificité limitée et les limites des adsorbants minéraux ont incité les chercheurs à opter pour d'autres approches.

Par conséquent, les études se sont concentrées sur les méthodes de transformation biologique des mycotoxines (Zinedine et al., 2006).

#### A/ Décontamination par les levures ou autres produits dérivés de levures :

Les mycotoxines peuvent être liées aux parois des bactéries et des levures, ce qui restreint leur biodisponibilité dans le tube digestif.

La paroi cellulaire externe des levures est constituée d'un complexe d'hydrates de carbone contenant du mannose et un mélange de protéines de mannose. Les glucanes et autres glucides complexes sont présents dans les surfaces intérieures.

Des liaisons hydrogène, ionique ou des interactions hydrophobes sont utilisées dans les mécanismes d'adsorption. Environ 30% (p/p) du poids total de la cellule de *Saccharomyces cerevisiae* est constitué de la paroi cellulaire. Une faible quantité de chitine est également liée à l'intérieur de la structure squelettique (Smits et al., 1999 ; 2001).

L'équipe de Yiannikouris et al. (2006) a mené une étude *in vitro* sur la vitesse d'interaction entre différentes mycotoxines (AFB1, DON, patuline et OTA) et les  $\beta$ -glucanes provenant de différentes sources à pH du tube digestif. Les taux d'affinité les plus élevés sont observés dans les conditions acide et neutre, et ils

concernent à la fois les (1- 3)  $\beta$ -glucanes et les (1-6)- $\beta$ -glucanes. En raison de leur capacité à détruire les glucanes, les conditions alcalines ne favorisent que l'adsorption de la patuline (**Yiannikouris et al., 2006**).

Selon **Raju et Devegowda (2000)**, les mannanes ont la capacité de lier l'ochratoxine A et la toxine T-2, la zéaralénone est liée aux glucanes  $\beta$ -D.

## **B/ Décontamination par les bactéries lactiques :**

Des bactéries lactiques et des bifidobactéries présentent des structures pariétales capables de se fixer sur les mycotoxines (**Peltonen et al., 2001**). Les polycarbonates semblent être responsables de l'adsorption entre les mycotoxines et les bactéries lactiques, ce qui entraîne des liaisons hydrophobes (**Haskard et al., 2000 et El-Nezami et al., 2004**). Plusieurs espèces bactériennes ont démontré leur capacité à dégrader les aflatoxines lors de la fermentation lactique (**Blanco Jose et al., 1988**). Selon **Rasic et ses collègues (1991)**, une baisse des niveaux d'AFB1 dans le yaourt et le lait acidifié a été constatée.

Les concentrations de L'AFB1 dans le lait avant fermentation de 1000 et 1400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ont été diminuées de 97,91 % et 90 % respectivement dans le yaourt à pH 4.

En examinant la fermentation lactique du yaourt et du "leben", **Khaddor (1992)** a démontré que les bactéries lactiques adsorbent l'AFM1, mais à des taux différents car les bactéries mésophiles ont été plus performantes que les bactéries thermophiles. L'AFM1 a été dégradé de manière significative par les souches acidifiantes (*Lactococcus lactis* et *Lactobacillus bulgaricus*) par rapport aux souches aromatisantes.

## **2. Mécanisme de la biomycodetoxification :**

### **▪ Adsorption**

Ces dernières années, de nombreuses recherches ont été menées sur les adsorbants biologiques, dans le but d'obtenir une efficacité et une spécificité d'adsorption optimales tout en réduisant l'impact sur la qualité nutritionnelle des aliments par rapport aux adsorbants minéraux (**Jard, 2009**). Il existe des mycotoxines qui peuvent s'adhérer à des matériaux biologiques comme les parois de certains micro-organismes.

Les caractéristiques de l'adsorbant et des mycotoxines sont très importantes pour leur adsorption mutuelle. Effectivement, l'efficacité de l'adsorption repose principalement sur la structure physique de l'adsorbant, telles que la charge totale et sa répartition, la taille des pores et l'accessibilité de la surface. La polarité, la solubilité, la taille, la forme et, dans le cas de composés ionisés, la distribution de charge et les constantes de dissociation des mycotoxines sont également des caractéristiques importantes.

Selon **Jard (2009)**, ces adsorbants ne sont efficaces que lorsque le complexe formé est stable dans le système digestif, ce qui favorise la réduction des mycotoxines à l'urine et aux fèces.

Ces dernières années, de nombreuses recherches ont été menées sur les adsorbants biologiques, dans le but d'obtenir une efficacité et une spécificité d'adsorption optimales tout en réduisant l'impact sur la qualité

nutritionnelle des aliments par rapport aux adsorbants minéraux (Jard., 2009).

**Tableau 11.** Adsorption de certaines mycotoxines par différents micro-organismes.

	Souches de $\mu$ o	Mycotoxine	Remarques	Références
les levures ou produits dérivés de levure	<i>S. cerevisiae</i>	AFB1	<i>In vitro</i> : 40% de l'AFB1 adsorbée <i>In vivo</i> : Baisse des effets génotoxiques de l'AFB1 après ajout de <i>S. cerevisiae</i> chez le rat	<i>In vitro</i> : Shetty <i>et al.</i> , 2006, 2007 <i>In vivo</i> : Madrigan-Santillan <i>et al.</i> , 2006
	Parois de levure enrichies en glucomannanes		<i>In vitro</i> : Très efficace (A <sup>1</sup> =97%)	<i>In vitro</i> : Yiannikouris, 2004
	<i>S. cerevisiae</i> Levures œnologiques	OTA	<i>In vitro</i> : 45% d'OTA adsorbée	<i>In vitro</i> : Bejaoui <i>et al.</i> , 2004 Cecchini <i>et al.</i> , 2006 Angioni <i>et al.</i> , 2007
	MTB-100		Peu efficace (A=11%)	Yiannikouris, 2004
Les bactéries lactiques	MTB-100	ZEA	<i>In vitro</i> : Efficace (A=48%)	<i>In vitro</i> : Yiannikouris, 2004
	Glucanes modifiées de levures		Extraits de parois de levure adsorbent entre 15% et 50% de la ZEA	<i>In vitro</i> : Yiannikouris <i>et al.</i> , 2004a
	<i>L. acidophilus</i> <i>B. animalis</i>	OTA	<i>In vitro</i> : Adsorption de 95% Baisse de toxicité de 59% par analyse de micronoyaux sur cellules hépatiques humaines	<i>In vitro</i> : Fuchs <i>et al.</i> , 2008
	<i>Oenococcus oeni</i>		28% d'OTA adsorbée	Del Prete <i>et al.</i> , 2007
	<i>L. rhamnosus</i>	ZEA	<i>In vitro</i> : Adsorption de 55% De pH 4 à pH 8 Inactivation à l'acide ou à la chaleur (76% d'adsorption) augmente l'efficacité d'adsorption par rapport aux bactéries viables (47%)	<i>In vitro</i> : El-Nezami <i>et al.</i> , 2002 Niderkom <i>et al.</i> , 2006 El-Nezami <i>et al.</i> , 1998, 2002
	<i>L. rhamnosus</i>	FB1	<i>In vitro</i> : Entre 0 et 24% d'adsorption selon le pH et la souche	<i>In vitro</i> : Niderkom <i>et al.</i> , 2006

### ▪ la bioconversion :

Le terme « bioconversion biologique » désigne la métabolisation enzymatique des mycotoxines en un composé moins nocif (Zinedine *et al.*, 2006).

Les mycotoxines sont dégradées ou transformées en composés moins toxiques par des microorganismes entiers ou des enzymes.

Plusieurs microorganismes (bactéries, moisissures,...) ont démontré leur aptitude à métaboliser des mycotoxines (Jard., 2009).

**Tableau 12.** Bioconversion de certains mycotoxines par différents microorganismes.

	<b>Souches utilisées</b>	<b>Produits observés</b>	<b>Remarques</b>	<b>Références</b>
AFB1	<i>Bacillus subtilis</i>	Pas de produits observés	La fermentation de cette bactérie, incorporée dans l'aliment pour bétail permet de faciliter la croissance des animaux	Kubo, 1996 Petchkongkaew <i>et al.</i> , 2008
	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Décroissance de fluorescence donc sûrement capable de cliver le cycle lactone.	Enzyme extracellulaire. Purification de l'enzyme.	Motomura <i>et al.</i> , 2003
OTA	<i>Rhizopus sp.</i>		95% de l'OTA dégradée en 7 jours	Varga <i>et al.</i> , 2005
	<i>Aureobasidium pullulans</i>	OTa	Utilisée comme agent de biocontrôle efficace sur la vigne permettant une accumulation moindre de l'OTA dans le raisin et une diminution des symptômes de l'aspergillose	De Felice <i>et al.</i> , 2008
ZEA	<i>Rhizopus sp.</i>	ZEA-4-sulfate + $\alpha$ -zéaralénol	26% ZEA-sulfate 18% d' $\alpha$ -ZOL par rapport à ZEA initiale	El Sharkawy <i>et al.</i> , 1991
	<i>Fusarium sp.</i>	ZEA-4-sulfate	Toxicité plus faible que la ZEA par mesure de la taille d'utérus de rate	Plasencia et Mirocha, 1991

***Chapitre 04 :***  
***Biodécontamination des mycotoxines par les***  
***bactériocines***

#### IV.1. Utilisation des bactériocines pour la bio-décontamination des mycotoxines :

Les bactériocines sont des molécules produites par certaines bactéries lactiques qui ont la capacité d'inhiber la croissance d'autres bactéries, y compris des souches pathogènes. Leur action antimicrobienne en fait des agents prometteurs pour la préservation des aliments en inhibant la croissance de micro-organismes indésirables. De plus, les bactériocines peuvent également jouer un rôle dans la détoxification des mycotoxines, telles que l'aflatoxine B1, en formant des complexes avec ces composés toxiques, les rendant ainsi inactifs ou facilitant leur élimination(**Haskard et al., 2001**)

Lorsqu'associées à des bactéries lactiques, les bactériocines peuvent agir de manière synergique pour renforcer l'efficacité de la détoxification des mycotoxines. Cette approche combinée offre une solution potentiellement plus sûre et plus naturelle pour réduire la présence de mycotoxines dans les aliments et les aliments pour animaux, tout en préservant la qualité nutritionnelle des produits. En outre, l'utilisation de bactériocines dans la biodécontamination des mycotoxines peut présenter des avantages tels qu'une faible altération des caractéristiques sensorielles des aliments, des coûts réduits par rapport à d'autres méthodes de détoxification, et une approche respectueuse de l'environnement en évitant l'utilisation de produits chimiques nocifs [T4](**Sezer et al., 2013**).

Des études antérieures ont montré que certaines bactéries lactiques, telles que *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus lactis*, produisent des bactériocines qui ont une forte affinité pour des mycotoxines courantes telles que l'aflatoxine B1.

Cette capacité de liaison des bactériocines aux mycotoxines est particulièrement intéressante car elle peut réduire la biodisponibilité des mycotoxines dans le tractus gastro-intestinal, limitant ainsi leur absorption et leur toxicité.

Ces bactériocines peuvent se lier aux molécules de mycotoxines, formant des complexes stables qui réduisent l'activité toxique des mycotoxines(**Sezer et al., 2013**)

L'utilisation des bactériocines pour la biodécontamination des mycotoxines présente plusieurs avantages potentiels, notamment leur origine naturelle, leur sécurité d'utilisation dans les aliments, et leur spécificité d'action. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de liaison entre les bactériocines et les mycotoxines, ainsi que pour évaluer l'efficacité de cette approche dans des conditions réelles de production alimentaire. Cette approche innovante pourrait offrir des solutions durables pour améliorer la sécurité alimentaire et protéger la santé des consommateurs contre les risques associés aux mycotoxines(**Nassar et al., 2018**).

## IV.2. Principe de piégeage des mycotoxines par les bactériocines :

Le principe de piégeage des mycotoxines par les bactériocines repose sur l'interaction entre les groupements fonctionnels des toxines et des bactériocines, formant ainsi un complexe bactériocine-mycotoxine. Ce mécanisme permet de réduire la teneur en mycotoxines dans les aliments en les piégeant, rendant ainsi les mycotoxines moins ou non toxiques, offrant ainsi une approche prometteuse pour le bio-contrôle des mycotoxines dans les aliments.

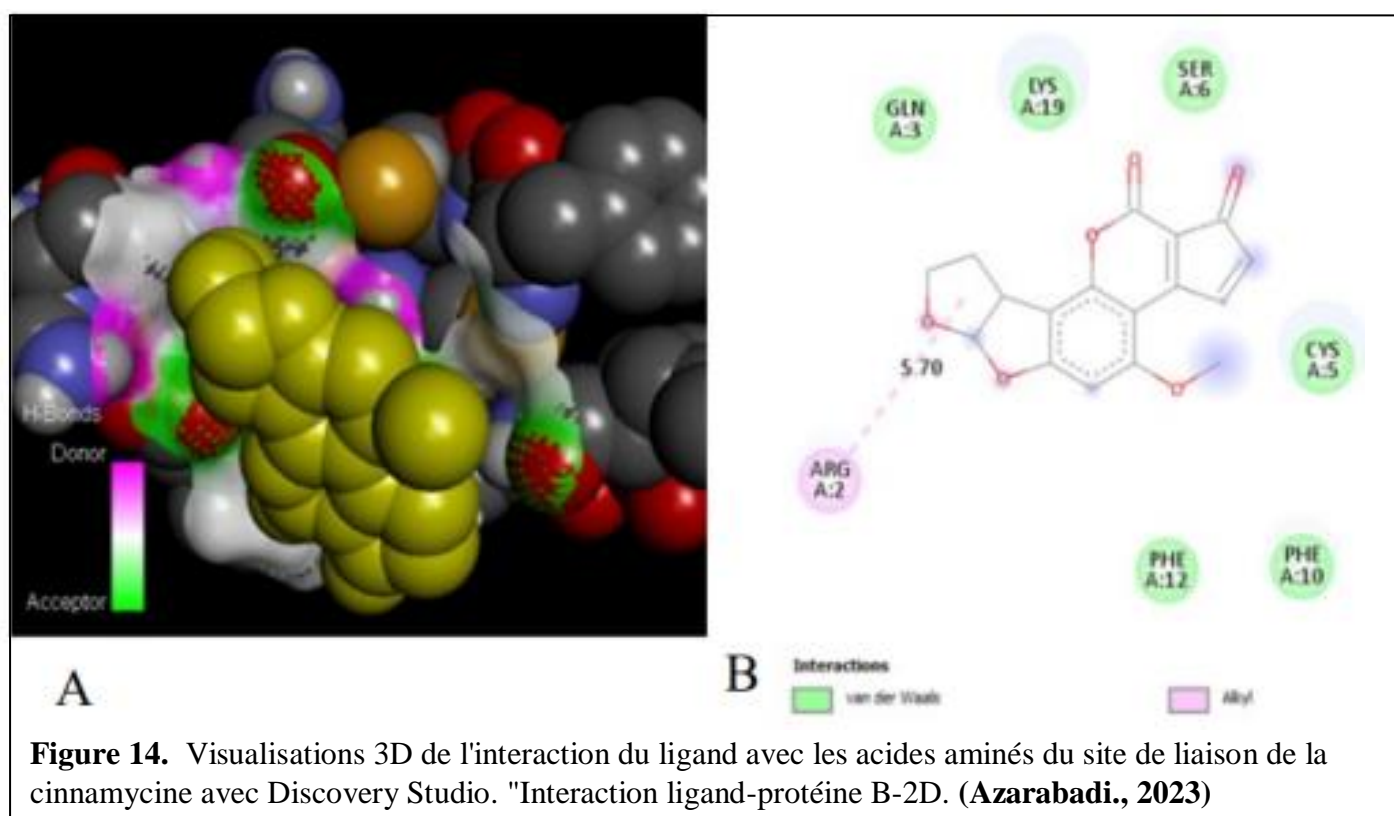
Une étude *in silico* du piégeage des mycotoxines par les bactériocines permettrait d'explorer les interactions moléculaires entre ces deux composés et de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ce processus de bio-contrôle des mycotoxines. Les étapes clés d'une telle étude pourraient inclure :

1. Modélisation moléculaire des structures 3D des bactériocines et des mycotoxines d'intérêt, en utilisant des bases de données et des logiciels de prédiction de structures.
2. Identification des groupements fonctionnels et des sites d'interaction potentiels sur les surfaces des bactériocines et des mycotoxines, en se basant sur les propriétés physico-chimiques et la complémentarité stérique.
3. Simulation de l'arrimage moléculaire (docking) entre les bactériocines et les mycotoxines pour prédire l'énergie de liaison et la stabilité des complexes formés
4. Analyse des interactions spécifiques (liaisons hydrogène, interactions électrostatiques, interactions de van der Waals, etc.) stabilisant les complexes bactériocine-mycotoxine.
5. Comparaison des énergies de liaison et des modes d'interaction pour différentes bactériocines et mycotoxines, afin d'identifier les plus efficaces pour le piégeage.
6. Validation des résultats *in silico* par des expériences *in vitro* de liaison et de piégeage, pour confirmer les prédictions computationnelles.

Cette approche *in silico* permettrait de guider la sélection et l'optimisation de bactériocines prometteuses pour le biocontrôle des mycotoxines, en complément des études expérimentales.

Dans une étude récente **Ozgen et al., (2023)**, ont étudié l'interaction entre l'AFB2 et la cinnamycine en utilisant la méthode d'insertion moléculaire. Cette étude a déterminé que l'interaction entre l'AFB2 et la cinnamycine entraînait une énergie de liaison (énergie libre de Gibbs,  $\Delta G$ ) de -5,01 kcal/mol, ce qui indique que la réaction est exothermique et se produit volontairement.

Dans le cas de l'AFB2, il forme six interactions de van der Waals avec des résidus spécifiques (Gly3, Cys5, Ser6, Phe10, Phe12, Lys19) de la cinnamycine comme le montre la figure 19, la surface d'interaction formée entre le ligand (AFB2) représenté en jaune clair et le récepteur cinnamycine, le gris foncé représente l'atome de carbone, le gris clair représente l'atome d'hydrogène, le rouge représente l'atome d'oxygène, le bleu représente l'azote, le jaune représente le soufre. Ces forces de van der Waals sont importantes dans les complexes protéine-ligand, et des études scientifiques ont démontré leur importance dans la détermination de l'affinité de liaison du ligand à la protéine(Azarabadi., 2023)



## Conclusion et Perspectives :

Les avantages potentiels de l'utilisation des bactériocines pour éliminer les mycotoxines incluent leur origine naturelle, leur sécurité d'utilisation dans les aliments, leur spécificité d'action et leur potentiel pour préserver la qualité nutritionnelle des produits. De plus, l'utilisation de bactériocines dans la biodécontamination des mycotoxines peut présenter des avantages tels qu'une faible altération des caractéristiques sensorielles des aliments, des coûts réduits par rapport à d'autres méthodes de détoxification, et une approche respectueuse de l'environnement en évitant l'utilisation de produits chimiques nocifs.

Cependant, pour pleinement exploiter le potentiel des bactériocines dans l'élimination des mycotoxines, des défis doivent être relevés. Il est essentiel de caractériser plus complètement la diversité des protéines de bactériocine, de comprendre en détail leurs modes d'action et de liaison aux mycotoxines, d'identifier les groupes de gènes impliqués dans leur production, et de clarifier les mécanismes de régulation des gènes de bactériocine.

De plus, le développement de modèles écologiques, à la fois expérimentaux et théoriques, est nécessaire pour mieux appréhender les interactions complexes entre les bactériocines et les mycotoxines dans des environnements alimentaires réels.

Bien que les mécanismes d'action exacts ne soient pas encore entièrement élucidés, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser cette stratégie de bio-contrôle et dans ce sens nous proposons des perspectives expérimentales intéressantes incluent :

- Étudier *in silico* les mécanismes moléculaires d'interaction entre les bactériocines et les mycotoxines.
- Tester l'efficacité du bio-contrôle des mycotoxines par les bactériocines *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux.
- Développer des applications concrètes comme des ferments ou des additifs alimentaires à base de bactéries lactiques productrices de bactériocine.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## A

- And, H. C., & Hoover, D. G. (2003). Bacteriocins and their food applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2(3), 82-100.
- Arous, S., Dalet, K., & Héchard, Y. (2004). Involvement of the mpo operon in resistance to class IIa bacteriocins in *Listeria monocytogenes*. *Federation of European Microbiological Societies microbiology letters*, 238(1), 37-41.E
- Allured, V. S., Collier, R. J., Carroll, S. F., & McKay, D. B. (1986). Structure of exotoxin A of *Pseudomonas aeruginosa* at 3.0-Angstrom resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(5), 1320-1324.
- Abbes, S., Ben Salah-Abbes, J., Ouanes, Z., Houas, Z., Othman, O., Bacha, H., Abdel Wahab, M.A., Oueslati, R. 2006. Preventive role of phyllosilicate clay on the immunological and biochemical toxicity of zearalenone in Balb/c mice. *International Immunopharmacology* 6, 1251-1258.
- Abbes, S., Ouanes, Z., Ben Salah-Abbes, J., Abdel-Wahhab, M., Oueslati, R., Bacha, H. 2007. Preventive role of aluminosilicate clay against induction of micronuclei and chromosome aberrations in bone-marrow cells of Balb/c mice treated with zearalenone. *Mutation Research* 631, 85-92.
- Azarabadi, N. (2023). *Interactions of AFB2 Aflatoxin and Cinnamycin bacteriocin by Molecular Docking*. 3, 28–31.

## B

- Bauer, R., & Dicks, L. M. T. (2005). Mode of action of lipid II-targeting lantibiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 101(2), 201-216.
- Baty, D., Frenette, M., Lioubès, R., Geli, V., Howard, S. P., Pattus, F., & Lazdunski, C. (1988). Functional domains of colicin A. *Molecular microbiology*, 2(6), 807-811.
- Bhatnagar, D., Payne, G.A., Cleveland, T.E. Robens, J.F. (2004) Mycotoxins: current issue in USA. In H. Barug, H.P. van Egmond, R. Lopez-Garcia, W.A. van Osenbruggen and A. Visconti (eds). *Meeting the mycotoxin menace*, pp. 17–47. Wageningen, the Netherlands, Wageningen Academic Publisher.
- Bennett, J. W., Klich, M. 2003. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews* 16, 497-516.

Bemena, L. D., Mohamed, L. A., Fernandes, A. M., & Lee, B. H. (2014). Applications of bacteriocins in food, livestock health and medicine. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3(12), 924-49.

Becerril, R., Nerín, C., & Silva, F. (2020). Encapsulation Systems for Antimicrobial Food Packaging Components: An Update. *Molecules*, 25(5), 1134.

Botton, B., Breton, A., Fèvre, M., Gauthier, S., Guy, P., Larpent, J.P., Reymond, P., Sanglier, J.J., Vayssier, Y., Veau, P. (1990). *Moisissures utiles et nuisibles, Importance industrielle*, Ed. Masson, Paris, 512p.

## C

---

Conkova, E., Laciakova, A., Pastorova, B., Seidel, H., & Kovac, G. 2001. The effect of zearalenone on some enzymatic parameters in rabbits. *Toxicology Letters* 121, 145-149.

Chen, J., Mirocha, C.J., Xie, W., Hogge, L.R., Olson, S.C. 1992. Production of the mycotoxin fumonisin B1 by *Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici*. *Applied and Environmental Microbiology* 60, 847-852.

Castegnaro, M., Pfohl-Leszkowicz, A. (2002) Les mycotoxines: contaminants omniprésents dans l'alimentation animale et humaine. Moll. & Moll. (Eds). *La sécurité alimentaire du consommateur*. Lavoisier, Tec doc.

Charlesworth, J. C., & Burns, B. P. (2015). Untapped resources: biotechnological potential of peptides and secondary metabolites in archaea. *Archaea*, 2015, 1-7.

Cleveland, J., Montville, T. J., Nes, I. F., & Chikindas, M. L. (2001). Bacteriocins: safe, natural antimicrobials for food preservation. *International Journal of Food Microbiology*, 71(1), 1-20.

Chikindas, M. L., Weeks, R., Drider, D., Chistyakov, V. A., & Dicks, L. M. (2018). Functions and emerging applications of bacteriocins. *Current Opinion in Biotechnology*, 49, 23-28.

Chabasse, D., Bouchara, J.P., de Gentile, L., Brun, S., Cimon, B., Penn, P. 2002. *Les moisissures à intérêt médical*. Cahier de formation N° 25. Bioforma 230 bd Raspail 75014 Paris.

Charlesworth JC, Burns BP. 2015. Untapped Resources: Biotechnological Potential of Peptides and Secondary Metabolites in Archaea. *Archaea*, 2015: 1-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/282035>

Cotter PD, Hill C, Ross RP. 2005. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nature Reviews Microbiology*, 3(10): 777-788. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1273>

Cenatiempo, Y., Berjeaud, J. M., Biet, F., Fremaux, C., Hechard, Y., & Robichon, D. (1996). *Bactériocines de bactéries lactiques : données récentes sur leur structure, leur mode d'action et leurs déterminants*

génétiques. *Le Lait*, 76(1–2), 169–177. <https://doi.org/10.1051/lait:19961-215>

## D

---

Dortu, C., & Thonart, P. (2009). Les bactériocines des bactéries lactiques: Caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnology, Agronomy and Society and Environment*, 13(1), 143–154.

Delves-Broughton, J., Blackburn, P., Evans, R. J., & Hugenholtz, J. (1996). Applications of the bacteriocin, nisin. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 69(2), 193-202.

Dortu C , Thonart P. 2009. Les bactériocines des bactéries lactiques: caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des alimentaires. produits *Biotechnologie Agronomie Société et Environnement*.13(1): 143-154.

Duquesne S, Destoumieux-Garzón D, Peduzzi J, Rebuffat S. 2007. Microcins, gene-encoded antibacterial peptides from enterobacteria. *Natural Product Reports*, 24(4): 708-734. doi:

<http://dx.doi.org/10.1039/b516237h>

Driessen, A. J., van den Hooven, H. W., Kuiper, W., Van de Camp, M., Sahl, H. G., Konings, R. N., & Konings, W. N. (1995). Mechanistic studies of lantibiotic-induced permeabilization of phospholipid vesicles. *Biochemistry*, 34(5), 1606-1614.

Diep DB, Nes IF. 2002. Ribosomally synthesized antibacterial peptides in Gram positive bacteria. *Current Drug Targets*. 3(2): 107-122. doi: [http://dx.doi.org/10.2174/1389450024\\_605409](http://dx.doi.org/10.2174/1389450024_605409)

De Zamaroczy M, Chauleau M. 2011. Colicin killing: foiled cell defense and hijacked cell functions. In *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications*, Drider D, Rebuffat S (eds). Springer: New York; 255-287

## E

---

Eaton, D. L., Gallagher, E. P. 1994. Mechanisms of aflatoxins carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 34, 135-172.

## F

---

Fernandez B. 2014. Activité biologique et impact sur le microbiote intestinal des bactéries lactiques bactériocinogènes. PhD thesis, Université Laval, Québec, p. 143.

Feng G, Guron GKP, Churey JJ, Worobo RW. 2009. Characterization of mundticin L, a class IIa anti-*Listeria* bacteriocin from *Enterococcus mundtii* CUGF08. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(17): 5708-5713. doi: 10.1128/AEM.00752-09

## G

- Guerre, P. (2000). Intérêt des traitements des matières premières et de l'usage d'adsorbants lors d'une contamination des aliments du bétail par des mycotoxines. *Revue de Médecine Vétérinaire, April*.  
 GUERRE P. : Principales mycotoxicoses observées chez les ruminants. *Le Point Vétérinaire*, 1998, 29, 1231-38.
- Gauthier, A., 2016. Les mycotoxines dans l'alimentation et leur incidence sur la santé. Thèse de doctorat : Science pharmaceutique. Paris : Université de Bordeaux, 120 p.

## H

- Haskard, C. A., El-Nezami, H. S., Kankaanpää, P. E., Salminen, S., & Ahokas, J. T. (2001). Surface Binding of Aflatoxin B1 by Lactic Acid Bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(7), 3086–3091. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.7.3086-3091.2001>
- Hocking, A.D. 2006. *Aspergillus and related teleomorphs*. Food Science Australia. Woodhead Publishing 451-487.
- Huybrechts, B et al., 2013. Méthodes analytiques de détermination des mycotoxines dans les produits agricoles. *Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques*, 22 (3), 202\_215.
- Heng NCK , Tagg JR. 2006. What's in a name? Class bacteriocins. *distinction Nature for Reviews Microbiology*, 4(2). doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1273-c1>
- Heit, S., 2015. Identification de *Fusarium* et détection des mycotoxines associées par MALDI-TOF. Thèse doctorat : Faculté de pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 114 P.
- Huybrechts, B et al., 2013. Méthodes analytiques de détermination des mycotoxines dans les produits agricoles. *Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques*, 22 (3), 202\_215.

## I

- Immunopharmacology* 6, 1251-1258. Abbes, S., Ouanes, Z., Ben Salah-Abbes, J., Abdel-Wahhab, M., Oueslati, R., Bacha, H. 2007. Preventive role of aluminosilicate clay against induction of micronuclei and chromosome aberrations in bone-marrow cells of Balb/c mice treated with zearalenone. *Mutation Research* 631 , 85-92.
- International Agency for Research on Cancer, IARC. 1993. Evaluation of carcinogenic risks of chemical to humans. In 'Some naturally-occurring substances: Food Items and Constituents'. Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. IARC monographs, Vol 56 Lyon, France, 359-362.

- International Agency for Research on Cancer, IARC. 1999. Monographs on the overall evaluations of carcinogenicity to humans. IARC monographs, Vols. 1-73 Lyon, France, 1-
- International Agency for Research on Cancer, IARC. 2002. Monograph on the Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. Summary of Data Reported and Evaluation, Vol. 82 Lyon, France, 171-175.
- Ibrahim, O. O. (2019). Classification of Antimicrobial Peptides Bacteriocins, and the Nature of Some Bacteriocins with Potential Applications in Food Safety and Bio-Pharmaceuticals. *EC Microbiology*, 15, 591-608.
- Iwatani S, Zendo T, Sonomoto K. 2011. Class Iid or linear and non-pediocin like bacteriocins. In *Prokaryotic Antimicrobial Peptides : From Genes to Applications*, Drider D , Rebuffat S (eds). Springer: New York; 237-252

## J

---

- James, R., Penfold, C. N., Moore, G. R., & Kleanthous, C. (2002). Killing of E. coli cells by E group nuclease colicins. *Biochimie*, 84(5-6), 381-389.
- Jagoda, K.P et Wioletta, B., 2021. Mycotoxines — Prévention, détection, impact sur la santé animale. *Processus*, 9, 2-17.
- Jasniewski, J. (2008). Étude des mécanismes d'action de bactériocines de la sous classe Iia. Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine.
- Johnson, E. M., Jung, D. Y. G., Jin, D. Y. Y., Jayabalan, D. R., Yang, D. S. H., & Suh, J. W. (2018). Bacteriocins as food preservatives: challenges and emerging horizons. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(16), 2743-2767.
- Jard, G. (2009). Etude de différents modes d'élimination biologique de la zéaralénone, mycotoxine présente dans les céréales: Adsorption et Biotransformation. *Thèse de Doctorat En Microbiologie et Biocatalyse Industrielles, Université de TOULOUSE*, 9.

## K

---

- Klaenhammer TR (1988) Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie* 70,337-349
- Klaenhammer TR (1990) Antimicrobial and bac teriocin interaction of the lactic acid bacteria.
- Karpiński, T. M., & Szkaradkiewicz, A. K. (2013). Characteristic of bacteriocines and their application. *Polish Journal of Microbiology*, 62(3), 223-235.
- Kaya, H. İ., Özel, B., & Şimşek, Ö. (2019). A Natural Way of Food Preservation: Bacteriocins and Their

Applications. In, Health and Safety Aspects of Food Processing Technologies. Springer, Cham, 633-659.

Khaneghah, A. M., Hashemi, S. M. B., & Limbo, S. (2018). Antimicrobial agents and packaging systems in antimicrobial active food packaging: An overview of approaches and interactions. *Food and Bioprocess Processing*, 111, 1-19.

Kurtzman, C.D., Horn, B.W., Hesseltine, C.W. 1987. *Aspergillus nomius*, a new aflatoxin producing species related to *Aspergillus flavus* and *Aspergillus tamaris*. *Antonie van Leeuwenhoek Journal of Microbiology* 53, 158-174.

## L

Lazdunski, C. J., Bouveret, E., Rigal, A., Journet, L., Llobès, R., & Bénédicti, H. (1998). Colicin import into *Escherichia coli* cells. *Journal of Bacteriology*, 180(19), 4993-5002.

Le Bars, J., Le Bars, P. (1998) Strategy for safe use of fungi and fungal derivatives in food processing in Mycotoxins in Food chain, (Le Bars, J., Galtier, P., eds), *Revue Méditerranéenne Vétérinaire*.149: 493-500.

Lahouar, A. (2016). *Mycotoxines et champignons mycotoxinogènes dans les grains de sorgho commercialisé en Tunisie : Incidence et profils écophysiologicals*. 225. <http://hdl.handle.net/10803/400373>

## M

Makhloufi KM. 2011. Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolée du boza. PhD Thesis, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, Paris, p. 228.

Müller-Auffermann, K., Grijalva, F., Jacob, F., & Hutzler, M. (2015). Nisin and its usage in breweries: a review and discussion. *Journal of The Institute of Brewing*, 121(3), 309-319.

Mitchell, D., Parra, R., Aldred, D., Magan N. 2004. Water and temperature relations of growth and ochratoxin A production by *Aspergillus carbonarius* strains from grapes in Europe. *Journal of Applied Microbiology* 97, 439-445.

Meindl K, Schmiederer T, Schneider K, Reicke A, Butz D, Keller S, Gühring H, Vértesy L, Wink J, Hoffmann H. 2010. Labyrinthopeptins: a new class of carbacyclic lantibiotics. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(6): 1151-1154. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200905773>

## N

Nassar, W., Elbarbary, H., Ibrahim, E., Mohammed, H., & Ibrahim, M. (2018). A New Trial in Egypt to Detoxify AFM1 in UHT Milk by Lactobacilli and their Bacteriocins. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 59(1), 60. <https://doi.org/10.5455/ajvs.299013>

Navale, V. et al., 2021. Aspergillus derived mycotoxins in food and the environment: Prevalence, detection, and toxicity. *Toxicology Reports*, 8, 1008-1030.

Nes IF, Diep DB , Holo H. 2007. Bacteriocin diversity in Enterococcus. *Streptococcus Journal and of Bacteriology*, 189(4): 1189-1198. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/JB.01254-06>

Nelson P.E., Toussoun T.A., Marasas W.F.O. 1983. *Fusarium species: an illustrated manual for identification*. Pennsylvania state Univ. editor

Nissen-Meyer J, Oppegård C, Rogne P, Haugen HS, Kristiansen PE. 2011. The two-peptide (Class-IIb) bacteriocins: genetics, biosynthesis, structure, and mode of action. In *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From genes to applications*, Drider D , S Rebuffat (eds). Springer: New York; 197-212.

Nissen-Meyer J, Rogne P, Oppegard C, Haugen H , Kristiansen P. 2009. Structure-function relationships of the non-lanthionine-containing peptide (class II) bacteriocins produced by gram-positive bacteria. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 10(1): 19-37. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/138920109787048661>

## P

---

Pitt J.I. 1988. *Laboratory guide to common Penicillium species*, Academia Press editor, London.

Pitt, D. B., Plestina.J.I, Shepard, R., Solfrizzo, G., Verger, M., Walker, P.J.P. 2001. Safety evaluation of certain mycotoxins in food. In *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Rome: Food and Agriculture Organization*, pp. 281.

Piard, J. C., & Desmazeaud, M. (1992). Inhibiting factors produced by lactic acid bacteria. 2. Bacteriocins and other antibacterial substances. *Le Lait*, 72(2), 113–142. <https://doi.org/10.1051/lait:199229>

Patton, G.C. et Van Der Donk, W.A. (2005). New developments in lantibiotic biosynthesis and mode of action. *Current Opinions on Microbiology*, 8, 543-551.

Proc 6th Int Symp on the Genetics of Indus trial Microorganisms, Strasbourg, 433-445

Schillinger U (1990) Bacteriocins of lactic acid bacteria. In: *Biotechnology and Food Safety* (Bills DD, Kung SD, eds) Butterworths Heinemann, Boston

## R

- Riley, M. A., & Wertz, J. E. (2002). Bacteriocins: Evolution, ecology, and application. *Annual Review of Microbiology*, 56, 117–137. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.56.012302.161024>
- Raper K., Fennell D.J. 1965. The genus *Aspergillus*”, Williams and Wilkins editors, Baltimore.
- Rea MC, Ross RP, Cotter PD , Hill C. 2011. Classification of bacteriocins from Gram-positive bacteria. In *Prokaryotic antimicrobial peptides: From genes to applications*, Drider D , Rebuffat S (eds). Springer: New York; 29-53.
- Rebuffat S. 2011. Bacteriocins from Gram Negative Bacteria: A Classification? In *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From genes to applications*, Drider D , Rebuffat S (eds). Springer: New York; 55-72.
- Riley MA , Wertz JE. 2002. Bacteriocin diversity: ecological and evolutionary perspectives *Biochimie*, 84(5): 357364. doi:9084(02)01421-9
- Riley, M. A., & Chavan, M. A. (2007). *Bacteriocins*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 34-45.
- Rea MC, Ross RP, Cotter PD , Hill C. 2011. Classification of bacteriocins from Gram-positive bacteria. In *Prokaryotic antimicrobial peptides: From genes to applications*, Drider D , Rebuffat S (eds). Springer: New York; 29-53.
- Rodriguez, E., Arques, J. L., Nunez, M., Gaya, P., & Medina, M. (2005). Combined effect of high pressure treatments and bacteriocin-producing lactic acid bacteria on inactivation of *Escherichia coli* O157: H7 in raw-milk cheese. *Applied Environmental Microbiology*, 71(7), 3399-3404.
- Roquebert M.F. 1998. Taxonomie des moisissures ; Méthodes de culture et techniques d’observation ; Identification”, in “Moisissures des aliments peu hydratés”, Ed. Tec & Doc, 39-95.
- Reeves P (1972) *The Bacteriocins* (Kleinzeller A, Springer GF, Wittmann HG, eds) Springer Verlag, Berlin
- 
- S**
- Sezer, Ç., Güven, A., Oral, N. B., & Vatansever, L. (2013). Detoxification of aflatoxin B1 by bacteriocins and bacteriocinogenic lactic acid bacteria. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 37(5), 594–601. <https://doi.org/10.3906/vet-1301-31>
- Silva, C. C., Silva, S. P., & Ribeiro, S. C. (2018). Application of bacteriocins and protective cultures in dairy food preservation. *Frontiers in microbiology*, (9), 594.

## T

Taale, E., Savadogo, A., Zongo, C., Tapsoba, F., Karou, S. D., & Traore, A. S. (2016). Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne: cas des bactériocines. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 384. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v10i1.29>

Turner, N.W., Subrahmanyam, S., and Piletsky, S.A., 2009. Analytical methods for determination of mycotoxins: A review. *Analytica Chimica Acta*, 632 (2), 168–180.

## V

Vandervennet, M., (2020). *produits par des archées de milieux hypersalins To cite this version : HAL Id : hal-03079886 Sciences de la Vie et de la Terre Les halocines C8 et H4 , composés antimicrobiens produits par des.*

Verma AK, Banerjee R, Dwivedi HP, Juneja VK. 2014. Bacteriocins: Potential in Food Preservation. In *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)*, Batt CA, ML Tortorello (eds). Elsevier; 180-186

Viedma, P. M., López, A. S., Omar, N. B., Abriouel, H., López, R. L., Valdivia, E., ... & Gálvez, A. (2008). Enhanced bactericidal effect of enterocin AS-48 in combination with high-intensity pulsed electric field treatment against *Salmonella enterica* in apple juice. *International journal of food microbiology*, 128(2), 244-249.

## W

Willey, J. M., & van der Donk, W. A. (2007). Lantibiotics: peptides of diverse structure and function. *Annual Reviews of Microbiology*, 61, 477-501.

## Y

Yiannikouris, A., & Jouany, J. P. (2002). Les mycotoxines dans les aliments des ruminants, leur devenir et leurs effets chez l'animal. *Productions Animales*, 15(1), 3–16. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2002.15.1.3683>

## Z

Zouhir A, Hammami R, Fliss I, Hamida JB. 2010. A new structure-based classification of Gram-positive bacteriocins. *The Protein Journal*. 29(6): 432-439. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10930-010-9270-4>

Zinedine, A. 2004. Détermination des mycotoxines dans les aliments et étude de la réduction des aflatoxines par les bactéries lactiques isolées des ferments panaires traditionnels. Université Sidi Mohamed Ben Abdallah.

